**Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Niraparib (Zejula)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## Modul 4 A

*Erstlinien-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.11.2020

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **4**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **19**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **26**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ..... **30**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 31
4.2 Methodik ..... 61
4.2.1 Fragestellung ..... 61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 63
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 66
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 66
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 67
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ..... 70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 73
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation ..... 74
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika ..... 74
4.2.5.2.3 Endpunkte ..... 75
4.2.5.2.4 Statistische Methodik ..... 82
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 99
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 113

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 114
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT ... 115
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 122
4.3.1.3.3 Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression – RCT ... 154
4.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT ... 160
4.3.1.3.5 Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT ... 165
4.3.1.3.6 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT ... 188
4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT ... 211
4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 – RCT ... 234
4.3.1.3.9 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT ... 292
4.3.1.3.9.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 292
4.3.1.3.9.2 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 – RCT ... 309
4.3.1.3.9.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT 319
4.3.1.3.9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) ... 327
4.3.1.3.9.5 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - RCT ... 333
4.3.1.3.9.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 344
4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT ... 381
4.3.1.3.10.1 Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben – RCT ... 387
4.3.1.3.10.2 Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben – RCT ... 392
4.3.1.3.10.3 Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression – RCT ... 407
4.3.1.3.10.4 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT. 414
4.3.1.3.10.5 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT ... 427
4.3.1.3.10.6 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT ... 428
4.3.1.3.10.7 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT ... 429
4.3.1.3.10.8 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 – RCT ... 432
4.3.1.3.10.9 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 441
4.3.1.3.10.10 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 – RCT ... 471
4.3.1.3.10.11 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT ... 473
4.3.1.3.10.12 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – RCT ... 474
4.3.1.3.10.13 Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT ... 475
4.3.1.3.10.14 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 477
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 503
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 504
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 504
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 504

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 505
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 505
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 505
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 508
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 508
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 508
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 508
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 509
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 510
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 510
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 511
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 512
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 512
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 512
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 513
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 513
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 513
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 514
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 514
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 514
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 514
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 515
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 526
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 526
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 526
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 527
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 527
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 527
4.6 Referenzliste ... 528
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 536**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 540**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 542**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 547**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 583**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 597**
**Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen ... 622**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 39
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 41
Tabelle 4-3: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PRIMA-Studie ..... 45
Tabelle 4-4: Patientinnen mit Progression in der PRIMA-Studie ..... 45
Tabelle 4-5: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 49
Tabelle 4-6: Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 52
Tabelle 4-7: Gegenüberstellung der Studienpopulationen von PR-30-5017-C (PRIMA) und GOG-0218 ..... 55
Tabelle 4-8: Gegenüberstellung der publizierten Ergebnisse zu Wirksamkeit aus PRIMA und GOG-0218 ..... 56
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs ..... 64
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte ..... 75
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 94
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 95
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 98
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 99
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 102
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 103
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen PR-30-5017-C (PRIMA) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 104
Tabelle 4-19: Zusammenfassung des FIGO-Krebsstadiums, der Debulking-Chirurgie und des Resttumors (ITT) ..... 108
Tabelle 4-20: Zusammenfassung des FIGO-Krebsstadiums, der Debulking-Chirurgie und des Resttumors (ITT-GVD) ..... 109

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 118
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 120
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) ... 122
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 125
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
Tabelle 4-32: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie ... 129
Tabelle 4-33: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie ... 129
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ... 130
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ... 133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ... 136
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ... 139
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 142
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 145
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 148

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ..... 151

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression ..... 154

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 155

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 156

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 157

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 159

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie ..... 160

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 161

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 162

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 163

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels FOSI ..... 166

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels FOSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 167

Tabelle 4-53: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT) ..... 167

Tabelle 4-54: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT-GVD) ..... 168

Tabelle 4-55: Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 169

Tabelle 4-56: Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 172

Tabelle 4-57: Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 175

Tabelle 4-58: Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 177

Tabelle 4-59: Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 179

Tabelle 4-60: Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 181

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 183

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 184

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 184
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 185
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ..... 188
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 189
Tabelle 4-67: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT) ..... 189
Tabelle 4-68: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT-GVD) ..... 190
Tabelle 4-69: Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 192
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 194
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 197
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 199
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 201
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 205
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 206
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 206
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 207
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 ..... 211
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 212
Tabelle 4-81: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT) ..... 212
Tabelle 4-82: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT-GVD) .. 213
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 214
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 217

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 221

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 223

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 225

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 227

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 229

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (ITT-GVD) ..... 229

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 230

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (ITT-GVD) ..... 231

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 ..... 234

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 235

Tabelle 4-95: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT) ..... 236

Tabelle 4-96: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT-GVD) ..... 237

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Körperbild Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 238

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Körperbild Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 240

Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 242

Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 245

Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 247

Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 250

Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 252

Tabelle 4-104: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 254

Tabelle 4-105: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 257

Tabelle 4-106: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 259

Tabelle 4-107: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 262

Tabelle 4-108: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 264

Tabelle 4-109: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 266

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 269

Tabelle 4-111: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 271

Tabelle 4-112: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 274

Tabelle 4-113: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 276

Tabelle 4-114: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 278

Tabelle 4-115: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 280

Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 282

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 284

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 285

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 285

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 286
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ..... 292
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 293
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 293
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 294
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)..... 294
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)..... 295
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)..... 298
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)..... 305
Tabelle 4-129: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 .... 309
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 310
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 310
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 311
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 311
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 312
Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 314
Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 317
Tabelle 4-137: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ..... 319
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 320
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 320
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 321

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 321

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 322

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 324

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 325

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (tödlich) ..... 328

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 328

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 329

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 329

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegendem unerwünschtes Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 330

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 330

Tabelle 4-151: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse . 333

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 334

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 334

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 335

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 335

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 336

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)..... 338

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)..... 341

Tabelle 4-159: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse..... 344

Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 345

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 346

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 351

Tabelle 4-163: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib) ..... 356

Tabelle 4-164: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo) ..... 357

Tabelle 4-165: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD) (Niraparib) ..... 358

Tabelle 4-166: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD) (Placebo) ..... 359

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 360

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 364

Tabelle 4-169:Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 368

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 372

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 375

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 378

Tabelle 4-173 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ..... 383

Tabelle 4-174: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 387

Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 387

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 389

Tabelle 4-177: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 392

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 392

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 394

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 397

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) 400

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)..... 403

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Startdosierung“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) 406

Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 407

Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 407

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 408

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ..... 411

Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 414

Tabelle 4-189: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 414

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 415

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 418

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 421

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 424

Tabelle 4-194: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 427

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 427

Tabelle 4-196: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 428

Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 428

Tabelle 4-198: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 429

Tabelle 4-199: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 429

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 430

Tabelle 4-201: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT) ..... 432

Tabelle 4-202: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD) ..... 433

Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 434

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 435

Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 436

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 437

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 438

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 439

Tabelle 4-209: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ..... 441

Tabelle 4-210: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ..... 443

Tabelle 4-211: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 445

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ..... 447

Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 450

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 451

Tabelle 4-215: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 452

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 453

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 454

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ... 455

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ... 456

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 458

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor) ... 460

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 463

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 464

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 465

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 466

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 467

Tabelle 4-227: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Hypertonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 468

Tabelle 4-228: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor) ... 469

Tabelle 4-229: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 471

Tabelle 4-230: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 472

Tabelle 4-231: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 473

Tabelle 4-232: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 473

Tabelle 4-233: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 474

Tabelle 4-234: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 475

Tabelle 4-235: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 475

Tabelle 4-236: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 476

Tabelle 4-237: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 477

Tabelle 4-238: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 478

Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ... 479

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 481

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 484

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor) ... 486

Tabelle 4-243: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ... 487

Tabelle 4-244: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ... 488

Tabelle 4-245: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ... 489

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 492

Tabelle 4-247: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor) ..... 493

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 494

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 497

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor) ..... 498

Tabelle 4-251: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ..... 499

Tabelle 4-252: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ..... 500

Tabelle 4-253: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF) ..... 501

Tabelle 4-254: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD) ..... 502

Tabelle 4-255: Liste der eingeschlossenen Studien ..... 504

Tabelle 4-256: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 505

Tabelle 4-257: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 506

Tabelle 4-258: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 506

Tabelle 4-259: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 507

Tabelle 4-260: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 507

Tabelle 4-261: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 509

Tabelle 4-262: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 510

Tabelle 4-263: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 510

Tabelle 4-264: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 511
Tabelle 4-265: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..... 513
Tabelle 4-266: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 513
Tabelle 4-267: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 521
Tabelle 4-268: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 523
Tabelle 4-269: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 526
Tabelle 4-270 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT ..... 547
Tabelle 4-271 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT ..... 554
Tabelle 4-272 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT ..... 574
Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ..... 584
Tabelle 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ..... 598

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4-1: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-Population) (Niraparib) ..... 38

Abbildung 4-2: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD-Population) (Niraparib) ..... 38

Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30 vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall ..... 48

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall ..... 49

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall ..... 50

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression). KI: Konfidenzintervall ..... 51

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 97

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 121

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 121

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 126

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 126

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 132

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 135

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 138

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression) ..... 141

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ..... 144

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 147

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 150

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression) ... 153

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 158

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 158

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 164

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 164

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 174

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 175

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 186

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 186

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 187

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 187

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 197

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 197

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 208

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 209

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 209

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 210

Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 220

Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 220

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 232

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 232

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 233

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 233

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 287

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) . 288

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 289

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 290

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 296

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 296

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 313

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 313

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 323

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 323

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) - Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 327

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 331

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 332

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ... 337

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ... 337

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 390

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 390

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 391

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 395

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 395

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ... 396

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ... 398

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ... 398

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ... 399

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 401

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 401

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ... 402

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ... 404

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ... 404

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ..... 405

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 409

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 410

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor) ..... 410

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ..... 412

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ..... 413

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor) ..... 413

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 416

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 417

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 417

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 419

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 420

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) ..... 420

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 422

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 423

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 423

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 425

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 426

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD) ..... 426

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 446

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 446

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 448

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 448

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 449

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 459

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 459

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 461

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 462

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 462

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 480

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 480

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 481

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 483

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 483

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 484

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 490

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 491

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..... 491

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 495

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 496

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD) ..... 496

Abbildung 4-112: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-Population) (Niraparib) ..... 520

Abbildung 4-113: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD-Population) (Niraparib) ..... 520

Abbildung 4-114: Flow-Chart Patientenfluss der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) (Datenschnitt 17. Mai 2019) ..... 596

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| AESI | Adverse Events of Special Interest |
| AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| BICR | Blinded Independent Central Review |
| BRCA | Breast Cancer susceptibility gene |
| BRCAmut | mutation in the BRCA gene |
| BRCAnd | BRCA gene nicht bestimmt |
| BRCAwt | wild type BRCA gene |
| CA | Cancer Antigen |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Complete Response |
| CRF | Case Report Form |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| eCRF | electronic Case Report Form |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EORTC-QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| EORTC-QLQ-OV28 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Module |
| EOT | End of Treatment |
| EQ-5D | European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol)) |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FACT-O | Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian |
| FDA | Food and Drug Administration |

| | |
|---|---|
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| FOSI | Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| gBRCA | germline BRCA |
| gBRCAmut | germline BRCA mutation |
| GCIG | Gynecologic Cancer Intergroup |
| GI | Gastrointestinal |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| HR | Hazard Ratio |
| HRD | Homologe Rekombinationsdefizienz |
| HRd | Homologe Rekombinationsdefizienz positiv |
| HRnd | Homologe Rekombinationsdefizienz nicht bestimmt |
| HRp | Homologe Rekombinationsdefizienz negativ |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IDS | Interval Debulking Surgery |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS | Least Squares |
| Max | Maximum |
| MD | Mittelwertdifferenz |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| mg | Milligramm |
| MID | Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied) |
| Min | Minimum |
| MMRM | Mixed Model of Repeated Measures |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| | |
|---|---|
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| n | Number / Anzahl |
| N | Total Number / Gesamtanzahl |
| NB | Nicht berichtet |
| NBB | Nicht berechenbar |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NDS | No Debulking Surgery |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| p | p-Wert |
| PARP | Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase |
| PDS | Primary Debulking Surgery |
| PFS | Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben) |
| PFS2 | Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression |
| p.o. | per os |
| PP | Per Protokoll |
| PR | Partial Response (partielles Ansprechen) |
| PRO | Patient Reported Outcome (patientenberichtete Endpunkte) |
| PS | Performance Status |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| QD | quaque die (einmal tägliche Einnahme) |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| ROW | Rest of world (Rest der Welt) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAF | Safety Population |
| sBRCA | somatic BRCA |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SE | Standard Error (Standardfehler) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |

| | |
|---|---|
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |
| TFST | Time to First Subsequent Treatment (Zeit bis zur ersten Folgetherapie) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Normbereichsgrenze) |
| USA | United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika) |
| VAS | Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs | versus |
| WHO | World Health Organization |
| ZVT/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 4.1)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

**Kurzzusammenfassung**

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt statistisch signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile von Niraparib gegenüber der ZVT „beobachtendem Abwarten“. Niraparib stellt eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Insbesondere die deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist hervorzuheben.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression. Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an.

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Die unter der aktiven Erhaltungstherapie mit Niraparib häufiger auftretenden Nebenwirkungen wirken sich nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus. Das Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes wird unter der Therapie mit Niraparib erreicht.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zur ZVT „beobachtendem Abwarten“.

Gegenüber der ZVT “Bevacizumab” ist der vorhandene Evidenzkörper deutlich geringer: Aufgrund des unterschiedlichen Kontexts der maßgeblichen Studien und ihrer Nichtvergleichbarkeit kann ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden. In der deskriptiven Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien zeigt sich, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

**Fragestellung**

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib (Handelsname: Zejula) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dargelegt.

Niraparib ist bereits seit 16.11.2017 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.

Am 27.10.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung für Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 wurde im Rahmen der Zulassungsverfahren am 04.12.2017 für die Zweitlinien-Indikation und wiederum am 27.10.2020 für die Erstlinien-Indikation von der EMA bestätigt ([1]EMA, 2013;[2]EMA, 2017;[3]EMA, 2020). Zum jetzigen Zeitpunkt liegt der kumulierte Umsatz der letzten 12 Monate von Niraparib in Deutschland bei weniger als 50 Millionen Euro.

Die Feststellung der ZVT für vorliegendes Dossier erfolgte im Rahmen eines Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27.08.2020 ([4]G-BA, 2020). Folgende ZVT wurde durch den G-BA festgelegt:

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

- beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)
- Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)

**Datenquellen**

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Niraparib im Vergleich zur ZVT bildet die noch laufende Studie PR-30-5017-C (PRIMA), mit dem Kontrollarm Placebo, was näherungsweise dem beobachtenden Abwarten gleichzusetzen ist.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die gesamte Studienpopulation herangezogen. Dies ist für die Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte die Intention-To-Treat (ITT)-Population, sowie für die Sicherheitsendpunkte die Safety-(SAF)-Population. Die Safety-Population

umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Ergänzend wurden Subpopulationen aller Patientinnen, die gemäß der in der Fachinformation unter 4.2 empfohlenen individuellen Startdosierung behandelt wurden, ausgewertet ([5]GSK, 2020). Diese Subpopulationen werden innerhalb des Dossiers als „ITT-GVD“ bzw. „SAF-GVD“ bezeichnet.

Als Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt vom 17.11.2019 ausgewählt, um die gesamte zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers vorliegende Evidenz zu berücksichtigen. Dieser Datenschnitt erfolgte post-hoc auf Anforderung der FDA für das 90-Tage Sicherheitsupdate und wurde 6 Monate nach dem a priori geplanten ersten Datenschnitt für die primäre Studienauswertung vom 17. Mai 2019 durchgeführt ([6]GSK, 2020).

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur ZVT-Komponente „beobachtendes Abwarten“.

In diesem Kapitel wird darüber hinaus eine Gegenüberstellung von Niraparib mit der relevanten Evidenz zur ZVT-Komponente Bevacizumab vorgenommen.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die zu berücksichtigenden Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur ZVT-Komponente „beobachtendes Abwarten“ orientieren sich an der Zulassungserweiterung von Niraparib und sind in der Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs in 4.2.2 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 ([7]G-BA, 2020;[8]IQWiG, 2020). Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie PR-30-5017-C (PRIMA) der Evidenzstufe Ib ([7]G-BA, 2020). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte gibt es keinen Hinweis auf eine relevante Verzerrung. Die Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt.

Die eingeschlossene RCT PR-30-5017-C (PRIMA) wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) -Statements (2010) methodisch charakterisiert (siehe Anhang 4-E).

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT/SAF-Populationen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-GVD/SAF-GVD-Subpopulationen ergänzend dargestellt.

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben, wie auch die Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur zweiten Progression und zur ersten Folgetherapie werden mittels Überlebenszeitanalysen ausgewertet. Ebenso die unerwünschten Ereignisse, für die die Zeit bis zum Auftreten des jeweilig ersten Ereignisses ausgewertet wird. Zusätzlich werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse für alle untersuchten Kategorien dargestellt. Für die Endpunkte FOSI, EQ-5D VAS, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-OV28 werden die jeweiligen Hauptergebnisse für die mittlere Veränderung zu Baseline für die gesamten Beobachtungen dargestellt. Darüber hinaus werden für diese Endpunkte Responder- und Überlebenszeitanalysen, basierend auf relevanten patientenindividuellen Verbesserungen und Verschlechterungen durchgeführt.

***Mortalität***

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigte sich bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes in beiden betrachteten Populationen kein Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (ITT: HR [95%-KI]: 0,90 [0,608; 1,326]; ITT-GVD: HR [95%-KI]: 0,96 [0,516; 1,773]. Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an Todesfällen von 15,3% in der ITT bzw. 12,8% in der ITT-GVD sind die Analysen noch wenig aussagekräftig. Zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung war daher kein Unterschied zu erwarten. Die finale Auswertung für das Gesamtüberleben ist geplant sobald 60% der Patientinnen verstorben sind.

***Morbidität***

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigt sich eine deutliche und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in beiden betrachteten Studienpopulationen. Im Vergleich zu Placebo verlängert sich das mediane PFS um 5,6 (ITT) bzw. um 5,7 Monate (ITT-GVD), d.h. um mehr als 68,1% bzw. 69,2%. Dies zeigt sich entsprechend in einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression um 36% in der ITT- bzw. um 39% in der ITT-GVD-Population. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich durch die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität. Eine detaillierte Darstellung zur Patientenrelevanz von PFS in der PRIMA-Studie wird auf S. 43ff. gegeben.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) steht einer Verlängerung unter Niraparib um 5,1 in der ITT und 6,4 Monate in der ITT-GVD Population (ca. 50%) der Behandlung mit Placebo gegenüber. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug in der ITT Population unter Niraparib 17,1 Monate im Vergleich zu 12,0 Monaten unter Placebo (in der ITT-GVD Population waren es 18,0 Monate im Vergleich zu

11,6 Monaten). 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 dar. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil von dem Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ab. Das progressionsfreie Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung stellt hierfür einen etablierten Surrogatendpunkt dar.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Gesundheitszustand***

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, EQ-5D VAS und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel ist. Demzufolge stellt die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität unter aktiver Therapie im Vergleich zur ZVT, beobachtendes Abwarten, ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Messinstrumente FOSI und EQ-5D VAS sind zwar vorrangig der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen 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 Studien-Intervention 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.

Bei sieben der acht Items des EORTC-QLQ-OV28 ergeben sich für die ITT Population, wie auch bei allen 8 Items für die ITT-GVD, bei der Betrachtung über den gesamten Beobachtungzeitraum keine signifikanten Unterschiede für die mittlere Veränderung zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Für hormonelle menopausale Symptome zeigte sich in der ITT Population eine signifikante Veränderung (p=0,0047, Hedges‘ g (95% KI): 0,23 (0,07; 0,38)) zuungunsten von Niraparib. Auch zeigten sich zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen dem Ende der Behandlung und dem Follow-Up Woche 24 signifikante Behandlungsunterschiede für die mittlere Veränderung zu Baseline zugunsten von Niraparib

(Körperbild (ITT) zu Follow-Up in Woche 12, hormonelle menopausale Symptome (ITT) zu Follow-Up in Woche 12, Haarausfall (ITT-GVD) zu Follow-Up in Woche 12 und 24), wie auch zuungunsten von Niraparib (periphere Neuropathie (ITT) zum Ende der Behandlung, Sexualität (ITT) zu Follow-Up in Woche 24). Bei der Betrachtung der Verbesserung und Verschlechterung anhand des Responsekriteriums (≥10 für Symptomskalen bzw. ≤-10 bei Funktionsskalen) für die ITT Population zeigte sich bei den Respondern mit Verschlechterung an Follow-Up Woche 12 ein signifikanter Vorteil für Niraparib bezüglich Abdominal/GI, während sich bei der Zeit bis zur Verbesserung ein signifikanter Nachteil für Niraparib zeigte.

***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie PRIMA zur Erstlinientherapie, sondern auch bereits zuvor in den Studien NOVA und NORA zur Erhaltungstherapie nach der Zweitlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat ([9]Mirza, et al., 2016;[10]Del Campo, et al., 2019;[11]Zhang, et al., 2020;[12]Wu, et al., 2020).

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE) oder den Schweregrad deren Ausprägung gering zu halten, ist unmittelbar patientenrelevant und daher ein wichtiges Therapieziel. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass im vorliegenden Fall Niraparib als eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wird.

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwere unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) und Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. In der ITT-GVD-Population wurden zudem häufiger UE von besonderem Interesse (incl. CTCAE Grad 1,2 und CTCAE Grad ≥3) beobachtet, sowie schwerwiegende UE von besonderem Interesse (wie z.B. Thrombozytopenie).

Die unter der Therapie mit Niraparib am häufigsten auftretenden UE sind bekannte, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind.

Es ist hervorzuheben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter einem höheren Progressionsrisiko stehen. Insgesamt traten unter Niraparib im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die jedoch zum Großteil leicht bis mittelschwer waren und zudem von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar sind. Unter Niraparib wurden insbesondere hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Thrombozytopenien, beobachtet. Bereits in der Studie NOVA konnten das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen ([13]Berek, et al., 2018)). Auf Grund dieser Ergebnisse wurde die Startdosierung von Niraparib, durch ein Amendment zum Studienprotokoll, in der PRIMA-Studie individualisiert. Für Patientinnen mit <77 kg Körpergewicht oder einer

Thrombozytenzahl <150.000/µL wurde die Startdosis von 300mg auf 200mg reduziert, während Patientinnen mit ≥77kg Körpergewicht und einer Thrombozytenzahl ≥150.000/µL weiterhin eine Startdosis von 300mg pro Tag erhalten. Durch die individualisierte Startdosierung konnte die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu UEs der ITT-Population mit der ITT-GVD-Population zeigt, dass die durch die patientenindividuelle Startdosierung die Inzidenz der UEs gesenkt werden konnte. Die auftretenden UEs waren unabhängig von der Schwere der Ausprägung durch aktives Therapiemanagement (Therapieunterbrechung oder Dosismodifikation) gut beherrschbar. Lediglich 12,2% (SAF) bzw. 13,6% (SAF-GVD) der Patientinnen brachen die Therapie daraufhin ab im Vergleich zu 2,9% bzw. 2,4% im Placebo-Arm.

Die Fachinformation zu Zejula empfiehlt zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen der hämatologischen Parameter während des ersten Monats der Behandlung die einmal wöchentliche Anfertigung eines vollständigen Blutbilds, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ([5]GSK, 2020).

Bei der monatsweisen Betrachtung der hämatologischen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, zeigt sich, dass die Inzidenz mit fortschreitender Behandlungsdauer abnimmt. Dies spricht für ein wirksames Therapiemanagement und das Erreichen der optimalen Erhaltungsdosis von Niraparib für die Patientin nach der initialen Phase. Durch die geringere Inzidenz in den Folgemonaten, ist eine wichtige Voraussetzung für eine langanhaltende Therapie mit Niraparib erfüllt. Die Nebenwirkungsrate lag in der longitudinalen Betrachtung nach der stabilen Therapieeinstellung der Patientin annähernd auf Placeboniveau sowohl in der Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen als auch in der Therapieabbruchquote.

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.22)
[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Abbildung 4-1: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-Population) (Niraparib)

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.21)
[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Abbildung 4-2: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD-Population) (Niraparib)

***Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA)***

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für beide betrachteten Populationen, ITT und SAF, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| **PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| **Mortalität** | | | |
| Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache | HR: 0,90 (0,608; 1,326) | 0,5873 | |
| **Morbidität** | | | |
| Progressionsfreies Überleben | **HR: 0,64 (0,528; 0,766)** | **<0,0001** | beträchtlich |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | HR: 0,89 (0,666; 1,178) | 0,4031 | - |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | **HR: 0,69 (0,563; 0,839)** | **0,0002** | beträchtlich |
| Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt) | MD: 0,0 (-0,4; 0,5) | 0,9740 | - |
| FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,04 (0,853; 1,280) | 0,6741 | - |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt) | MD: -0,2 (-2,0; 1,6) | 0,8360 | - |
| EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,05 (0,851; 1,290) | 0,6564 | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt) | MD: -0,3 (-2,3; 1,8) | 0,7811 | - |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,01 (0,827; 1,244) | 0,8925 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt) | MD: 1,3 (-0,5; 3,1) | 0,1438 | - |

| **PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,15 (0,926; 1,421) | 0,2019 | - |
| **Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)** | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | **HR: 2,02 (1,715; 2,383)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3 | **HR: 5,75 (4,264; 7,741)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | **HR: 2,62 (1,821; 3,783)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | HR: 0,96 (0,087; 10,651) | 0,9755 | - |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | **HR: 4,26 (1,943; 9,321)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 5,59 (4,370; 7,159)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | **HR: 5,42 (4,209; 6,972)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | **HR: 17,21 (10,063; 29,432)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 16,20 (5,975; 43,906)** | **<0,0001** | geringer |
| HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline | | | |

Ergänzend werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für die beiden Subpopulationen, ITT-GVD und SAF-GVD, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| **PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| **Mortalität** | | | |
| Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache | HR: 0,96 (0,516; 1,773) | 0,8876 | - |
| **Morbidität** | | | |
| Progressionsfreies Überleben | **HR: 0,61 (0,468; 0,808)** | **0,0004** | beträchtlich |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | HR: 1,07 (0,689; 1,667) | 0,7596 | - |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | **HR: 0,67 (0,502; 0,892)** | **0,0058** | beträchtlich |
| Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt) | MD: 0,3 (-0,3; 1,0) | 0,2924 | - |
| FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,01 (0,751; 1,347) | 0,9648 | - |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt) | MD: 0,7 (-1,9; 3,3) | 0,5917 | - |
| EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,03 (0,754; 1,404) | 0,8504 | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt) | MD: 0,7 (-2,2; 3,6) | 0,6349 | - |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 0,86 (0,637; 1,165) | 0,3356 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt) | MD: 1,4 (-1,1; 3,9) | 0,2804 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,07 (0,792; 1,454) | 0,6086 | - |
| **Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD-Population)** | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | **HR: 1,80 (1,435; 2,269)** | **<0,0001** | geringer |

| **PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3 | **HR: 4,70 (3,021; 7,317)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | **HR: 1,68 (1,012; 2,802)** | **0,0428** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | HR: NBB | - | - |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | **HR: 5,80 (1,772; 18,970)** | **0,0010** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 4,08 (2,906; 5,742)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | **HR: 3,96 (2,805; 5,583)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | **HR: 17,54 (7,159; 42,957)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 6,98 (2,147; 22,704)** | **0,0002** | geringer |
| HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline<br>NBB=Nicht berechenbar | | | |

**Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS in der PRIMA-Studie**

In der vorgelegten Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt sich für Niraparib gegenüber Placebo ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS). Patientinnen unter Niraparib hatten ein 36% (ITT) bzw. 39% (ITT-GVD) niedrigeres Risiko für eine Progression, als Patientinnen, die Placebo erhalten haben.

Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich aus den folgenden Punkten:

- In der Indikation Ovarialkarzinom ist nach einem Rezidiv die Chance für eine Langzeitprogressionsfreiheit sehr gering ([15]Du Bois, et al., 2009). Dementsprechend befinden sich die Patientinnen ab der Progression meist in einer palliativen Behandlungssituation. Deshalb hat eine Progression direkte Auswirkungen auf die Therapie und die Therapieziele ([16]Leitlinienprogramm Onkologie, 2019), aus denen sich eine zusätzliche körperliche und psychologische Belastung ergibt.

- Die direkten Folgen der Progression auf die Therapie und die Therapieziele sowie die Zunahme der Symptomlast haben zur Folge, dass viele Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Angst vor der Progression entwickeln, die die Lebensqualität stark beeinflusst ([17]Herschbach, et al., 2014).

- Studien von Beesley et al. (2010), Havrilesky et al. (2014) und Rohr et al. (2020) zeigen mit unterschiedlichen Ansätzen, dass PFS ein für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zentraler Endpunkt bei der Bewertung von Behandlungserfolg darstellt ([18]Beesley, et al., 2010;[19]Havrilesky, et al., 2014;[20]Rohr, et al., 2020). Beesley et al. berichten, dass nach einer Verkleinerung des Tumors, ein möglichst langes PFS für Patientinnen der zweitwichtigste Endpunkt ist ([18]Beesley, et al., 2010). PFS wurde in der Studie von Beesley et al. 2010 deutlich häufiger als wichtigster Endpunkt gewählt als die Abnahme von Symptomen und die Verringerung von Nebenwirkungen ([18]Beesley, et al., 2010). Die Studie von Havrilesky et al. (2014) zeigt mittels eines Discrete-Choice-Experiments, dass PFS den stärksten Einfluss auf die hypothetische Therapieauswahl der Patientinnen hat ([19]Havrilesky, et al., 2014). Damit hatte PFS in dieser Studie einen stärkeren Einfluss auf die Therapieauswahl der Patientinnen als abdominale Symptome, Nebenwirkungen wie Erbrechen und Müdigkeit, oder die Anwendungsart und Häufigkeit ([19]Havrilesky, et al., 2014). Rohr et al. (2020) nutzten Onlinefragebögen um Präferenzen, Erwartungen und Ängste in Bezug auf eine Erhaltungstherapie, von 1.954 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in 10 europäischen Ländern zu erheben. Auch hier zeigte sich das das PFS eines der häufigsten Ziele eine Erhaltungstherapie aus Patientinnen ist ([20]Rohr, et al., 2020).

- In einer Meta-Analyse von 26 Studien mit 30 Behandlungsvergleichen und insgesamt 24.870 Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersuchten Sjoquist et al (2018) die Korrelation zwischen PFS und OS. Die Studie zeigte eine moderate Korrelation von $r^2 = 0.52$ ([21]Sjoquist, et al., 2018).

- Darüber hinaus ist es internationaler Konsens, dass PFS gegenüber Gesamtüberleben, gerade bei Erstlinientherapien, relevante Vorteile bezüglich der Reduzierung von Ergebnisverzerrungen durch mögliche Wechsel des Behandlungsarms oder Folgetherapien hat ([22]Karam, et al., 2017).

- Über das Anwendungsbiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms hinaus wird ebenfalls von einer Patientenrelevanz der Progression ausgegangen. Anhand der Daten des PRAEGNANT Registers (NCT02338167), ([23]Fasching, et al., 2015) zeigten Müller et al. (2018), dass ein Progress einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom hat ([24]Müller, et al., 2018).

- Zusätzlich wird eine Verlängerung des PFS von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als Nutzen für Patienten angesehen ([2]EMA, 2017). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist als ein klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und stellt nach Ansicht der EMA und weiterer Zulassungsbehörden z. B. dann einen akzeptablen primären Endpunkt dar, wenn weitere Therapien verabreicht werden können, die sich auf das Gesamtüberleben (OS) auswirken. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) als Überlebens-Endpunkt in zulassungsrelevanten klinischen Studien mit onkologischen Arzneimitteln („Acceptable primary endpoints include OS and PFS/DFS"; siehe EMA ([2]EMA, 2017)).

Über die oben genannten Punkte hinaus ist es ebenfalls Konsens, dass die Patientenrelevanz von PFS nach Möglichkeit auch durch weitere patientenrelevante Endpunkte untermauert werden sollte ([22]Karam, et al., 2017). Zu diesen patientenrelevanten Endpunkten zählen etablierte Messinstrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wie der EORTC-QLQ-C30 oder der Morbiditätsendpunkt EQ-5D-VAS.

Aufgrund der radiologischen Bestimmung des Progresses bleibt die Patientenrelevanz von PFS in der deutschen Nutzenbewertung jedoch weiterhin umstritten. Das Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib als Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie, argumentiert ebenfalls für die Patientenrelevanz von PFS ([25]Novartis, 2020). Allerdings konnte auf Grundlage der Daten im Dossier kein Zusammenhang zwischen PFS und Lebensqualität gezeigt werden, da entsprechende Endpunkte nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben wurden. In den tragenden Gründen zum Beschluss bezüglich PFS schreibt der G-BA daher: „um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich" ([26]G-BA, 2020).

In der PRIMA-Studie wurde die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus weitergeführt mit Messungen zum Ende der Behandlung, sowie 4, 8, 12 Wochen und dann alle 12 Wochen nach Behandlungsende. Wie vom G-BA in

den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Ribociclib gefordert ([26]G-BA, 2020), zeigt GSK im vorliegenden Dossier mittels einer Analyse dieser longitudinalen Daten, dass Progression in einem direkten Zusammenhang mit einer Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Morbidität steht. Dieses Vorgehen wurde mit dem G-BA auch im Rahmen des Beratungsgespräches diskutiert ([4]G-BA, 2020). In der PRIMA-Studie wurde das Fortschreiten der Erkrankung bis zur primären Auswertung durch ein zentrales, verblindetes und unabhängiges Review-Komitee unter Berücksichtigung aller klinischen Untersuchungsergebnisse vorgenommen. Für den in diesem Dossier dargestellten späteren Datenschnitt wird die Beurteilung des Prüfarztes herangezogen. 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 herangezogen. Darüber hinaus erfolgte eine engmaschige Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Morbidität mit einer Reihe von PRO-Messinstrumenten, wie die folgende Übersicht zeigt:

Tabelle 4-3: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PRIMA-Studie

| Zeitpunkt | | Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und FOSI | Messinstrumente zur Morbidität wie z.B. EQ-5D VAS |
|---|---|---|---|
| Bis zur Progression | Alle 8 Wochen – für die Dauer von 56 Wochen<br>Danach alle 12 Wochen während die Patientin Studienmedikation erhält | X | X |
| Nach der Progression | Ende der Behandlung | X | X |
| | 4, 8, 12 Wochen und dann alle 12 Wochen | X | X |

Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Dazu wurden zunächst die Patientinnen mit einer Progression für die weiteren Analysen selektiert, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientinnen mit Progression in der PRIMA-Studie

| | **ITT- Population** | | | **ITT-GVD-Population** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Niraparib** | **Placebo** | **Gesamt** | **Niraparib** | **Placebo** | **Gesamt** |
| N | 487 | 246 | 733 | 228 | 124 | 352 |
| Anzahl Patientinnen mit Progression, n (%) | 288 (59,1) | 185 (75,2) | 473 (64,5) | 128 (56,1) | 92 (74,2) | 220 (62,5) |

Die selektierte Teilpopulation umfasst somit ca. 63% der untersuchten Gesamtpopulationen der PRIMA Studie.

In dieser Teilpopulation wurde dann auf patientenindividueller Ebene zunächst der letzte PRO-Messzeitpunkt vor der Progression bestimmt. Anschließend erfolgte – wiederum patientenindividuell – die Bestimmung der für diesen Zweck relevanten Zeitpunkte nach der Progression: zum Ende der Behandlung; und 4, 8, 12, 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Laut Studienprotokoll oblag es im Fall einer Progression der klinischen Einschätzung des behandelnden Prüfarzt, ob die Behandlung noch bis zur nächsten geplanten Visite fortgesetzt wurde oder bereits vorher beendet wurde.

Um die Veränderung der PRO-Werte im Zusammenhang mit der Progression zu untersuchen, wurden patientenindividuelle Differenzen von den Nach-Progressions-Werten zum letzten Vor-Progressionswert berechnet und anschließend sowohl deskriptiv als auch inferenzstatistisch ausgewertet. Des Weiteren wurden PRO-Messwerte mithilfe eines MMRM („Mixed Model for Repeated Measurements“) analysiert. Bei diesen Modellen wurden für jeden Nach-Progressions-Zeitpunkt die Werte bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt. Sämtliche Analysen wurden separat für die beiden für dieses Dossier relevanten Populationen (ITT-Population bzw. ITT-GVD-Population) durchgeführt. Da es bei diesen Analysen nicht darum ging, eventuelle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzuzeigen, sondern den allgemeinen Verlauf in Relation zur Progression zu untersuchen, wurden die statistischen Tests auf Ebene der Gesamtpopulation dargestellt – eine nach Behandlungsgruppen getrennte deskriptive Analyse liegt aber ebenfalls vor. Um die Relevanz der beobachteten Veränderungen (Vor-Progression vs. Nach-Progression) beurteilen zu können, wurde auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertsdifferenzen (SMD, Delta 2 und Delta 3 nach SMD, Delta 2 und Delta 3 nach [27]Bonett, 2015) inklusive der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle zurückgegriffen.

Für jede der beiden Populationen:

- ITT-Population (Teilpopulation der Patientinnen mit Progression)
- ITT-GVD-Population (Teilpopulation der Patientinnen mit Progression)

wurde somit für alle 4 PRO-Endpunkte

- EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala)
- EORTC-QLQ-OV28 (Symptomskala “Abdominal/GI”)
- FOSI
- EQ-5D VAS

und für die 6 betrachteten Zeitpunkte

- letzter Wert vor Progression
- Ende der Behandlung
- 4 Wochen nach Ende der Behandlung
- 8 Wochen nach Ende der Behandlung

- 12 Wochen nach Ende der Behandlung
- 24 Wochen nach Ende der Behandlung

jeweils die beiden folgenden Analysen durchgeführt:

- Veränderung zum letzten Wert vor Progression
- MMRM

Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse für die vier untersuchten PRO-Endpunkte sowohl tabellarisch als auch grafisch dargestellt. Weitergehende Analysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

***EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala)***

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30 vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-5: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-C30 nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 24** |
| Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte) | | | |
| n | **359** | **221** | **204** |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD) | -8,4 (18,55) | -11,1 (20,88) | -10,7 (19,76) |
| p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| Delta2 (95% KI) | 0,43 (0,33; 0,53) | 0,58 (0,43; 0,73) | 0,56 (0,41; 0,71) |
| Delta3 (95% KI) | 0,48 (0,36; 0,59) | 0,65 (0,48; 0,82) | 0,61 (0,44; 0,78) |
| SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall<br>[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression; Delta 2/3: Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)<br>Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.178) | | | |

### *EORTC-QLQ-OV28 (Symptomskala "Abdominal/GI")*

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Symptomatik/Lebensqualität mit einer Erhöhung der entsprechenden Skalenwerte.

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-8: Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 24** |
| Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte) | | | |
| n | 362 | 221 | 202 |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD) | 5,9 (15,57) | 5,5 (16,71) | 5,0 (16,82) |
| p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| Delta2 (95% KI) | -0,33 (-0.42; -0,23) | -0,31 (-0,44; -0,18) | -0,31 (-0,45; -0,16) |
| Delta3 (95% KI) | -0,37 (-0,48; -0,27) | -0,35 (-0,49; -0,20) | -0,35 (-0,51; -0,18) |
| SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall<br>[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression; Delta 2/3: Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)<br>Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.178) | | | |

***FOSI***

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-9: Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 24** |
| Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte) | | | |
| n | 355 | 216 | 200 |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD) | -2,1 (3,62) | -2,3 (4,30) | -1,7 (4,44) |
| p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| Delta2 (95% KI) | 0,46 (0,37; 0,55) | 0,52 (0,38; 0,65) | 0,39 (0,24; 0,53) |
| Delta3 (95% KI) | 0,51 (0,41; 0,61) | 0,56 (0,41; 0,71) | 0,43 (0,27; 0,59) |
| SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall<br>[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression; Delta 2/3: Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)<br>Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.177) | | | |

### *EQ-5D-VAS*

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression). KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-6: Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 24** |
| Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte) | | | |
| n | 359 | 219 | 204 |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD) | -7,9 (16,35) | -8,3 (14,77) | -6,2 (14,56) |
| p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| Delta2 (95% KI) | 0,42 (0,32; 0,51) | 0,47 (0,35; 0,59) | 0,35 (0,23; 0,47) |
| Delta3 (95% KI) | 0,50 (0,38; 0,61) | 0,54 (0,40; 0,68) | 0,40 (0,26; 0,53) |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression; Delta 2/3: Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)
Quelle: GSK (28, Tabelle 2.179)

Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant. Diese Verschlechterung hält bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an. Die Größenordnung der Veränderungen nach Progression liegt größtenteils oberhalb der jeweilig etablierten klinischen Relevanzschwelle. Zur Beurteilung der Relevanz der beobachteten Verschlechterung wurde die vom IQWiG empfohlenen Irrelevanzschwelle von 0,2 für die SMD angewendet. Da insbesondere in der ITT-Population alle 95%-Konfidenzintervalle vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle liegen, kann davon ausgegangen werden, dass die durch die Progression ausgelösten Effekte auf den Verlauf der Lebensqualität und der Morbidität für die Patientinnen relevant sind. Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse der zahlreichen Sensitivitätsanalysen kann davon ausgegangen werden, dass dieser Zusammenhang robust ist. Selbst in der deutlich kleineren ITT-GVD-Population zeigt sich dieses Bild konsistent zur ITT-Population.

Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem in der PRIMA-Studie erhobenen Endpunkt PFS um einen patientenrelevanten Endpunkt für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom handelt und aus den Ergebnissen ein patientenrelevanter Zusatznutzen im Sinne von § 35 Abs. 1b SGB V abgeleitet werden kann.

**Gegenüberstellung von Niraparib zu Bevacizumab**

***Hintergrund***

Nach den aktuellen S3-Leitlinien besteht die Behandlung des Ovarialkarzinoms aus drei Säulen der Therapie: die Operation mit dem Ergebnis der makroskopischen Tumorfreiheit, die Platin-haltige Chemotherapie und anschließend die Erhaltungstherapie ([16]Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Als Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Chemotherapie mit kompletter oder partieller Remission im Anwendungsgebiet eines fortgeschrittenen high-grade Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose kommen nur medikamentöse Therapien in Frage, die von den internationalen sowie nationalen Leitlinien empfohlen werden ([16]Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;[29]Tew, et al., 2020;[30]Ledermann, et al., 2013;[31]NCCN, 2020).

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore wurde im April 2020 aktualisiert und ist seither gültig ([16]Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). In Bezug auf Bevacizumab findet sich im entsprechenden Abschnitt der Erstlinientherapie der aktuellen S3-Leitlinie der Passus „*Die First-line Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.*“ ([16]Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Diese Empfehlung der Fachgesellschaft basiert auf den Ergebnissen der Bevacizumab-Studien ICON7 sowie der GOG-0218 und wird wie folgt erläutert: „*Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern* ([32]Burger, et al., 2011;[33]Perren, et al., 2011). *Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high grade seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering, aber signifikant* ([34]Oza, et al., 2015;[35]Burger, et al., 2013;[36]Stark, et al., 2013)“.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt Bevacizumab für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit schlechten prognostischen Eigenschaften wie Stadium IV oder suboptimalen Debulking, wie es in der Studie ICON7 definiert wurde ([30]Ledermann, et al., 2013). Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guideline empfiehlt die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie als Kategorie 2B-Empfehlung ([31]NCCN, 2020).

Nähere Informationen zum Wirkmechanismus von Bevacizumab und dessen Einsatzgebiet im Ovarialkarzinom sind unter Modul 2.1.2 zu finden. Für das hier vorliegende Indikationsgebiet maßgeblich ist der Einsatz von Bevacizumab in der Primärtherapie. Da Bevacizumab initial in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben und erst nachfolgend als Monotherapie in der Erhaltungstherapie fortgeführt wird, entspricht das Anwendungsgebiet von Bevacizumab nicht vollständig dem der Erhaltungstherapie von Niraparib nach einer First-Line Therapie. Vielmehr

wird dadurch die Therapieentscheidung nach Maßgabe des Arztes bereits vor der Gabe von Niraparib getroffen, da schon mit Beginn der Chemotherapie über den Einsatz von Bevacizumab entschieden wird. Somit erfüllt auch die PRIMA-Studie für Niraparib die Anforderung der ZVT nach einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, da nur Patienten ohne vorherige Gabe oder mit eines u. a. nebenwirkungsbedingten Abbruchs von Bevacizumab während der Chemotherapie eingeschlossen wurden. Mithilfe dieser PRIMA-Studiendaten erfolgt im weiteren Verlauf des Dossiers der Vergleich und Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Niraparib gegenüber beobachtendem Abwarten.

***Limitationen eines indirekten Vergleichs von Niraparib zu Bevacizumab***

Für eine Gegenüberstellung von Niraparib mit Bevacizumab wird bzgl. Bevacizumab nur die pivotale Studie GOG-0218 berücksichtigt. Die Studie ICON7 kommt für eine indirekte Gegenüberstellung nicht in Frage, da in dieser mit 7,5mg Bevacizumab pro Kilogramm Körpergewicht nicht die zugelassene Bevacizumab-Dosierung (15mg pro Kilogramm Körpergewicht) untersucht worden ist ([37]Roche, 2020).

Ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Niraparib und Bevacizumab auf Basis der PRIMA-Studie und der für Bevacizumab relevanten GOG-0218 Studie ist aus methodischen Gründen nicht sinnvoll, da wesentliche Voraussetzungen für indirekte Vergleiche nicht gegeben sind: So ist eine grundlegende Annahme für die Durchführung indirekter Vergleiche eine vergleichbare Verteilung effektmodifizierender Variablen in den einzubeziehenden Studien. Insbesondere müssen die Studien- und Patientencharakteristika der Studien vergleichbar (Ähnlichkeitsannahme) sein. Bei Verstößen gegen diese zentralen Annahmen führen indirekte Vergleiche zu Ergebnissen, die ungeeignet für die Entscheidungsfindung sind ([8]IQWiG, 2020;[38]G-BA, 2019).

Bei der Gegenüberstellung der PRIMA-Studie zu Niraparib mit der GOG-0218-Studie zu Bevacizumab muss berücksichtigt werden, dass Bevacizumab bereits während der vorangegangenen Chemotherapie verabreicht worden ist und dann als Erhaltungstherapie weitergeführt wurde. Der während der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab beobachtete Therapieeffekt wird somit vom Therapieeffekt während der vorangegangen Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab beeinflusst. In PRIMA wurde Niraparib als Erhaltungstherapie erst im Anschluss an eine Chemotherapie verabreicht. Diese potenzielle Imbalance zwischen den Studien, die mit gängigen statistischen Methoden nicht kontrolliert werden kann, muss als mögliche Quelle für Verzerrung und Unsicherheit angesehen werden.

Hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektivs unterscheiden sich die Studien PRIMA und GOG-0218 deutlich. Tabelle 4-7 bietet eine Gegenüberstellung der Patientenpopulationen beider Studien. Insbesondere bei Betrachtung des Anteils des prognostisch sehr günstigen Kollektivs der Stadium III makroskopisch Tumor-frei operierten Patientinnen wird der Unterschied der beiden Studien deutlich: in der PRIMA-Studie waren nur 0,4% der teilnehmenden Patientinnen diesem Stadium zuzuordnen, während es in GOG-0218 ca. 34%

der Patientinnen waren. Die oben genannte Voraussetzung der Ähnlichkeit ist somit nicht gegeben.

Tabelle 4-7: Gegenüberstellung der Studienpopulationen von PR-30-5017-C (PRIMA) und GOG-0218

| **Studie** | **PR-30-5017-C (PRIMA)[1]** | | **GOG-0218[2,3,4]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Arm** | **Niraparib** | **Placebo** | **Carboplatin + Paclitaxel + Placebo** | **Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab** | **Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab mit Fortführung als Erhaltungstherapie** |
| N (N*) | 487 | 246 | 625 (408) | 625 (386) | 623 (401) |
| Alter (Median, Range) | 62 (32-85) | 62 (33-88) | 60 (25-86) | 60 (24-88) | 60 (22-89) |
| FIGO Stadium III, n (%)** | 318 (65,3%) | 158 (64,2%) | 472 (75,5%) | 461 (73,8%) | 458 (73,5%) |
| FIGO Stadium IV, n (%)** | 169 (34,7%) | 88 (35,8%) | 153 (24,5%) | 164 (26,2%) | 165 (26,5%) |
| Stadium 3 ohne makroskopischen Tumorrest nach Primäroperation, n (%) | 0 | 1 (0,4%) | 218 (34,9%) | 205 (32,8%) | 216 (34,7%) |
| BRCA1/2 mutiert, n (%) | 152 (31,2%) | 71 (28,9%) | 81 (19,9%)* | 53 (13,7%)* | 92 (22,9%)* |
| HRd, n (%)*** | 247 (50,7%) | 126 (51,2%) | 108 (26,5%)* | 79 (20,4%)* | 120 (29,9%)* |
| Neoadjuvante Chemotherapie, n (%) | 322 (66,1%) | 167 (67,9%) | 0 | 0 | 0 |

* In GOG-0218 wurden nur für 1.195 (63,8%) der Patientinnen Sequenzierungen zur Bestimmung des Mutationsstatus vorgenommen ([39]Norquist, et al., 2018)
** unterschiedliche Definitionen bei der Stadieneinteilung gem. FIGO liegen zugrunde. Somit ist die Vergleichbarkeit der Angaben limitiert.
*** der Bestimmung des Mutations-Status liegen unterschiedliche Testverfahren zugrunde. Somit ist die Vergleichbarkeit der Angaben limitiert.
Abkürzungen: CT: Chemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRd: Homologe Rekombinationsdefizienz; CT: Chemotherapie

Quellen: 1: ([40]González-Martín, et al., 2019); 2: ([32]Burger, et al., 2011), 3: ([39]Norquist, et al., 2018), 4: ([41]Tewari, et al., 2019)

Zusätzlich unterscheiden sich beide Studien maßgeblich in ihrer Methodik zur Erfassung der Endpunkte. Die Zeiträume der Messung des jeweiligen primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) wie auch des Gesamtüberlebens (OS) unterscheiden sich: in beiden Studien wurden PFS und OS ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. Randomisierung gemessen, was somit in GOG-0218 die Phase der Chemotherapie beinhaltet, während in PRIMA lediglich die Phase der Erhaltungstherapie abgedeckt wird. Ebenso gibt es Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts PFS: so wurde in PRIMA PFS anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien in der Version 1.1) bewertet, wohingegen in GOG-0218 die RECIST-Kriterien in der Version 1.0) verwendet wurden.

Die Untersuchungszeitpunkte für Progression waren in den ersten 2 Jahren mit jeweils 12 Wochen in beiden Studien gleich, in GOG-0218 wurde nach 2 Jahren nur noch alle 24 Wochen eine Untersuchung vorgenommen, während in PRIMA die 12 Wochen-Frequenz beigehalten wurde. Somit könnten die kürzeren Untersuchungsintervalle in PRIMA nach 2 Jahren

potenziell zu kürzeren PFS-Werten führen, da hierdurch auch die Dokumentation potenzieller Progresse häufiger stattfindet.

Schlussendlich verfügen die Studien PRIMA und GOG-0218 nicht über einen gleichen Komparator, der als Brückenkomparator für einen formalen adjustierten indirekten Vergleich notwendig wäre.

Aus diesen methodischen Gründen ist ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Niraparib und Bevacizumab nicht sinnvoll.

***Gegenüberstellung der Ergebnisse der PRIMA-Studie zu GOG-0218***

Bei einer unadjustierten Gegenüberstellung der Ergebnisse von PRIMA und GOG-0218 unter Berücksichtigung des jeweiligen Kontextes zeigt sich folgendes Bild in Tabelle 4-8:

Tabelle 4-8: Gegenüberstellung der publizierten Ergebnisse zu Wirksamkeit aus PRIMA und GOG-0218

| **Studie** | | **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **GOG-0218[1,2,3]** | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Niraparib vs. Placebo** | **Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab vs. Carboplatin + Paclitaxel + Placebo** | **Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab mit Fortführung als Erhaltungstherapie vs. Carboplatin + Paclitaxel + Placebo** |
| **PFS** | | | | |
| Gesamt-population | HR [95%CI]<br>mPFS [Monate] | 0,64 [0,53-0,77]<br>13,8 vs. 8,2 | 0,91 [0,80-1,04]<br>11,2 vs. 10,3 | 0,72 [0,63-0,82]<br>14,1 vs. 10,3 |
| **OS**** | | | | |
| Gesamt-population | HR [95%CI]<br>Überleben nach 24 Monaten | 0,90 [0,61-1,33]<br>84% vs. 77% | 1,06 [0,94 – 1,20]<br>70,9% vs. 71,7% | 0,96 [0,85 – 1,09]<br>74,5% vs. 71,7% |
| ** Reifegrad der Überlebensdaten in PRIMA: 15,3%<br>Quellen: 1: ([32]Burger, et al., 2011), 2: ([39]Norquist, et al., 2018), 3: ([41]Tewari, et al., 2019) | | | | |

Wie in diesem Dossier dargestellt, bietet die Therapie mit Niraparib eine signifikante und relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in PRIMA zwar eine numerische Verbesserung unter Niraparib, allerdings wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der noch laufenden Studie noch nicht erreicht. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben nach wie vor als unreif zu erachten. Zusätzlich zeigen sich unter Niraparib keine nachteiligen Effekte auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen. Somit spiegelt sich auch in diesen Aspekten unmittelbar das Ziel der Erhaltungstherapie – Aufrechterhaltung des derzeitigen Status der Patientinnen – wider.

Die Studienergebnisse der GOG-0218, zeigen, dass sich der nachweisbare und signifikante Vorteil der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nur in dem Arm zeigt, welcher Bevacizumab als Erhaltungstherapie weiterführt. Der positive Effekt zeigt sich jedoch als nicht

dauerhaft, was anhand des fehlenden OS-Vorteils ersichtlich wird. Die Autoren der Studie spekulieren hierzu, dass die Behandlungsdauer, welche auf 15 Monate beschränkt ist, einen Einfluss auf den anhaltenden Therapieerfolg haben könnte ([32]Burger, et al., 2011;[36]Stark, et al., 2013). Zusätzlich wurde unter Bevacizumab eine geringe, aber signifikante Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet ([32]Burger, et al., 2011).

Die Studie GOG-0218 zusammen mit der ICON7 Studie führte bekanntermaßen in der Folge zur Zulassung von Bevacizumab als Erhaltungstherapie nach der Platin-basierten Chemotherapie. Der Stellenwert der Erhaltungstherapie als feste Säule der Therapie konnte also bereits durch die Studie GOG-0218 belegt werden. Nun zeigen jedoch Daten aus der klinischen Praxis, dass ca. 30% der Patientinnen wegen hohen Alters, Fragilität oder Kontraindikationen (z.B. frische Lungenembolie, Wundheilungsstörungen, schwere Hypertonie) keine Systemtherapie bestehend aus Platin-basierter Chemotherapie + Bevacizumab erhalten ([42]P. Harter, et al., 2020). Auch kann es in der Folge der Bevacizumab-Therapie zu schweren Nebenwirkungen kommen, wie schwerer Hypertonie, Blutungen, tiefer Venenthrombosen und Darmperforationen ([32]Burger, et al., 2011;[37]Roche, 2020). Dieses bereits in der GOG-0218 Studie gezeigte schwere Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab ist an dieser Stelle zu berücksichtigen. So weicht es deutlich von den bei Niraparib beobachteten Nebenwirkungen ab.

Hier bietet die neue Substanzklasse der PARP-Inhibitoren durch einen anderen Wirkmechanismus sowie ein anderes Nebenwirkungsprofil erweiterte Optionen in der Behandlung der Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Gerade der PARP-Inhibitor Niraparib, der nun in drei Phase-III-Studien (PRIMA, NOVA, NORA) die Effektivität unabhängig eines Biomarkers zeigen konnte, bietet hier vor allem für Patientinnen ohne BRCA-Mutation eine wichtige Alternative und Säule der Erstlinientherapie. Aber auch Patientinnen, die für eine systemische Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab geeignet sind, bieten sich durch die Biomarker-unabhängige Zulassung von Niraparib mehr Optionen. So zeigt die europaweite Befragung „Expression IV“ bei 1.954 Patientinnen, dass die präferierte Applikationsdauer bis zur Progression und die bevorzugte Einnahmeart 1x täglich oral ist ([20]Rohr, et al., 2020). Ein weiterer wesentlicher und ebenfalls direkt für Patientinnen relevanter Punkt ist die signifikante Verschlechterung der Lebensqualität unter der Erhaltungsphase der Bevacizumab-Therapie vs. Placebo ([36]Stark, et al., 2013). Als Messinstrumente dienten hierbei der EORTC QLQ–OV28 und EORTC QLQ–C30. Auch in der PRIMA Studie wurde entsprechend mit diesen beiden Fragebögen, neben dem FOSI und dem EQ-5D-5L, die Lebensqualität der Patientinnen in der Erhaltungsphase unter Niraparib-Therapie vs. Placebo ermittelt ([43]Pothuri, 2020). Hier konnte bei einer hohen Vollständigkeit der Messungen (>80%) kein signifikanter Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Niraparib und Placebo festgestellt werden. Weiterhin bietet Niraparib, bedingt durch eine gute Langzeitverträglichkeit, im Gegensatz zu Bevacizumab die Möglichkeit die Therapie bis zur Progression fortzuführen und damit den Therapieerfolg langfristig aufrechtzuerhalten.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten durch den PARP-Inhibitor Niraparib als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie eine zusätzliche Option der Therapie. Hinsichtlich Patientenpräferenz und Lebensqualität gibt es Vorteile von Niraparib gegenüber der Bevacizumab-Therapie, bei einer klinischen Effektivität auf vergleichbarem Niveau.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine direkte Vergleichbarkeit der Evidenz zu den unterschiedlichen Therapieregimen Niraparib und Bevacizumab nicht gegeben ist. In der Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien ist davon auszugehen, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### *Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten*

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich für Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten eine deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression.

Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an.

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit CTCAE-Grad≥3, schwere, nicht tödliche UE und Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. Die unter Therapie mit Niraparib auftretenden UE sind bekannte, zum Großteil leichte bis mittelschwere, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind. Ein Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Niraparib tritt temporär zu Beginn der Behandlung auf, obwohl die Therapie dauerhaft eingesetzt wird. Durch patientenindividuelle Dosisanpassung können unerwünschte Ereignisse reduziert werden.

Es ist hervorzuheben, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter höherem Progressionsrisiko stehen. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das wichtige Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands wird somit gewährleistet.

Auf der Basis dieser Daten leitet GSK einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ab.

***Im Vergleich zu Bevacizumab***

In der Gegenüberstellung von Niraparib zu Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien und der starken limitierten Vergleichbarkeit, ist davon auszugehen, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

## 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*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.*

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Niraparib durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben der Zulassungsstudie weitere Evidenz verfügbar ist.

**Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

**Intervention und Vergleichstherapie**

Die zu bewertende Intervention ist die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥77 kg und Thrombozytenausgangswerten ≥150.000/µL, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Zejula jedoch 300 mg (drei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Dosisreduktionen in Abhängigkeit von der Verträglichkeit sind möglich, sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichstherapie. Die durchschnittliche Dosis der Studienmedikation in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) betrug bis zur primären Studienauswertung über alle Patientinnen und Zyklen hinweg für Niraparib 174.7 mg und für Placebo 259.9 mg. Als Vergleichstherapie dient Placebo.

Die ZVT wurde im Rahmen eines Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27.08.2020 ([4]G-BA, 2020) als eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) oder Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) festgelegt.

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib im relevanten Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT „beobachtendem Abwarten“ mittels der PRIMA-Studie, sowie ergänzend in Kapitel 4.1 gegenüber dem alternativen Therapieregime „Bevacizumab“ mittels deskriptiver Gegenüberstellungen der vorhandenen Evidenz dargestellt.

**Endpunkte**

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) untersucht.

***Mortalität***

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)
- FOSI (FACT Ovarian Symptom Index)
- EQ-5D VAS (European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30)
- EORTC-QLQ-OV28 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ovarian module)

***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Unerwünschte Ereignisse (UEs) mit CTCAE Grad ≥3
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- UEs von speziellem Interesse

**Studientypen**

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs, Evidenzstufe Ib) eingeschlossen.

### 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

| **Einschlusskriterien** | |
|---|---|
| E1 | **Patientenpopulation:**<br>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.<br><br>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.<br><br>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen. |
| E2 | **Intervention:**<br>Startdosis mit Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Kapsel) oder Niraparib 200 mg (2 x 100 mg Kapsel), einmal täglich oral, mit einem 28 tägiger Zyklus (Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden).<br><br>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. |
| E3 | **Vergleichstherapie:**<br>Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von<br>• Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)<br>• Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)<br>Begründung: Entspricht der Zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet |

| **Einschlusskriterien** | |
|---|---|
| E4 | **Endpunkte:**<br>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:<br>• Mortalität<br>• Morbidität<br>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>• Nebenwirkungen<br>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen<br>• Mortalität<br>• Morbidität<br>• Lebensqualität<br>Bezug genommen werden. |
| E5 | **Studientyp:**<br>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).<br><br>Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO). |
| E6 | **Studiendauer:**<br>Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab) |

| **Ausschlusskriterien** | |
|---|---|
| A1 | Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht). |
| A2 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. |
| A3 | Duplikat. |
| Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten. | |

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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.*

Zur Substanz Niraparib wurde am 23.09.2020 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.*

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)

Außerdem wurde das Clinical Data Suchportal der EMA und Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 23.09.2020.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 23.09.2020 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 12.10.2020 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen PRIMA Studie sowie dem Wirkstoff Niraparib durchsucht. Hierbei konnten für die für diese Nutzenbewertungsverfahren relevante Indikation keine zusätzlichen Informationen gefunden werden.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der 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 die eingeschlossene 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

Die Methodik der Studie wird vorwiegend basierend auf dem Studienbericht, sowie der Primärpublikation beschrieben.

#### 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.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

[3] 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.
[4] 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.

#### 4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Niraparib im Vergleich zur ZVT bildet die noch laufende Studie PR-30-5017-C (PRIMA), mit dem Kontrollarm Placebo.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die gesamte Studienpopulation herangezogen. Dies ist für die Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte ITT-Population, sowie für die Sicherheitsendpunkte die SAF-Population, die im Studienprotokoll definiert waren. Ergänzend wurde eine Subpopulation aller Patientinnen, die gemäß der in der Fachinformation unter 4.2 empfohlenen individuellen Startdosierung behandelt wurden, ausgewertet. Diese Subpopulation wird innerhalb des Dossiers als „ITT-GVD“ bzw. SAF-GVD“ bezeichnet.

Als Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt vom 17.11.2019 ausgewählt, um die gesamte zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers vorliegende Evidenz zu berücksichtigen. Dieser Datenschnitt erfolgte auf Anforderung der FDA für das 90-Tage Sicherheitsupdate und wurde 6 Monate nach dem a priori geplanten ersten Datenschnitt für die primäre Studienauswertung vom 17. Mai 2019 durchgeführt.

#### 4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter in Jahren (Mittelwert)
- Alter in Jahren (<65; ≥65)
- Gewicht (Mittelwert)
- Geografische Region (Europa; Nord Amerika)
- BRCA Status (BRCAmut; BRCAwt; BRCAnd)
- HRD Status (HRd; HRp; HRnd)
- Ethnie (Kaukasisch; Schwarz; Asiatisch; Indianisch/Ureinwohner Alaskas; Hawaiianer/Pazifik-Insulaner; Unbekannt/Nicht berichtet)
- ECOG Performance Status (PS) (0; 1)
- Krebsstadium (FIGO) (III unspezifiziert; IIIA; IIIB; IIIC; IV)
- Resttumor (R0=makroskopisch Tumor-frei; R1=Tumorrest <1cm/R2=Tumorrest ≥1cm)
- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF (Ja; Nein)
- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF (CR; PR)
- Primärtumorstelle (Ovarial; Primär peritoneal; Eileiter)

- Histologischer Subtyp (Serös; Endometrioid; Muzinös; Andere)
- Zeit von der ersten Diagnose bis zur ersten Dosis (Mittelwert)
- Baseline CA-125 Wert (≤ULN; >ULN)
- Startdosierung (Fixed Startdosierung; Individuelle Startdosierung)
- Art der Operation (Primäroperation; Intervalloperation)

Darüber hinaus enthält der Studienbericht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie weitere Daten zu Baseline-Charakteristika.

#### 4.2.5.2.3 Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

| **Endpunkt** | **Details** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Gesamtüberleben (OS) | Zeit bis zum Ereignis |
| **Morbidität** | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | Zeit bis zum Ereignis |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2) | Zeit bis zum Ereignis |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) | Zeit bis zum Ereignis |
| Gesundheitszustand mittels FOSI | Veränderung von Baseline<br>Responderrate (Verbesserung, Verschlechterung)<br>Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS | Veränderung von Baseline<br>Responderrate (Verbesserung, Verschlechterung)<br>Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | |
| EORTC-QLQ-C30 | Veränderung von Baseline<br>Responderrate (Verbesserung, Verschlechterung)<br>Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung |
| EORTC-QLQ-OV28 | Veränderung von Baseline |

| **Endpunkt** | **Details** |
|---|---|
| | Responderrate (Verbesserung, Verschlechterung)<br>Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung |
| **Unerwünschte Ereignisse** | |
| Unerwünschte Ereignisse | Häufigkeiten<br>Zeit bis zum Ereignis |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3 | Häufigkeiten<br>Zeit bis zum Ereignis |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich/tödlich) | Häufigkeiten<br>Zeit bis zum Ereignis |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | Häufigkeiten<br>Zeit bis zum Ereignis |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | Häufigkeiten<br>Zeit bis zum Ereignis |

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Die aufgeführten Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen und für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen. Die Validität und Operationalisierung dieser patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden beschriebenen.

**Mortalität**

Gesamtüberleben (OS)

Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA). Es wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Das OS von Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up Datum zensiert. Die Dauer des OS wird berechnet als die Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes und dem Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag und umgerechnet in Monate angegeben.

Zum gegenwärtigen Datenschnitt liegen aufgrund der im Rahmen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) beobachteten relativ langen Überlebenszeiten noch keine reifen Daten zum Gesamtüberleben vor. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach Erreichen einer Gesamtrate der Todesfälle von 60% geplant. Nach derzeitigem Wissenstand ist diese Analyse im Jahr 2024 zu erwarten.

**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 ([44]Enzmann, et al., 2013). 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 ([45]EMA, 2017;[46]FDA, 2018).

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) wurde das Fortschreiten der Erkrankung bis zur primären Auswertung in allen Fällen in einer verblindeten Überprüfung durch ein unabhängiges Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) aller klinischen Untersuchungsergebnisse durch eine zentrale Begutachtungsstelle festgestellt. Für den in diesem Dossier dargestellten späteren Datenschnitt wird die Beurteilung des Prüfarztes herangezogen. 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. Ein eindeutiges Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entsprechend den RECIST-Kriterien Version 1.1.
2. Ein durch den CA (Cancer Antigen)-125 Marker nach den Kriterien der GCIG UND aufgrund zusätzlicher diagnostischer Testverfahren wie histologischen/zytologischen Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten, eindeutig festgestellter Krankheitsfortschritt.
3. ein durch den CA (Cancer Antigen)-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) festgestellter UND das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf nicht-maligne oder iatrogenen Ursachen beruhten. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses.

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.

Progressionsfreies Überleben zweite 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. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression unter der nächsten Antikrebstherapie basiert auf der Feststellung der Progression durch den Prüfarzt, die gemäß den lokalen klinischen Standards durchgeführt wird. PFS2 erlaubt es, mögliche Auswirkungen der Behandlung mit der Studienmedikation auf nachfolgende Therapien zu bewerten. Eine Zensierung für PFS2 erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- Eine Patientin, die noch lebt und noch keine Folgetherapie begonnen hat, oder noch lebt, keinen weiteren Progress und noch keine Zweitlinien-Folgetherapie begonnen hat, wird zum Datum des letzten Kontakts zensiert.
- Eine Patientin, die eine Zweitlinien-Folgetherapie begonnen hat, wird mit dem Startdatum dieser Therapie zensiert, unabhängig davon, ob sie nach dem Beginn dieser Therapie verstorben ist oder einen Progress erlitten hat.
- Eine Patientin, die nach zwei oder mehr fehlenden Follow-up Untersuchung nach Ende der Behandlung mit Studienmedikation eine Progression hatte oder verstorben ist, wird mit dem Datum der letzten durchgeführten Follow-up Untersuchung vor den fehlenden Untersuchung zensiert. Sollte gar keine Follow-up Untersuchung vorliegen, wird sie mit dem Datum des Endes der Behandlung mit Studienmedikation zensiert.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Der Endpunkt TFST wird definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Aufnahme der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod, je nachdem, was früher eintritt. Patientinnen, die nicht verstoben sind und die noch keine Folgetherapie erhalten haben, werden mit dem letzten Kontaktdatum zu dem dies bestätigt wurde, zensiert. Während beim Endpunkt PFS zusätzlich zu der klinischen Beurteilung auch objektive Kriterien zur Feststellung des Krankheitsfortschritts hinzugezogen werden, steht bei der TFST 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 individuell sehr unterschiedlichen Situationen der Patientinnen kaum standardisierbar und in klinischen Studien nur unzureichend erfassbar. Die Erfassung von TFST stellt somit eine Möglichkeit dar, die situative Variabilität des Versorgungsalltags der Patientinnen in einem klinischen Studiensetting objektiviert abzubilden.

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 die Patientinnen auch über die aktive Behandlung mit der Studienmedikation hinaus beobachtet. Ziel der Untersuchungen war, festzustellen, ob sich die Lebensqualität der Patientinnen zwischen denjenigen der Niraparib- und denjenigen der Placebo-Gruppe unter der laufenden Erhaltungstherapie und in einem Zeitraum bis 24 Wochen nach Ende der Behandlung unterschied. Daher wurden die patientenberichteten Endpunkte bei Patientinnen, die die Behandlung beendet haben, bis 24 Wochen nach der Beendigung weiter erfasst.

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 ([47]The EuroQol Group, 1990). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert ([48]Greiner, et al., 2005). Von den beiden beinhalteten Komponenten wird nur die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS), nicht jedoch der EQ-5D Index Score, dargestellt.

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 ([49]EMA, 2005). Die EQ-5D VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands durch den Patienten, 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 Allgemeine Methoden 6.0 ([8]IQWiG, 2020) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ([7]G-BA, 2020) als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Für die Auswertung der EQ-5D VAS wurde sowohl die mittlere Veränderung von Baseline zum Ausgangswert als auch die Häufigkeit einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung, sowie die Zeit bis zu einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung berechnet. Die diesen Auswertungen zu Grunde gelegte MID beträgt 7 Punkte. Eine Veränderung um diesen Wert wird in der Onkologie wie z. B. beim Ovarialkarzinom als klinisch relevant angesehen und wurde auch bereits vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen ([50]G-BA, 2018). Für eine Verbesserung muss sich die EQ-5D VAS eines Patienten im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 7 Punkte erhöhen, und für eine Verschlechterung entsprechend im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 7 Punkte verringern.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Der FOSI umfasst einen 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 ([51]Cella, et al., 2003). Der Fragebogen wurde zwar durch Beaumont *et al.* validiert, jedoch handelt es sich hierbei lediglich um einen Konferenz-Abstract aus dem Jahr 2007 ([52]Beaumont, et al., 2007). Anderweitige Quellen bezüglich der Validität des FOSI konnten 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 FOSI 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 FOSI Gesamtscores direkt die Antwort der Patientin verwendet. Der FOSI 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 Gesamtscore als fehlend erfasst. Der FOSI Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) und 32 (asymptomatisch) annehmen.

Für die Auswertung des FOSI Gesamtscore wurde sowohl die mittlere Veränderung von Baseline zum Ausgangswert als auch die Häufigkeit einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung, sowie die Zeit bis zu einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung berechnet. Die diesen Auswertungen zu Grunde gelegte MID beträgt 3 Punkte. Eine Veränderung um diesen Wert wird als klinisch relevant angesehen. Für eine Verbesserung muss sich der FOSI Gesamtscore eines Patienten im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 3 Punkte erhöhen, und für eine Verschlechterung entsprechend im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 3 Punkte verringern.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

EORTC-QLQ-C30

Der patientenberichtete EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) der, zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung sowohl Einzel- als auch Mehrfach-messungen von Items enthält, umfasst 30 Fragen in 3 Bereichen. Der erste Bereich fragt nach dem Bedürfnis für Hilfe beim Erledigen von täglichen Aufgaben, der zweite Bereich nach Einschränkungen im Alltag und der dritte Bereich nach dem allgemeinen Gesundheitszustand. Bereiche 1 und 2 werden anhand einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten (0 = keine bis 4 = sehr) beantwortet, Bereich 3 anhand einer Likert-Skala mit 7 Antwortmöglichkeiten (1 = sehr schlecht bis 7 = exzellent). Die Antworten werden auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Ein hoher Wert in den funktionalen Skalen und in der allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert in den

Symptomskalen und den einzelnen Items eine bedeutsame Symptomatik oder Probleme darstellt. Dabei entspricht eine minimale Veränderung von 10 Punkten im Gesamtscore einer MID ([53]Maringwa, et al., 2011).

Für die Auswertung der EORTC-QLQ-C30 Funktions- und Symptom-Skalen, sowie der Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala wurde die mittlere Veränderung von Baseline zum Ausgangswert ausgewertet. Für die allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala wurden auch die Häufigkeit einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung, sowie die Zeit bis zu einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung ausgewertet. Die diesen Auswertungen zu Grunde gelegte MID beträgt 10 Punkte. Eine Veränderung um diesen Wert wird als klinisch relevant angesehen. Für eine Verbesserung muss sich die EORTC-QLQ-C30 Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala eines Patienten im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 10 Punkte erhöhen, und für eine Verschlechterung entsprechend im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 10 Punkte verringern.

EORTC-QLQ-OV28

Der EORTC-QLQ-OV28 Fragebogen ist eine Ergänzung des EORTC-QLQ-C30-Instruments, mit 28 krankheitsspezifischen Fragen zum Ovarialkarzinom. Dabei werden Fragen zu gastrointestinalen Symptomen, der Einstellung zur Krankheit und der Behandlung sowie zur sexuellen Funktionalität gestellt. Wie beim EORTC-QLQ-C30 werden auch beim EORTC-QLQ-OV-28 Skalen-Scores für 3 Funktions-Skalen und 5 Symptom-Skalen gemittelt und linear in einen Score von 0-100 umgewandelt. Ein hoher Score in einer der Symptom-Skalen stellt ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen dar, während ein hoher Wert in den Funktions-Skalen für eine bessere Funktionsfähigkeit steht. Die Bewertung inklusive der MID von 10 Punkten erfolgt analog zum EORTC-QLQ-C30.

Für die Auswertung der EORTC-QLQ-OV28 Funktions- und Symptom-Skalen wurde die mittlere Veränderung von Baseline zum Ausgangswert berechnet. Für die in der Indikation Ovarialkarzinom besonders relevante Abdominal/Gastrointestinal (GI)-Skala wurden auch die Häufigkeit einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung, sowie die Zeit bis zu einer patientenindividuellen Verschlechterung und Verbesserung ausgewertet. Die diesen Auswertungen zu Grunde gelegte MID beträgt 10 Punkte. Eine Veränderung um diesen Wert wird als klinisch relevant angesehen. Für eine Verbesserung muss sich die EORTC-QLQ-OV28 Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala eines Patienten im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 10 Punkte verringern, und für eine Verschlechterung entsprechend im Vergleich zum Anfangswert um mindestens 10 Punkte erhöhen.

**Nebenwirkungen**

Alle unerwünschten Ereignisse werden anhand MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 20.1 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 Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses wird durch den Prüfarzt

anhand NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 bewertet.

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden patientenrelevanten Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Darstellung der Ergebnisse werden die Häufigkeiten der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis, sowie die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses verwendet.

#### 4.2.5.2.4 Statistische Methodik

Bei den stetigen Endpunkten wurden neben der mittleren Veränderung zu Baseline auch die Raten der Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung sowie die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung, um die jeweilige minimale, klinisch relevante Veränderung (MID=Minimal Important Difference), betrachtet. Bei binären Variablen wurden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR), Absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet und mit ihrem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben.

Die für die einzelnen Endpunkte verwendeten statistischen Modelle werden in der jeweiligen Ergebnistabelle detailliert beschrieben.

### 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 nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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[6] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.*

Im Rahmen der primären Studienauswertung (Datenschnitt vom 17. Mai 2019) wurden für die ITT-Population a-priori geplante Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS und für PFS2 durchgeführt.

**Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS**

Es wurden folgende, a-priori geplanten Sensitivitätsanalysen, unter Verwendung des auch für die primäre Auswertung verwendeten stratifizierten Log-Rank Tests und der zugehörigen Cox-Regression, durchgeführt:

- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung, Zensierung) nur basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung) unter Verwendung einer alternativen Zensierung für folgende Patientinnen:
  - Patientinnen, die nach dem Start einer Folgetherapie verstorben sind oder einen Progress hatten wurden jetzt mit dem Datum der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der Folgetherapie zensiert
  - Patientinnen, die nach zwei oder mehr fehlenden radiologischen Beurteilungen verstorben sind oder einen Progress hatten wurden jetzt mit dem Datum der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Beurteilungen zensiert
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Zensierung) unter Verwendung der im eCRF dokumentierten Stratifizierungsmerkmale, anstatt der bei der Randomisierung verwendeten
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung, Zensierung) unter Verwendung des Zeitpunktes in der Mitte zwischen dem Zeitpunkt der Progression und der vorangegangen Beurteilung nach RECIST für den Progress bei Patienten deren Progress bei einer radiologischen Untersuchung, die zu einem nicht im Protokoll vorgesehenem Zeitpunkt stattgefunden hat, festgestellt wurde
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung, Zensierung) nur basierend auf radiologischen Bewertung nach RECIST (RECIST-Kriterien Version 1.1) durch das BICR

- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung, Zensierung) der Per-Protokoll-Population basierend auf der Bewertung durch das BICR
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung), bei der Patientinnen mit einer Folgetherapie so beurteilt wurden als hätten sie zum Start der Folgetherapie ein PFS relevantes Ereignis gehabt, unabhängig von ihrem tatsächlichen Status. Folgend Zensierung wurde verwendet
    - Keine Beurteilung zu Baseline oder keine verwertbare Beurteilung nach Baseline: Zensierung mit dem Datum der Randomisierung, falls weder Tod oder Progress eingetreten ist, noch eine Folgetherapie innerhalb von 2 Visiten nach der Randomisierung gestartet wurde
    - Patientinnen, die nicht verstorben sind, keinen Progress hatten oder keine Folgetherapie begonnen haben werden mit dem Datum der letzten radiologischen Beurteilung zensiert
    - Patientinnen, die nach 2 oder mehr fehlenden radiologischen Beurteilungen entweder verstorben sind, einen Progress hatten oder eine Folgetherapie begonnen haben werden mit dem Datum der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Beurteilungen zensiert
- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Zensierung) bei für die Auswertung der HRD positiven Patientinnen nur der Stratifizierungsfaktor Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und für die Auswertung aller Patientinnen nur die beiden Stratifizierungsfaktoren Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD-Status verwendet wurden

**Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS2**

Für PFS2 wurde folgende, a-priori geplante Sensitivitätsanalyse, unter Verwendung des auch für die primäre Auswertung verwendeten stratifizierten Log-Rank Tests und der zugehörigen Cox-Regression, durchgeführt:

- Auswertung analog zur primären Auswertung (statistisches Model, Stratifizierung) unter Verwendung einer alternativen Zensierung für folgende Patientinnen:
    - Patientinnen, die nach dem Start einer zweiten Folgetherapie verstorben sind oder einen Progress hatten, wurden jetzt mit dem Startdatum dieser zweiten Folgetherapie zensiert
    - Patientinnen, die nach zwei oder mehr fehlenden radiologischen Beurteilungen nach dem Ende der Behandlung mit Studienmedikation verstorben sind oder einen Progress hatten, wurden jetzt mit dem Datum der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Beurteilungen oder mit dem Datum des Endes der Behandlung mit Studienmedikation zensiert

  Damit wird diesen Patientinnen für die Sensitivitätsanalyse ein Ereignis mit der entsprechenden PFS2 Zeit zugeordnet.

#### 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

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 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. 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.*

Im Rahmen der primären Studienauswertung (Datenschnitt vom 17. Mai 2019) wurden für die ITT-Population a-priori geplante Subgruppenauswertungen, unter Verwendung des auch für die primäre Auswertung verwendeten stratifizierten Log-Rank Tests und der zugehörigen Cox-Regression, für den primären Endpunkt PFS, sowie für die Endpunkte OS, TFST und PFS2 durchgeführt.

**Subgruppenauswertungen für den primären Endpunkt PFS**

- Alter in Jahren (<65; ≥65)
- Rasse (Weiß; nicht-Weiß)
- ECOG Performance Status (PS) (0; 1)
- Krebsstadium (FIGO) bei der initialen Diagnose (III oder IV)
- Primärtumorstelle (Ovarial; Primär peritoneal; Eileiter)
- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß Randomisierung (Ja; Nein)
- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß Randomisierung (CR; PR)
- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF (Ja; Nein)
- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF (CR; PR)
- BRCA Status (BRCAmut; BRCAwt)
- Baseline CA-125 Wert (≤ULN; >ULN)
- Geografische Region (Nord Amerika; Rest der Welt (ROW))
- Startdosierung (Fixed Startdosierung; Individuelle Startdosierung)
- HRD Status (HRd; tBRCAmut; non-tBRCAmut und HRd; HRp, HRnd)

**Subgruppenauswertungen für die Endpunkte OS, PFS2 und TFST**

- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF (Ja; Nein)
- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF (CR; PR)
- Startdosierung (Fixed Startdosierung; Individuelle Startdosierung)
- Geografische Region (Nord Amerika; Rest der Welt (ROW))

Diese a-priori Subgruppenauswertungen wurden für den Datenschnitt 17. November 2019, der die Datenbasis für die Analysen in diesem Dossier liefert, unter Verwendung der a priori definierten statistischen Methoden wiederholt, sofern sie nicht durch die post-hoc definierten, dossierspezifischen Subgruppenauswertungen abgedeckt sind.

Das trifft auf die a-priori geplanten Subgruppen Alter, Region, BRCA Status und HRD Status, sowie in den Populationen ITT-GVD und SAF-GVD (Patientinnen mit einer nach Gewicht und Thrombozytenzahl angepassten Startdosierung) für die Subgruppe zur Startdosierung zu.

**Post-hoc Subgruppenauswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte**

- Alter in Jahren (<65; ≥65)
- Geografische Region (Europa; Nord Amerika)
- BRCA Status (BRCAmut; BRCAwt; BRCAnd)
- HRD Status (HRd; HRp; HRnd)
- Resttumor (R0=makroskopisch Tumor-frei; R1=Tumorrest <1cm/R2=Tumorrest ≥1cm)*

* Für die Subgruppe Resttumor wurden Patientinnen mit FIGO-Stadium III und einer Primäroperation ausgeschlossen, da es auf Grund eines Einschlusskriteriums innerhalb dieser Patientengruppe nur Patientinnen mit Resttumor-Stadien R1/R2 und keine R0-Patientinnen gab. Diese Population wird im Weiteren als ITT-Resttumor bzw. ITT-GVD-Resttumor bezeichnet. Die genaue Verteilung der Merkmale zur Selektion für diese Populationen sind für die ITT und ITT-GVD Population in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet:**

Bis auf die Subgruppen Resttumor die nur post-hoc analysiert wurde, sowie die post-hoc definierten Kategorien für BRCA Status und HRD Status, waren alle Subgruppen mit den verwendeten Trennpunkten a priori definiert.

- Alter in Jahren (<65; ≥65)
  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 Studienpopulation abschätzen zu können.
- Rasse (Weiß; nicht-Weiß)
  Rasse wird kategorisiert in weiß vs. nicht-weiß (inklusive unbekannt) untersucht.
- Geografische Region (Nord Amerika; Rest der Welt (ROW))
  Die geografische Region wurde in die Regionen USA/Kanada (Nord Amerika) und Rest der Welt (ROW) unterteilt, wobei ROW der Kategorie Europa entspricht und damit diese a priori Subgruppe identisch mit der post-hoc Subgruppe Region ist.

Für folgende Subgruppen ergibt sich die Aufteilung aus der Studienpopulation, in die auf Grund eines Einschlusskriteriums nur Patientinnen mit den jeweiligen Ausprägungen eingeschlossen wurden:

- ECOG Performance Status (PS) (0; 1)
- Krebsstadium (FIGO) bei der initialen Diagnose (III oder IV)
- Primärtumorstelle (Ovarial; Primär peritoneal; Eileiter)
- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß Randomisierung (CR; PR)

- Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF (CR; PR)

Für folgende Subgruppen ergibt sich die Aufteilung aus der Studienpopulation, in die nur Patientinnen mit zwei unterschiedlichen Ausprägungen eingeschlossen wurden:

- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß Randomisierung (Ja; Nein)
- Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF (Ja; Nein)
- Startdosierung (Fixed Startdosierung; Individuelle Startdosierung)

Weitere Subgruppen:

- Baseline CA-125 Wert (≤ULN; >ULN)
  Für die Erkrankung ist die Erhöhung des Cancer Antigen-125-Wertes (CA-125) relevant. Daher wurde die obere Grenze des Normalbereichs (ULN) als Trennpunkt für die Aufteilung der Subgruppe verwendet
- BRCA Status (BRCAmut; BRCAwt, BRCAnd)
  Für die Prognose der Patientinnen ist entscheidend, ob eine BRCA Mutation (BRCAmut) vorliegt oder nicht (BRCAwt). Entsprechend wurde die Subgruppe aufgeteilt. Darüber hinaus gab es einige Patientinnen, für die der BRCA Status nicht bestimmt werden konnte (BRCAnd)
- HRD Status (HRd; HRp, HRnd)
  Für die Prognose der Patientinnen ist entscheidend, ob die homologe Rekombination (HR) defizient, also fehlerhaft, ist (HRd) oder eine Profizienz, die HR also intakt ist, vorliegt (HRp). Entsprechend wurde die Subgruppe aufgeteilt. Darüber hinaus gab es einige Patientinnen, für die der HR Defizienz Status (HRD-Status) nicht bestimmt werden konnte (HRnd)
- Resttumor (R0; R1/R2)
  Für die Prognose der Patientinnen ist entscheidend, ob ein nachweisbarer Resttumor vorhanden ist oder nicht. Entsprechend wurde die Subgruppe nach den vorliegenden Resektions-Kategorien R0 (makroskopisch tumorfrei) und R1/R2 (Tumorrest <1cm/Tumorrest ≥1cm) aufgeteilt.

Die dossierspezifischen post-hoc Subgruppenanalysen wurden analog zu den a-priori-geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Wurde bei den a-priori-geplanten Auswertungen ein statistisches Modell mit Kovariablen bzw. Stratifizierung verwendet, dann wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen und Stratifizierung auch für die Subgruppenanalysen angewandt. Kovariablen, die der untersuchten Subgruppe entsprachen (z.B. HRD-Status), wurden bei der Berechnung für die jeweilige Subgruppe stets aus dem Modell ausgeschlossen. Da diese Kovariablen bei der Auswertung der entsprechenden Subgruppe nur eine Ausprägung aufweisen, hätte ihre Verwendung keine Auswirkungen auf

die berechneten Ergebnisse. Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Dafür wurden jeweils dieser Interaktionsterm sowie die Subgruppenvariable als Kovariablen zusätzlich in das statistische Modell aufgenommen.

So wird für die Subgruppenauswertungen und die Berechnung der p-Werte für die Interaktionsterme für die Wirksamkeitsendpunkte (OS, PFS, PFS2, TFST) eine stratifizierte Cox-Regression verwendet. Für die Endpunkte zum Gesundheitsstatus und der Lebensqualität (FOSI, EQ-5D VAS, EROTC-QLQ-C30, EROTC-QLQ-OV28) wurden die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf den Auswertungen der mittleren Veränderung zu Baseline aller vorliegenden Daten (Gesamt) berechnet. Um valide Schätzungen mit dem verwendeten MMRM sicherzustellen wurden für diese Berechnungen alle Zyklen ausgeschlossen bei denen Daten für weniger als 5 Patienten pro Behandlungsarm vorlagen. Für alle untersuchten unerwünschten Ereignisse wurden die p-Werte der Interaktionsterme, wegen der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen, für die Zeit bis zum jeweiligen Ereignis unter Verwendung einer nicht adjustierten Cox-Regression berechnet. Weitere Details zu den verwendeten statistischen Modellen und Kovariablen sind in den jeweiligen Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind darüber hinaus jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt ([8]IQWiG, 2020), bedingt durch große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen (multiples Testen), sowie die generell geringe Power und die, auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung, eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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 eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt wird kein indirekter Vergleich 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zu-lassungs-studie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C<br>(PRIMA, 213359)<br>(NCT02655016) | ja | ja (Tesaro, Inc.) | laufend | Erste Patientin eingeschlossen: 03 August 2016<br>Einschlussphase abgeschlossen, Behandlung laufend<br><br>Datenschnitte<br>primär: 17 Mai 2019<br>Sicherheits-update: 17. Nov 2019 | Niraparib: 300 mg QD PO in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen<br><br>Niraparib: 200 mg QD PO in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen (bei Patientinnen mit einem Ausgangswert bei Körpergewicht von <77 kg und/oder einem Ausgangswert bei der Thrombozytenzahl <150,000/µL),<br>oder<br>300 mg QD PO in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen (bei Patientinnen mit einem Ausgangswert bei Körpergewicht von ≥77 kg und/oder einem Ausgangswert bei der Thrombozytenzahl >150,000/µL)<br><br>Placebo |
| 3000-03-005 (213350, FIRST)<br>(NCT03602859) | Nein | Ja (Tesaro, Inc.) | Laufend | Laufend<br>(Geschätzte Dauer: 6,5 Jahre) | SOC + Niraparib: 300 mg QD PO in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen<br>Niraparib: 200 mg QD PO in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen (bei<br>Patientinnen mit einem Ausgangswert bei Körpergewicht von <77 kg |

| Studie | Zu-lassungs-studie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | und/oder einem Ausgangswert bei der Thrombozytenzahl <150.000/µL), 300 mg QD PO in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen (bei Patientinnen mit einem Ausgangswert bei Körpergewicht von ≥77 kg und/oder einem Ausgangswert bei der Thrombozytenzahl >150.000/µL),<br><br>SOC + Dostarlimab: 500 mg an Tag 1 alle 21 Tage, gefolgt von 1000 mg an Tag 1 alle 6 Wochen; Bevacizumab: 7,5 mg/kg alle 21 Tage oder 15 mg/kg alle 21 Tage für insgesamt 15 Monate<br><br>SOC + Placebo |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.*

01.10.2020

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| 3000-03-005 (213350, FIRST) (NCT03602859) | laufend, noch keine Ergebnisse berichtet |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 23.09.2020 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A1 beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche.

Insgesamt erfüllten 4 Publikationen (1 Studie) die Ein- und Ausschlusskriterien.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in*

*welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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-30-5017-C (PRIMA)** | **ClinicalTrails.gov:**<br>- NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020)<br><br>**EU-CTR:**<br>- 2015-000952-11 ([55]EUCTR, 2016)<br><br>**WHO-ICTRP:**<br>- 2015-000952-11 ([55]EUCTR, 2016)<br><br>- NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020) | ja | ja | laufend |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.*

Stand der Recherche:

- clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP (WHO): 23.09.2020

- AMIS, EMA: 12.10.2020

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Relevante Quellen**[a] | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)** |
|---|---|---|---|---|
| Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien für das im Dossier dargestellte Indikationsgebiet identifiziert | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.*

12.10.2020

#### 4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-15: 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)** | **Studienberichte (ja/nein [Zitat])** | **Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])** |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| **PR-30-5017-C** (PRIMA) | ja | ja | nein | ja ([56]Tesaro, 2019) | ja<br>ClinicalTrials.gov: NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020)<br>EU-CTR:<br>- 2015-000952-11 ([55]EUCTR, 2016)<br>WHO-ICTRP:<br>- 2015-000952-11 ([55]EUCTR, 2016)<br>- NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020) | ja<br>([40]González-Martín, et al., 2019)<br><br>Cochrane*:<br>EUCTR2015-000952-11-BE ([57]ICTRP, 2020)<br><br>EUCTR2015-000952-11-SE ([58]ICTRP, 2020)<br><br>NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020) |

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

* Die gelisteten Registereinträge wurden bei der bibliografischen Literaturrecherche innerhalb der Datenbank: „Cochrane Central Register of Controlled Trials” identifiziert

#### 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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C** (PRIMA) | Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie | Frauen ≥18 Jahre mit Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges Ansprechen). | ITT:<br>Niraparib N=487<br>Placebo N=246 | Behandlungsdauer:<br>Ca. 3 Jahre (geplant)<br>29 Monate (Niraparib)<br>28 Monate (Placebo)<br>Datenschnitte:<br>17.05.2019 (Primäre Auswertung)<br>17.11.2019 (FDA 90-Tage Sicherheitsupdate) | 220 Zentren in 20 Ländern (Vereinigten Staaten, Spanien, Deutschland, Russland, Ukraine, Belgien, Kanada, Italien, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Israel, Tschechien, Polen, Dänemark, Finnland, Ungarn, Irland, Schweiz, Norwegen und Schweden)<br>8/2016 – | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>• Gesamtüberleben (OS)<br>• Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)<br>• Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)<br>• FOSI<br>• EQ-5D-5L<br>• EORTC-QLQ-C30<br>• EORTC-QLQ-OV28)<br>• Ergebnisse der nächsten Tumorbehandlungen nach der Studienmedikation<br>• Zeit bis zur CA-125-Krankheitsprogression<br>• UEs, SUEs<br>• Therapieabbrüche aufgrund von UEs<br>• UEs von speziellem Interesse |

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Niraparib | Placebo | Vorbehandlung |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Startdosierung [1]:<br>Niraparib 300 mg p.o. QD<br>(3 x 100 mg Kapsel)<br>oder<br>Niraparib 200 mg p.o. QD<br>(2 x 100 mg Kapsel)<br>Im weiteren Verlauf:<br>28 tägiger Zyklus: Niraparib<br><br>Im Studienverlauf waren Therapieunterbrechungen (nicht länger als 28 Tage) und Dosisreduktion erlaubt | Startdosierung [1]:<br>Placebo p.o. QD<br>(3 Kapseln)<br>oder<br>(2 Kapseln)<br><br>Im weiteren Verlauf:<br>28 tägiger Zyklus: Placebo<br><br>Im Studienverlauf waren Therapieunterbrechungen (nicht länger als 28 Tage) und Dosisreduktion erlaubt | Vorbehandlung: Per Einschlusskriterium wird eine Platin-basierte Chemotherapie, auf die die Patientinnen angesprochen haben müssen (komplettes oder partielles Ansprechen) gefordert. |

[1]: Mit Protokoll Amendment 2 (16. November 2017), wurde die Startdosierung der Studienmedikation basierend auf dem Baseline Körpergewicht und der Baseline Thrombozytenzahl festgelegt. Patientinnen mit

- Baseline Körpergewicht ≥77 kg und Baseline Thrombozytenzahl ≥150,000/µL erhielten 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo
- Baseline Körpergewicht <77 kg oder Baseline Thrombozytenzahl <150,000/µL erhielten 200 mg (2 Kapseln) Niraparib bzw. 2 Kapseln Placebo

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen PR-30-5017-C (PRIMA) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe** | **N** | **Alter (Jahre)** | **Alter (Jahre)** | | **Körpergewicht (kg)** | **Region** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Mittelwert (SD) Median** | **<65 Jahre n (%)** | **≥65 Jahre n (%)** | **Mittelwert (SD) Median** | **Europa n (%)** | **Nord Amerika n (%)** |
| ITT | | 61,1 (10,79) | | | 68,92 (14,740) | | |
| Niraparib | 487 | 62,0 | 297 (61,0) | 190 (39,0) | 66,0 | 269 (55,2) | 218 (44,8) |
| Placebo | 246 | 61,3 (10,39) | 147 (59,8) | 99 (40,2) | 68,93 (16,363) | 131 (53,3) | 115 (46,7) |
| | | 62,0 | | | 65,55 | | |
| ITT-GVD | | 60,0 (10,37) | | | 75,05 (16,793) | | |
| Niraparib | 228 | 62,0 | 148 (64,9) | 80 (35,1) | 75,50 | 124 (54,4) | 104 (45,6) |
| Placebo | 124 | 60,1 (10,17) | 79 (63,7) | 45 (36,3) | 76,40 (18,708) | 62 (50,0) | 62 (50,0) |
| | | 60,0 | | | 77,57 | | |

SD: Standardabweichung
Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.3A, 14.1.5A, 14.1.11;[59]GSK, 2020, Tabelle 1.1, 1.4, 1.6)

| **PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe** | **N** | **HRD Status** | | | **ECOG Performance Status (PS)** | | **BRCA Status** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **HRd n (%)** | **HRp n (%)** | **HRnd n (%)** | **0 n (%)** | **1 n (%)** | **BRCAmut n (%)** | **BRCAwt n (%)** | **BRCAnd n (%)** |
| ITT | | | | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 247 (50,7) | 169 (34,7) | 71 (14,6) | 337 (69,2) | 150 (30,8) | 152 (31,2) | 310 (63,7) | 25 (5,1) |
| Placebo | 246 | 126 (51,2) | 80 (32,5) | 40 (16,3) | 174 (70,7) | 72 (29,3) | 71 (28,9) | 163 (66,3) | 12 (4,9) |
| ITT-GVD | | | | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 120 (52,6) | 77 (33,8) | 31 (13,6) | 154 (67,5) | 74 (32,5) | 76 (33,3) | 143 (62,7) | 9 (3,9) |
| Placebo | 124 | 56 (45,2) | 45 (36,3) | 23 (18,5) | 83 (66,9) | 41 (33,1) | 31 (25,0) | 86 (69,4) | 7 (5,6) |

Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.5A, 14.1.14.1A;[59]GSK, 2020, Tabelle 1.1)

| PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe | N | Ethnie | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Kaukasisch/ Weiß n (%) | Schwarz n (%) | Asiatisch n (%) | Indianisch/ Ureinwohner Alaskas n (%) | Hawaiianer/ Pazifik-Insulaner n (%) | Andere n (%) | Unbekannt n (%) | Keine Angabe n (%) |
| ITT | | | | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 436 (89,5) | 10 (2,1) | 14 (2,9) | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 0 | 6 (1,2) | 19 (3,9) |
| Placebo | 246 | 219 (89,0) | 2 (0,8) | 11 (4,5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,4) | 13 (5,3) |
| ITT-GVD | | | | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 205 (89,9) | 5 (2,2) | 7 (3,1) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 2 (0,9) | 8 (3,5) |
| Placebo | 124 | 110 (88,7) | 2 (1,6) | 6 (4,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4,8) |
| Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.3A;[59]GSK, 2020, Tabelle 1.4) | | | | | | | | | |

| PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe | N | Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF | | Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF | | Baseline CA-125 Wert | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CR n (%) | PR n (%) | Ja n (%) | Nein n (%) | ≤ULN n (%) | >ULN n (%) | Missing n (%) |
| ITT | | | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 337 (69,2) | 150 (30,8) | 322 (66,1) | 165 (33,9) | 450 (92,4) | 34 (7,0) | 3 (0,6) |
| Placebo | 246 | 172 (69,9) | 74 (30,1) | 167 (67,9) | 79 (32,1) | 226 (91,9) | 18 (7,3) | 2 (0,8) |
| ITT-GVD | | | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 149 (65,4) | 79 (34,6) | 145 (63,6) | 83 (36,4) | 214 (93,9) | 14 (6,1) | 0 |
| Placebo | 124 | 84 (67,7) | 42 (32,3) | 75 (60,5) | 49 (39,5) | 115 (92,7) | 9 (7,3) | 0 |
| Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.5A, 14.2.2.2a, 14.2.4.2b;[59]GSK, 2020, Tabelle 1.1) | | | | | | | | |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Population**<br>**Gruppe** | **N** | **Zeit von der ersten Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)** | **Startdosierung** | | **Histologischer Subtyp** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Mittelwert (SD)**<br>**Median** | **Fixe Startdosierung**<br>**n (%)** | **Individuelle Startdosierung**<br>**n (%)** | **Serös**<br>**n (%)** | **Endo-metrioid**<br>**n (%)** | **Muzinös**<br>**n (%)** | **Andere**<br>**n (%)** |
| ITT | | 7,854 (1,6521) | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 7,680 | 317 (65,1*) | 170 (34,9*) | 465 (95,5) | 11 (2,3) | 0 | 11 (2,3) |
| Placebo | 246 | 7,913 (1,8100)<br>7,740 | 158 (64,2*) | 88 (35,8*) | 230 (93,5) | 9 (3,7) | 0 | 6 (2,4) |
| ITT-GVD | | 7,812 (1,6897) | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 7,500 | 72 (31,6) | 156 (68,4) | 218 (95,6) | 4 (1,8) | 0 | 6 (2,6) |
| Placebo | 124 | 7,772 (1,7833)<br>7,560 | 42 (33,9) | 82 (66,1) | 118 (95,2) | 4 (3,2) | 0 | 2 (1,6) |

*eigene Berechnung; SD: Standardabweichung
Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.3B, 14.1.4A, 14.1.13A;[59]GSK, 2020, Tabelle 1.1, 1.14, 1.5)

| **PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe** | **N** | **Resttumor**** | | **Krebsstadium (FIGO) Operationsstatus** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **R0 n (%)** | **R1/R2 n (%)** | **III, unspezifiziert n (%)** | **IIIA n (%)** | **IIIB n (%)** | **IIIC n (%)** | **IV n (%)** |
| ITT | | | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 224 (46,0)* | 220 (45,2)* | 10 (2,1) | 7 (1,4) | 16 (3,3) | 285 (58,5) | 169 (34,7) |
| Placebo | 246 | 117 (47,6)* | 112 (45,5)* | 4 (1,6) | 4 (1,6) | 12 (4,9) | 138 (56,1) | 88 (35,8) |
| ITT-GVD | | | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 105 (46,1)* | 106 (46,5)* | 5 (2,2) | 6 (2,6) | 13 (5,7) | 131 (57,5) | 73 (32,0) |
| Placebo | 124 | 54 (43,5)* | 67 (54,0)* | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 8 (6,5) | 69 (55,6) | 44 (35,5) |

*eigene Berechnung
**R0=makroskopisch Tumor-frei; R1=Resttumor <1cm; R2=Resttumor ≥1cm
Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.4A) ([59]GSK, 2020, Tabelle 1.1, 1.22, 1.23)

| **PR-30-5017-C (PRIMA) Population Gruppe** | **N** | **Art der Operation** | | | **Primärtumorstelle** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Primäroperation n (%)** | **Intervalloperation n (%)** | **Keine Operation n (%)** | **Ovarial n (%)** | **Primär peritoneal n (%)** | **Eileiter n (%)** |
| ITT | | | | | | | |
| Niraparib | 487 | 158 (32,4)* | 316 (64,9)* | 13 (2,7)* | 388 (79,7) | 34 (7,0) | 65 (13,3) |
| Placebo | 246 | 78 (31,7)* | 165 (67,1)* | 3 (1,2)* | 201 (81,7) | 13 (5,3) | 32 (13,0) |
| ITT-GVD | | | | | | | |
| Niraparib | 228 | 77 (33,8)* | 143 (62,7)* | 8 (3,5)* | 187 (82,0) | 18 (7,9) | 23 (10,1) |
| Placebo | 124 | 48 (38,7)* | 74 (59,7)* | 2 (1,6)* | 99 (79,8) | 8 (6,5) | 17 (13,7) |

*eigene Berechnung
Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.1.4A) ([59]GSK, 2020, Tabelle 1.1, 1.22, 1.23)

Tabelle 4-19: Zusammenfassung des FIGO-Krebsstadiums, der Debulking-Chirurgie und des Resttumors (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**FIGO Krebsstadium** | **Debulking-Chirurgie** | **Resttumor*** | **Teil der Resttumor-Population** | **Niraparib (N=487) n (%)** | **Placebo (N=246) n (%)** | **Gesamt (N=733) n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **III** | IDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 128 (26,3)<br>58 (11,9)<br>14 (2,9) | 62 (25,2)<br>30 (12,2)<br>7 (2,8) | 190 (25,9)<br>88 (12,0)<br>21 (2,9) |
| | PDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | | 1 (0,2)<br>104 (21,4)<br>9 (1,8) | 0<br>52 (21,1)<br>4 (1,6) | 1 (0,1)<br>156 (21,3)<br>13 (1,8) |
| | KDC | Keine Angabe | | 4 (0,8) | 3 (1,2) | 7 (1,0) |
| **IV** | IDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 74 (15,2)<br>38 (7,8)<br>4 (0,8) | 40 (16,3)<br>23 (9,3)<br>3 (1,2) | 114 (15,6)<br>61 (8,3)<br>7 (1,0) |
| | PDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 21 (4,3)<br>20 (4,1)<br>3 (0,6) | 15 (6,1)<br>7 (2,8)<br>0 | 36 (4,9)<br>27 (3,7)<br>3 (0,4) |
| | KDC | Keine Angabe | | 9 (1,8) | 0 | 9 (1,2) |
| **ITT-Resttumor** | | | | 339 (69,6) | 177 (72,0) | 516 (70,4) |

IDC: Intervall-Debulkingoperationen; PDC: Primäre Debulkingoperation; KDC: Keine Debulkingoperation
*R0=makroskopisch Tumor-frei; R1=Resttumor <1cm; R2=Resttumor ≥1cm

Quelle: ([59]GSK, 2020, Tabelle 1.22)

Tabelle 4-20: Zusammenfassung des FIGO-Krebsstadiums, der Debulking-Chirurgie und des Resttumors (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**FIGO Krebsstadium** | **Debulking-operationen** | **Resttumor*** | **Teil der Resttumor-Population** | **Niraparib (N=228) n (%)** | **Placebo (N=124) n (%)** | **Gesamt (N=352) n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **III** | IDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 63 (27,6)<br>26 (11,4)<br>5 (2,2) | 26 (21,0)<br>16 (12,9)<br>1 (0,8) | 89 (25,3)<br>42 (11,9)<br>6 (1,7) |
| | PDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | | 0<br>55 (24,1)<br>2 (0,9) | 0<br>35 (28,2)<br>0 | 0<br>90 (25,6)<br>2 (0,6) |
| | KDC | Keine Angabe | | 4 (1,8) | 2 (1,6) | 6 (1,7) |
| **IV** | IDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 32 (14,0)<br>16 (7,0)<br>1 (0,4) | 19 (15,3)<br>12 (9,7)<br>0 | 51 (14,5)<br>28 (8,0)<br>1 (0,3) |
| | PDC | R0<br>R1/R2<br>Missing | Ja<br>Ja | 10 (4,4)<br>9 (3,9)<br>1 (0,4) | 9 (7,3)<br>4 (3,2)<br>0 | 19 (5,4)<br>13 (3,7)<br>1 (0,3) |
| | KDC | Keine Angabe | | 4 (1,8) | 0 | 4 (1,1) |
| **ITT-GVD-Resttumor** | | | | 156 (68,4) | 86 (69,4) | 242 (68,8) |

IDC: Intervall-Debulkingoperationen; PDC: Primäre Debulkingoperation; KDC: Keine Debulkingoperation
*R0=makroskopisch Tumor-frei; R1=Resttumor <1cm; R2=Resttumor ≥1cm

Quelle: ([59]GSK, 2020, Tabelle 1.23)

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.*

Das Studienprotokoll der PR-30-5017-C (PRIMA) wurde im Verlauf der Studie durch insgesamt 5 Amendments angepasst. Hier wird der Stand basierend auf der letzten Version des Studienprotokolls (6.0, Amendment 5 vom 19. August 2020) beschrieben ([60]Tesaro, 2020).

Bei der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, untersucht.

In die Studie wurden Patientinnen ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen. Die Patientinnen sollten ein histologisch diagnostiziertes high-grade Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom mit einem FIGO Stadium von III oder IV aufweisen. Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, konnten auch in die Studie eingeschlossen werden, wenn der Tumorgrad nach der Chemotherapie nicht auswertbar war. Ausgeschlossen waren Patientinnen mit Stadium III, bei denen nach der primären Debulkingoperation eine vollständige Zytoreduktion (d.h. keine sichtbare Resterkrankung) erreicht wurde oder die mehr als zwei Debulkingoperationen wegen der Studienerkrankung hatten. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine high-grade seröse ODER high-grade vorwiegend seröse Histologie ODER bekannte gBRCA-Mutation, wobei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, auch in die Studie eingeschlossen werden konnten, wenn der Tumorgrad nach der Chemotherapie nicht auswertbar war.

Die Patientinnen mussten nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. Diese Platin-basierte Therapie musste für alle Patientinnen ≥6 und ≤9 Therapiezyklen gehabt haben, mindestens 2 Zyklen mussten nach einer Intervall-Debulkingoperation stattgefunden haben und die Patientinnen mussten ein, frühestens nach 3

Therapiezyklen vom Prüfarzt festgestelltes, komplettes oder partielles klinisches Ansprechen gehabt haben. Auch mussten die Patientinnen einen normalen Wert des Tumormarkers 125 (CA-125) oder während der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie eine stabile Verringerung um >90% des CA-125 haben. Der Einschluss der Patientinnen durfte dann nicht mehr als 12 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus der Chemotherapie erfolgen.

Patientinnen, die Bevacizumab im Rahmen ihrer Platin-basierten Erstlinientherapie erhalten haben, aber wegen unerwünschter Ereignisse oder aus anderen Gründen nicht in der Lage sind, Bevacizumab als Erhaltungstherapie zu erhalten, werden nicht von der Studie ausgeschlossen, solange die letzte Einnahme von Bevacizumab mindestens 28 Tage vor der Einwilligung zur Studienteilnahme war. Patientinnen die Bevacizumab als Erhaltungstherapie erhalten waren jedoch ausgeschlossen.

Zu Beginn der Studie (original Protokoll vom 26 Oktober 2015, ([61]Tesaro, 2015) wurden nur HRD positive Patientinnen eingeschlossen. Mit Amendment 1 vom 22. November 2016 ([62]Tesaro, 2016) wurden auch HRD negative Patientinnen eingeschlossen und der HRD Status, der vor Randomisierung bestimmt werden musste, wurde als Stratifizierungsvariable eingeführt.

Insgesamt wurden 989 Patientinnen gescreent und davon 733 Patientinnen in einem Verhältnis von 2:1 (487 Niraparib und 246 Placebo) für die Studie randomisiert. Die erste Patientin wurde am 03. August 2016 in die Studie eingeschlossen. Die für die Randomisierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable waren die Behandlung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (ja oder nein), das beste Ansprechen auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (klinisch vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen) und der homologe Rekombinations-defiziente (HRD) Status (HRd (HRD positiv), einschließlich gBRCAmut- und sBRCAmut-Patienten; oder HRp (HRD negativ)/ HRnd (HRD nicht bestimmt)).

Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte mit oralen Niraparib-Kapseln oder gleich aussehenden Placebo-Kapseln. einmal täglich (QD, kontinuierlich in 28-Tage-Zyklen).

Gemäß dem originalen Protokoll vom 26 Oktober 2015 wurden alle Patientinnen mit einer Startdosis (fixed dose) von 300 mg Niraparib (3 x 100 mg Niraparib-Kapseln) oder Placebo (3 Kapseln) einmal täglich (QD; kontinuierlich im 28-Tage-Zyklus) behandelt. Im Verlauf der Studie sind Dosisunterbrechungen (nicht länger als 28 Tage) oder nicht mehr als 2 Dosisreduktionen, auf 2 Kapseln täglich (200 mg/Tag) und anschließend auf 1 Kapsel täglich (100 mg/Tag), aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung erlaubt. Der Zeitpunkt der Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wird durch Dosisunterbrechungen oder -senkungen nicht beeinflusst. Mit dem 2. Amendment vom 16. November 2017 ([63]Tesaro, 2017) wurde anstelle der fest vorgegeben Startdosis eine individuelle Startdosis eingeführt um die neuen Erkenntnisse aus der Studien NOVA umzusetzen, dass mit einer niedrigeren Startdosis eine Reduktion der Nebenwirkungen, die vornehmlich am Beginn der Behandlung mit Niraparib auftreten, erreicht werden kann. In der Studie NOVA konnten das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen ([13]Berek, et al., 2018)).

Ab dieser Änderung wurde die individuelle Startdosis (individualized dose) der Studienmedikation basierend auf dem Körpergewicht und der Thrombozytenzahl der Patientinnen zu Baseline bestimmt. Patientinnen mit:

- Baseline Körpergewicht ≥77 kg und Baseline Thrombozytenzahl ≥150,000/µL erhielten 300 mg Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo
- Baseline Körpergewicht <77 kg oder Baseline Thrombozytenzahl <150,000/µL erhielten 200 mg Niraparib bzw. 2 Kapseln Placebo

Diese Startdosierungen werden in der Fachinformation, unter 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, empfohlen ([5]GSK, 2020). Die Möglichkeiten zur Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion bleiben unabhängig von dieser Änderung unverändert weiter bestehen. Insgesamt wurden 473 Patientinnen (315 Niraparib und 158 Placebo) vor Amendment 2, mit der auf 300 mg Niraparib festgelegten Startdosis eingeschlossen und 255 Patientinnen (169 Niraparib und 86 Placebo) erhielten eine individuelle Startdosis. 5 Patientinnen (2 mit fester Startdosis und 3 mit individueller Startdosis) wurden randomisiert, haben aber keine Studienmedikation erhalten.

Diese Regeln für die Ableitung der Startdosis wurden als Auswahlkriterien für die post-hoc definierte und zusätzlich zur ITT (N=733) bzw. Safety Population (SAF, N=728) für die Zusatznutzenbewertung herangezogene ITT-GVD bzw. SAF-GVD Population (beide mit N=252) verwendet. Patientinnen, die vor der Änderung durch Amendment 2 eingeschlossen wurden und die Kriterien für eine Startdosis von 300 mg Niraparib erfüllten, wurden ebenso wie alle Patientinnen, die gemäß den Regeln nach Änderung durch Amendment 2 eingeschlossen wurden, in die ITT-GVD aufgenommen. Somit enthält die ITT-GVD Population alle Patientinnen, die gemäß der Empfehlung aus 4.2 der Fachinformation behandelt wurden.

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.

Während des ersten Zyklus fanden die Studienvisiten wöchentlich (zu Tag 1, 8, 15, 22) satt. Mit Tag 29 des ersten Zyklus, der gleichzeitig als Tag 1 des zweiten Zyklus galt, fanden klinische Visiten während den ersten beiden Jahren der Studienteilnahme dann zum jeweiligen Tag 1 der folgenden der Zyklen (28 Tage ± 3 Tage) statt. Nach Einführung von Protokoll Amendment 5 wurde diese Zeitspanne auf 3 Zyklen (12 Wochen ± 3 Tage) verlängert. Innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder dem Studienabbruch fand eine Abschlussvisite statt (End of Treatment (EOT)). Im weiteren Verlauf nach Behandlungsende, fanden die klinischen Beurteilungen alle 12 Wochen statt und wurden, sofern nicht anders dokumentiert, aus der Ferne (z.B. per Telefon) durchgeführt.

Eine Beurteilung der Tumoren nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v.1.1) mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des

Abdomens/Beckens und der klinisch indizierten Bereiche fand bei Screening und dann alle 12 Wochen (± 7 Tage) ab Zyklus 1/Tag 1 statt, bis die Progression durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) bestätigt wurde oder die nächste Krebstherapie eingeleitet wurde. Bei Patientinnen die länger als 2 Jahre (ca. 26 Zyklen) mit Studienmedikation behandelt wurden, war die CT/MRT Untersuchung dann alle 24 Wochen (6 Zyklen ± 7 Tage) erforderlich. Bei allen Patientinnen wurde das Ansprechen und die Verträglichkeit der nachfolgenden Krebstherapie (PFS2) und das Gesamtüberleben (OS) alle 12 Wochen (± 2 Wochen) nachverfolgt.

Die patientenberichteten Endpunkte (PROs) (FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28) wurden während der Studienbehandlung an den Studienvisiten erhoben. Nachdem eine Patientin die Studienbehandlung abgebrochen hatte, sollten die PROs, unabhängig vom Status der nachfolgenden Behandlung, nach 4 Wochen, 8 Wochen, 12 Wochen und im Folgenden alle 12 Wochen (± 1 Woche für jeden Zeitpunkt) weiter erhoben werden.

Die primäre Studienauswertung hat auf Basis des Datenschnitts vom 17. Mai 2019 stattgefunden. Eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wurde ebenfalls im Rahmen der primären Auswertung durchgeführt. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist geplant, wenn etwa 440 Todesfälle in der ITT-Population aufgetreten sind (60% der Patientinnen) und wird geschätzt, etwa 98 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin, im Jahr 2024 erfolgen.

Für diese Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 17. November 2019 herangezogen. Dieser wurde auf Anforderung der FDA für das 90-Tage Sicherheitsupdate durchgeführt und stellt, auf Grund der im Vergleich zum primären Datenschnitt reiferen Daten, den für diese Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt mit dem größten Informationsgehalt dar.

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Dies ist auch in Bezug auf die Vorbehandlung der Fall. Durch die Auswahlkriterien der Studie war sichergestellt, dass bei annähernd allen Patientinnen eine Debulkingoperation durchgeführt wurde und sie nachfolgend ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie zeigten. Mit 89% war die Mehrzahl der Patientinnen kaukasischer Herkunft. Die Patientinnen wurden in den USA und Kanada (n=333, 45,4%) und in Europa inkl. Israel (n=400, 54,4%) rekrutiert. Es befanden sich 9 Studienzentren mit 24 Patientinnen 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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Niraparib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach bestem Ansprechen auf Platin-basierte Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen), Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie (ja vs. nein) und HRD Status (HRd vs. HRp/HRnd). Patientinnen und behandelnde Personen waren verblindet. Die mit Amendment 2 eingeführte Individualisierung der Startdosierung hat keine Auswirkungen auf die Einschätzung des Verzerrungspotentials der Studie. 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.

Dies gilt ebenso für die post-hoc eingeführte und in diesem Dossier ausführlich dargestellten Subpopulationen ITT-GVD und SAF-GVD.

#### 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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Mortalität** | **Morbidität** | | | | | **Unerwünschte Ereignisse** | | | | **Lebens-qualität** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **OS** | **PFS** | **PFS2** | **TFST** | **EQ-5D VAS** | **FOSI** | **UEs** | **SUEs** | **UEs von besonderem Interesse** | **Studienabbruch wegen UEs** | **EORTC-QLQ-C30** | **EORTC-QLQ-OV28** |
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

#### 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4.2.5.2.1). 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 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache.<br>Das OS von Patientinnen, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up-Datum zensiert.<br>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.<br>Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in der Studie PRIMA 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. |

*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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Gesamtüberleben (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 73 (15,0) | 39 (15,9) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,90 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,608; 1,326) | |
| p-Wert [3] | 0,5873 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (33,6; NBB) | (NBB; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Todesfall jeglicher Ursache<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.6) | | |

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Gesamtüberleben (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 29 (12,7) | 16 (12,9) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,96 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,516; 1,773) | |
| p-Wert [3] | 0,8876 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Todesfall jeglicher Ursache<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.1) | | |

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Niraparib und Placebo für das Gesamtüberleben. Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an Todesfällen von 15,3% in der ITT bzw. 12,8% in der ITT-GVD ist zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung kein Unterschied zu erwarten. Die finale Auswertung für das Gesamtüberleben ist geplant sobald 60% der Patientinnen verstorben sind.

*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 4-27: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und erste dokumentierte Progression oder Tod durch jegliche Ursache bei fehlender dokumentierter Progression, je nachdem, was zuerst eintrat.<br>Für die primäre Studienauswertung wurde die Progression anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (v.1.1) und der klinischen Kriterien durch einen unabhängigen, verblindeten zentralen Review (BICR) bewertet, wobei die verblindete zentrale Überprüfung durch 2 unabhängige Radiologen und, falls erforderlich, von einem dritten verblindetem Radiologen erfolgte. Für den in diesem Dossier dargestellten späteren Datenschnitt wird die Beurteilung des Prüfarztes für die Feststellung des Progresses herangezogen.<br>Die PFS-Analyse wurde unter Verwendung eines einseitigen logarithmischen Tests durchgeführt, der für das beste Ansprechen während der ersten Platinbehandlung (CR oder PR) geschichtet war, ein Hochrisikomerkmal (Stadium III mit neoadjuvanter Behandlung, Stadium III mit adjuvanter/first-line-Behandlung und suboptimaler Zytoreduktion oder |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Stadium IV), eine intraperitoneale oder intravenöse First-line-Platintherapie und eine geographische Region aufwies.<br>Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Schätzung der Behandlungs-HR und ihres 95%-Konfidenzintervalls (CI) verwendet. Die PFS wird ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. |

*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 4-28: 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 288 (59,1) | 185 (75,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,64 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,528; 0,766) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zur Progression oder Tod (Monate) [4] | 13,8 | 8,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,5; 16,3) | (7,6; 9,8) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.34) | | |

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 128 (56,1) | 92 (74,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,61 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,468; 0,808) | |
| p-Wert [3] | 0,0004 | |
| Median, Zeit bis zur Progression oder Tod (Monate) [4] | 13,9 | 8,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,1; 16,6) | (7,2; 10,4) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.19) | | |

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt für das progressionsfreie Überleben einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib und Placebo, sowohl in der ITT Population als auch in der ITT-GVD Population.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen waren a-priori für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben geplant und sind im Rahmen der primären Studienauswertung (Datenschnitt: 17. Mai 2019) im Studienbericht dargestellt. Sie haben mit Hazard Ratios von 0,60 bis 0,64 die Robustheit der primären Auswertung (HR=0,62) ohne Ausnahme bestätigt. Diese Auswertungen wurden mit dem für das Dossier relevanten Datenschnitt vom 17. November 2019 nicht wiederholt, da man davon ausgehen kann, dass die geringe Erhöhung der Gesamtrate an PFS-Ereignissen um 11,7% (von 52,8% auf 64,5%) zu keinen relevanten Änderungen der Ergebnisse führt und die signifikanten Vorteile für Niraparib in den für die Nutzenbewertung durchgeführten Auswertungen ebenso robust sind wie in der primären Studienauswertung.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen aus dem Studienbericht sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie**<br>**Endpunkt (Population)** | **Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt:17, Mai 2019)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Beurteilung des Prüfarztes (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,3; 14,2) | 8,2 (7,6; 9,8) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,63 (0,514; 0,763) | |
| **Alternative Zensierung (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,4; 14,7) | 8,2 (7,3; 8,5) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,62 (0,505; 0,758) | |
| **Stratifizierungsmerkmale nach Angaben im CRF (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,5; 14,9) | 8,2 (7,3; 8,5) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,60 (0,485; 0,731) | |
| **Alternative Zeitpunkte der Ereignisse (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,2; 16,4) | 8,2 (6,4; 8,5) |

| **Studie**<br>**Endpunkt (Population)** | **Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben (Datenschnitt:17, Mai 2019)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,62 (0,506; 0,762) | |
| **Radiologische Bewertung des BICR (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,8; 15,2) | 8,2 (7,3; 8,5) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,61 (0,499; 0,753) | |
| **Stratifizierungsmerkmale nach Angaben im CRF (PP)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,4; 14,9) | 8,2 (7,1; 8,4) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,60 (0,486; 0,733) | |
| **Folgetherapie als Ereignis (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 11,9 (11,1; 13,9) | 8,0 (6,7; 8,3) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,64 (0,525; 0,774) | |
| **Alternative Stratifizierungsvariablen (ITT)** | | |
| Median PFS (Monate) (95% KI) [1] | 13,8 (11,5; 14,9) | 8,2 (7,3; 8,5) |
| p-Wert [2] | <0,0001 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [4] | 0,62 (0,503; 0,757) | |
| Statistische Methode | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median, Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[2] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der drei Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den drei Stratifizierungsvariablen<br>[4] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit zwei Stratifizierungsvariablen: Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata | |
| Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabellen 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5, 14.2.1.6, 14.2.1.7, 14.2.1.8, 14.2.1.11, 14.2.1.12) | | |

**Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS in der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie**

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen der Progression und einer Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Morbidität untersucht. Um die Veränderung der PRO-Werte (FOSI, EQ-5D-VAS, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28) im Zusammenhang mit der Progression zu untersuchen, wurden patientenindividuelle Differenzen von den Nach-Progressions-Werten zum letzten Vor-Progressionswert berechnet und anschließend sowohl deskriptiv als auch inferenzstatistisch ausgewertet, auch unter Verwendung eines MMRM („Mixed Model for Repeated Measurements“). Sämtliche Analysen wurden separat für die beiden für dieses Dossier relevanten Populationen (ITT-Population bzw. ITT-GVD-Population) durchgeführt. Diese Analysen zeigen den Verlauf in Relation zur Progression, statistische Tests der Veränderung wurden auf Ebene der Gesamtpopulation berechnet. Um die Relevanz der beobachteten Veränderungen (Vor-Progression vs. Nach-Progression) beurteilen zu können, wurde auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertsdifferenzen zurückgegriffen.

Für diese Auswertungen wurden die Patientinnen mit einer Progression herangezogen:

Tabelle 4-32: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **ITT- Population** | | | **ITT-GVD-Population** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Niraparib** | **Placebo** | **Gesamt** | **Niraparib** | **Placebo** | **Gesamt** |
| N | 487 | 246 | 733 | 228 | 124 | 352 |
| Anzahl Patientinnen mit Progression, n (%) | 288 (59,1) | 185 (75,2) | 473 (64,5) | 128 (56,1) | 92 (74,2) | 220 (62,5) |

Die untersuchte Teilpopulation umfasst somit ca. 63% der Gesamtpopulationen der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde über den Zeitraum der Behandlung hinaus weitergeführt. Folgende Messzeitpunkte wurden für diese Auswertungen verwendet:

Tabelle 4-33: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5017-C (PRIMA) Studie

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Zeitpunkt** | | **Messinstrumente zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität wie EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und FOSI** | **Messinstrumente zur Morbidität wie z.B. EQ-5D VAS** |
|---|---|---|---|
| Bis zur Progression | Alle 8 Wochen – bis Woche 56<br>Danach alle 12 Wochen während die Patientin Studienmedikation erhält | X | X |
| Nach der Progression | Ende der Behandlung | X | X |
| | 4, 8, 12 Wochen und dann alle 12 Wochen | X | X |

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **209** | **134** | **133** | **154** | **123** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 25,2 (4,35) | 25,4 (4,15) | 25,3 (4,33) | 25,5 (4,29) | 25,8 (4,30) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,1 (4,85) | 23,3 (5,66) | 23,3 (4,73) | 23,2 (5,60) | 24,0 (4,97) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -2,1 (3,71) | -2,1 (4,98) | -2,0 (4,27) | -2,3 (4,79) | -1,9 (4,85) |
| **Placebo, n** | | **146** | **90** | **83** | **97** | **77** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 25,5 (3,66) | 25,2 (3,77) | 25,3 (3,60) | 25,3 (3,93) | 25,3 (3,39) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,5 (4,73) | 22,9 (4,82) | 22,6 (4,76) | 23,1 (4,65) | 24,0 (4,32) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -2,0 (3,49) | -2,3 (4,28) | -2,7 (4,32) | -2,2 (4,20) | -1,4 (3,71) |
| **Gesamt, n** | | **355** | **224** | **216** | **251** | **200** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 23,3 (4,08) | 25,3 (4,00) | 25,3 (4,06) | 25,5 (4,15) | 25,7 (3,97) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,2 (4,80) | 23,1 (5,33) | 23,0 (4,74) | 23,2 (5,25) | 24,0 (4,72) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -2,1 (3,62) | -2,2 (4,70) | -2,3 (4,30) | -2,3 (4,56) | -1,7 (4,44) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,46 (0,37; 0,55) | 0,47 (0,34; 0,61) | 0,52 (0,38; 0,65) | 0,48 (0,36; 0,61) | 0,39 (0,24; 0,53) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,51 (0,41; 0,61) | 0,56 (0,39; 0,72) | 0,56 (0,41; 0,71) | 0,55 (0,41; 0,70) | 0,43 (0,27; 0,59) |

| **Studie** | **Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020.177)

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **209** | **133** | **135** | **156** | **124** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 78,6 (16,68) | 79,5 (16,41) | 78,4 (16,27) | 78,7 (16,02) | 78,4 (16,75) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 70,3 (21,50) | 71,6 (20,46) | 70,4 (19,79) | 69,6 (20,22) | 72,3 (20,21) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,3 (16,85) | -7,8 (17,16) | -8,0 (15,31) | -9,1 (16,66) | -6,1 (15,38) |
| **Placebo, n** | | **150** | **93** | **84** | **99** | **80** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 78,3 (15,14) | 77,6 (13,71) | 77,9 (13,86) | 77,9 (14,38) | 78,4 (13,73) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 70,9 (21,93) | 68,9 (19,93) | 69,1 (19,02) | 73,4 (16,49) | 72,1 (18,20) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -7,4 (15,66) | -8,7 (16,96) | -8,7 (13,93) | -4,5 (12,33) | -6,4 (13,29) |
| **Gesamt, n** | | **359** | **226** | **219** | **255** | **204** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 78,5 (16,03) | 78,7 (15,35) | 78,2 (15,36) | 78,4 (15,38) | 78,4 (15,60) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 70,5 (21,65) | 70,5 (20,24) | 69,9 (19,46) | 71,1 (18,92) | 72,2 (19,40) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -7,9 (16,35) | -8,2 (17,05) | -8,3 (14,77) | -7,3 (15,26) | -6,2 (14,56) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,42 (0,32; 0,51) | 0,46 (0,33; 0,59) | 0,47 (0,35; 0,59) | 0,42 (0,31; 0,54) | 0,35 (0,23; 0,47) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,50 (0,38; 0,61) | 0,53 (0,38; 0,69) | 0,54 (0,40; 0,68) | 0,48 (0,35; 0,60) | 0,40 (0,26; 0,53) |

| **Studie** | **Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.179)

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **210** | **133** | **135** | **157** | **125** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 74,0 (18,46) | 75,3 (18,35) | 74,5 (18,12) | 74,3 (18,94) | 75,3 (18,91) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 65,2 (21,79) | 65,0 (21,94) | 63,9 (21,28) | 62,5 (22,48) | 64,1 (20,97) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,9 (19,81) | -10,2 (18,88) | -10,6 (21,51) | -11,8 (20,37) | -11,3 (21,64) |
| **Placebo, n** | | **149** | **93** | **86** | **101** | **79** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 73,5 (16,70) | 72,2 (15,06) | 72,0 (15,23) | 72,9 (15,62) | 74,2 (15,01) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 66,7 (20,68) | 62,0 (19,71) | 60,2 (20,19) | 63,0 (19,56) | 64,5 (19,69) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -7,8 (16,66) | -10,2 (15,69) | -11,8 (19,95) | -9,9 (17,07) | -9,7 (16,42) |
| **Gesamt, n** | | **359** | **226** | **221** | **258** | **204** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 73,8 (17,73) | 74,0 (17,10) | 73,5 (17,06) | 73,7 (17,70) | 74,9 (17,48) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 65,4 (21,31) | 63,8 (21,06) | 62,4 (20,90) | 62,7 (21,35) | 64,2 (20,43) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,4 (18,55) | -10,2 (17,60) | -11,1 (20,88) | -11,0 (19,13) | -10,7 (19,76) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,43 (0,33; 0,53) | 0,53 (0,41; 0,66) | 0,58 (0,43; 0,73) | 0,56 (0,44; 0,69) | 0,56 (0,41; 0,71) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,48 (0,36; 0,59) | 0,60 (0,45; 0,74) | 0,65 (0,48; 0,82) | 0,62 (0,48; 0,77) | 0,61 (0,44; 0,78) |

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.178)

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **212** | **133** | **135** | **158** | **124** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 16,9 (16,04) | 15,1 (14,93) | 16,6 (16,54) | 16,1 (15,33) | 15,4 (15,04) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,2 (20,88) | 20,8 (21,35) | 21,6 (19,51) | 22,7 (20,67) | 20,7 (18,68) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 6,3 (16,50) | 5,6 (18,98) | 5,0 (17,22) | 6,7 (17,18) | 5,3 (18,88) |
| **Placebo, n** | | **150** | **92** | **86** | **101** | **78** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 15,0 (15,51) | 15,4 (13,87) | 15,7 (14,66) | 16,0 (15,20) | 14,4 (13,38) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 20,3 (19,09) | 23,3 (19,76) | 21,9 (18,98) | 22,3 (18,25) | 18,9 (16,47) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 5,3 (14,17) | 7,9 (16,24) | 6,2 (15,95) | 6,3 (16,24) | 4,5 (12,99) |
| **Gesamt, n** | | **362** | **225** | **221** | **259** | **202** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 16,1 (15,83) | 15,2 (14,48) | 16,2 (15,80) | 16,0 (15,25) | 15,0 (14,40) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 22,0 (20,18) | 21,8 (20,71) | 21,7 (19,27) | 22,6 (19,73) | 20,0 (17,84) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 5,9 (15,57) | 6,6 (17,91) | 5,5 (16,71) | 6,5 (16,79) | 5,0 (16,82) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | -0,33 (-0,42; -0,23) | -0,37 (-0,50; -0,23) | -0,31 (-0,44; -0,18) | -0,37 (-0,49; -0,25) | -0,31 (-0,45; -0,16) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | -0,37 (-0,48; -0,27) | -0,45 (-0,62; -0,29) | -0,35 (-0,49; -0,20) | -0,43 (-0,57; -0,29) | -0,35 (-0,51; -0,18) |

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.178)

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des FOSI nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **88** | **64** | **59** | **67** | **56** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 24,9 (4,49) | 25,1 (4,35) | 25,3 (4,32) | 25,5 (4,36) | 25,6 (4,41) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,2 (4,65) | 23,3 (5,48) | 23,2 (5,01) | 22,9 (6,06) | 24,1 (5,00) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -1,7 (3,72) | -1,8 (4,99) | -2,0 (4,63) | -2,5 (5,46) | -1,5 (4,77) |
| **Placebo, n** | | **75** | **49** | **48** | **54** | **43** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 24,7 (3,96) | 25,2 (3,10) | 24,6 (3,59) | 25,1 (3,43) | 25,3 (3,41) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 22,6 (4,83) | 22,8 (4,21) | 21,9 (4,79) | 23,0 (4,43) | 24,4 (4,17) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -2,1 (3,51) | -2,4 (3,73) | -2,7 (4,03) | -2,1 (4,46) | -0,9 (3,77) |
| **Gesamt, n** | | **163** | **113** | **107** | **121** | **99** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 24,8 (4,24) | 25,1 (3,84) | 25,0 (4,01) | 25,3 (3,96) | 25,5 (3,99) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 23,0 (4,73) | 23,1 (4,96) | 22,6 (4,93) | 23,0 (5,37) | 24,2 (4,64) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -1,9 (3,62) | -2,1 (4,48) | -2,3 (4,36) | -2,3 (5,02) | -1,3 (4,35) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,0049 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,42 (0,29; 0,55) | 0,46 (0,27; 0,66) | 0,52 (0,33; 0,72) | 0,49 (0,30; 0,69) | 0,29 (0,09; 0,49) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,44 (0,30; 0,58) | 0,54 (0,31; 0,76) | 0,59 (0,36; 0,81) | 0,59 (0,35; 0,83) | 0,32 (0,09; 0,54) |

| **Studie** | **Veränderung des FOSI nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020.180)

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **90** | **64** | **61** | **70** | **58** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 77,8 (17,86) | 79,0 (16,42) | 78,1 (17,04) | 78,2 (16,50) | 76,9 (17,74) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 69,0 (21,82) | 71,1 (21,64) | 71,0 (20,27) | 69,8 (20,91) | 72,9 (20,18) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,8 (17,59) | -7,9 (20,53) | -7,0 (16,83) | -8,4 (19,12) | -4,0 (14,83) |
| **Placebo, n** | | **75** | **51** | **46** | **54** | **44** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 77,6 (16,02) | 76,5 (14,77) | 76,2 (14,30) | 76,6 (14,91) | 77,4 (13,44) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 70,4 (22,65) | 68,5 (20,10) | 66,9 (18,47) | 73,2 (16,18) | 72,5 (18,53) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -7,2 (16,99) | -8,0 (18,13) | -9,4 (12,66) | -3,4 (13,82) | -4,9 (13,74) |
| **Gesamt, n** | | **165** | **115** | **107** | **124** | **102** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 77,7 (17,00) | 77,9 (15,69) | 77,3 (15,87) | 77,5 (15,79) | 77,1 (15,95) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 69,6 (22,14) | 70,0 (20,92) | 69,2 (19,54) | 71,2 (19,00) | 72,7 (19,39) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,1 (17,28) | -7,9 (19,42) | -8,0 (15,15) | -6,3 (17,13) | -4,4 (14,31) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0024 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,41 (0,27; 0,55) | 0,43 (0,23; 0,63) | 0,45 (0,28, 0,62) | 0,36 (0,18; 0,53) | 0,25 (0,09; 0,41) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,48 (0,31; 0,64) | 0,51 (0,27; 0,74) | 0,51 (0,31; 0,70) | 0,40 (0,20; 0,59) | 0,28 (0,10; 0,45) |

| **Studie** | **Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.182)

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **90** | **65** | **61** | **71** | **58** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 73,6 (19,84) | 74,1 (19,61) | 74,3 (19,56) | 74,4 (19,64) | 74,3 (19,01) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 63,7 (22,08) | 62,4 (21,71) | 62,7 (21,87) | 60,2 (23,70) | 64,2 (20,11) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -9,9 (22,27) | -11,7 (21,03) | -11,6 (24,31) | -14,2 (22,77) | -10,1 (17,57) |
| **Placebo, n** | | **74** | **50** | **48** | **55** | **43** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 72,5 (17,38) | 71,3 (16,93) | 70,7 (16,40) | 71,1 (17,26) | 73,6 (16,46) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 65,4 (19,83) | 62,7 (17,68) | 59,2 (19,84) | 63,0 (17,33) | 65,1 (20,59) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -7,1 (13,70) | -8,7 (15,79) | -11,5 (19,42) | -8,0 (15,87) | -8,5 (15,38) |
| **Gesamt, n** | | **164** | **115** | **109** | **126** | **101** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 73,1 (18,72) | 72,9 (18,46) | 72,7 (18,25) | 72,9 (18,64) | 74,0 (17,88) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 64,5 (21,05) | 62,5 (19,97) | 61,2 (20,98) | 61,4 (21,13) | 64,6 (20,22) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | -8,6 (18,89) | -10,4 (18,91) | -11,5 (22,19) | -11,5 (20,22) | -9,4 (16,61) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | 0,43 (0,28; 0,58) | 0,54 (0,35; 0,73) | 0,59 (0,37; 0,81) | 0,58 (0,39; 0,76) | 0,49 (0,31; 0,67) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | 0,46 (0,30; 0,62) | 0,56 (0,36; 0,76) | 0,63 (0,39; 0,88) | 0,62 (0,41; 0,82) | 0,53 (0,33; 0,72) |

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall
[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;
[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)
Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.181)

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |
| **Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)** | | | | | | |
| **Niraparib, n** | | **91** | **64** | **61** | **71** | **57** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 16,3 (14,69) | 15,6 (14,99) | 15,8 (15,35) | 15,8 (14,75) | 15,6 (14,48) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 22,5 (19,98) | 21,0 (21,17) | 21,5 (19,92) | 22,9 (21,96) | 22,1 (19,46) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 6,2 (17,76) | 5,4 (17,71) | 5,7 (15,80) | 7,2 (18,05) | 6,5 (19,79) |
| **Placebo, n** | | **75** | **50** | **48** | **55** | **42** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 16,6 (17,62) | 14,9 (11,69) | 17,4 (15,20) | 15,9 (13,66) | 12,6 (10,77) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 21,7 (19,76) | 21,4 (17,30) | 21,0 (17,57) | 19,5 (14,84) | 17,9 (13,17) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 5,1 (14,34) | 6,6 (15,48) | 3,7 (16,79) | 3,5 (16,55) | 5,3 (12,09) |
| **Gesamt, n** | | **166** | **114** | **109** | **126** | **99** |
| Letzter Wert vor Progression, | Mittelwert (SD) | 16,4 (16,03) | 15,2 (13,59) | 16,5 (15,23) | 15,8 (14,23) | 14,3 (13,06) |
| Wert nach Progression, | Mittelwert (SD) | 22,1 (19,82) | 21,2 (19,49) | 21,3 (18,84) | 21,4 (19,19) | 20,3 (17,13) |
| Veränderung zum letzten Wert vor Progression | Mittelwert (SD) | 5,7 (16,27) | 5,9 (16,71) | 4,8 (16,20) | 5,6 (17,44) | 6,0 (16,89) |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | 0,0002 | 0,0024 | 0,0005 | 0,0006 |
| | Delta2 (95% KI) [2] | -0,32 (-0,46; -0,18) | -0,35 (-0,54; -0,17) | -0,28 (-0,46; -0,10) | -0,33 (-0,52; -0,15) | -0,39 (-0,62; -0,17) |
| | Delta3 (95% KI) [2] | -0,36 (-0,52; -0,20) | -0,44 (-0,67; -0,20) | -0,32 (-0,52; -0,11) | -0,39 (-0,61; -0,17) | -0,46 (-0,72; -0,20) |

| **Studie** | **Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Behandlungsarm** | **Ende der Behandlung** | **Follow-Up in Woche 4** | **Follow-Up in Woche 8** | **Follow-Up in Woche 12** | **Follow-Up in Woche 24** |

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach der Progression;

[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ([27]Bonett, 2015)

Quelle: ([28]GSK, 2020, Tabelle 2.178)

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD, Patientinnen mit Progression)

Bei allen Analysen zeigt sich, dass die sich die Werte der Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität nach der Progression signifikant verschlechtern und diese Verschlechterung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen anhält. Für die ITT-Population liegen alle 95%-Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertsdifferenz vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 und belegen damit die Relevanz der gezeigten statistisch signifikanten Veränderungen.

*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 Progressionsfreies Überleben zweite 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 4-42: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebs-Therapie, welche auf die Studienbehandlung folgte, oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.<br><br>Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS). Nach dem Behandlungsabbruch-Besuch erfolgte die Beurteilung der nachfolgenden Antikrebs-Therapie alle 12 Wochen (± 2 Wochen). Patienten, die vor der nachfolgenden Antikrebs-Therapie starben, gingen als Ereignis in die PfS2 ein.<br>Die Zensierung für PFS2 wurde wie folgt definiert:<br>1. Das PFS2 von Patientinnen, die erwiesenermaßen noch lebten und noch keine nachfolgende Antikrebs-Therapie begonnen hatten, wurde zum Datum des letzten bekannten Kontakts zensiert.<br>2. Das PFS2 von Patientinnen, bei denen weder Progression noch Tod auftraten, und noch keine nachfolgende Zweitlinien-Antikrebs-Therapie begonnen hatten, wurde zum Datum des letzten bekannten Kontakts zensiert.<br>3. Das PFS2 von Patientinnen, bei eine nachfolgende Zweitlinien-Antikrebs-Therapie begonnen hatten, wurde zum Startdatum der nachfolgenden Zweitlinien-Antikrebs- |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Therapie zensiert, unabhängig davon ob nach dem Start der nachfolgenden Zweitlinien-Antikrebs-Therapie Progression noch Tod auftraten.<br>4. Das PFS2 von Patientinnen, bei denen Progression noch Tod nach zwei oder mehr versäumten Follow-Up Beurteilungen nach Absetzen der Therapie auftraten, wurde zum Datum der letzten Follow-Up Beurteilung vor der versäumten Pause oder Absetzen der Therapie zensiert, falls keine Follow-Up Beurteilung erfolgte.<br>Die Analyse des PFS2 bestand in der Studie PRIMA aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das Hazard Ratio (HR) des PFS2 und das entsprechende zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. |

*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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 zweite Krankheitsprogression ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 4-44: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 139 (28,5) | 73 (29,7) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,89 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,666; 1,178) | |
| p-Wert [3] | 0,4031 | |
| Median, Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (28,7; NBB) | (27,5; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit zweiter Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.60) | | |

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 60 (26,3) | 31 (25,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,07 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,689; 1,667) | |
| p-Wert [3] | 0.7596 | |
| Median, Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (25,3; NBB) | (25,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit zweiter Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.55) | | |

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Niraparib und Placebo für das progressionsfreie Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2). Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an PFS2-Ereignissen von 28,9% in der ITT bzw. 25,9% in der ITT-GVD ist zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung kein Unterschied zu erwarten.

Die folgende Sensitivitätsanalyse war a-priori für den sekundären Endpunkt Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2) geplant und ist im Rahmen der primären Studienauswertung (Datenschnitt: 17, Mai 2019) im Studienbericht dargestellt. Sie hat mit einem Hazard Ratio von 0,80 die Robustheit der primären Auswertung (HR=0,81) bestätigt. Diese Auswertungen wurden mit dem für das Dossier relevanten Datenschnitt vom 17. November 2019 nicht wiederholt, da man davon ausgehen kann, dass die geringe Erhöhung der Gesamtrate an PFS2-Ereignissen um 9,1% (von 19,8% auf 28,9%) zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse führt.

Das Ergebnis aus dem Studienbericht ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie**<br>**Endpunkt (Population)** | **Sensitivitätsanalysen für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (Datenschnitt:17, Mai 2019)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Alternative Zensierung (ITT)** | | |
| Median PFS2 (Monate) (95% KI) [1] | 27,2 (25,3; NBB) | NBB (NBB; NBB) |
| p-Wert [2] | 0,1859 | |
| Hazard Ratio (95% KI) [3] | 0,80 (0,568; 1,118) | |
| Statistische Methode | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median, Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[2] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der drei Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den drei Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([56]Tesaro, 2019, Tabelle 14.2.3.2) | | |

*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 4-47: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | 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, je nachdem, was zuerst eintrat.<br>Die TFST jeder Patientin, von der zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt war, dass sie gestorben ist und nicht bekannt, ob sie eine nachfolgende Antikrebstherapie erhielt, wurde zum Zeitpunkt, der bekanntlich letzten nicht erhaltenen nachfolgenden Therapie zensiert.<br>Die Analyse des PFS erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS). |

*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 4-48: 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 259 (53,2) | 158 (64,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,69 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,563; 0,839) | |
| p-Wert [3] | 0,0002 | |
| Median, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Monate) [4] | 17,1 | 12,0 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (15,5; 20,5) | (10,3; 13,9) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.78) | | |

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 116 (50,9) | 81 (65,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,502; 0,892) | |
| p-Wert [3] | 0,0058 | |
| Median, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Monate) [4] | 18,0 | 11,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (14,6; NBB) | (9,6; 14,2) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.73) | | |

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib und Placebo, sowohl in der ITT Population als auch in der ITT-GVD Population.

*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 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 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels FOSI

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Der patientenberichtete Endpunkt FOSI war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.<br>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. Falls einzelne Items fehlen, werden die Subskalen-Scores anteilsmäßig verrechnet, sofern mehr als 50% der Items beantwortet wurden (d.h. mindestens 5 von 8 Items). Die Berechnung erfolgt durch Multiplikation der Summe der vorliegenden Subskalen mit der Anzahl der Items in der Subskala und anschließender Division durch die Anzahl der tatsächlich beantworteten Items.<br>Der FOSI-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) und 32 (asymptomatisch) annehmen.<br>- Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥3<br>- Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≤-3<br>Während der ersten 56 Wochen der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen (±7 Tagen) statt, danach alle 12 Wochen (±7 Tagen) solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Darüber hinaus wurde der FOSI zum Ende der Behandlung, an den Follow-up Wochen 4, 8, 12 und im Folgenden alle 12 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt auf Grund der Datenlage bis zur Follow-up Woche 24.<br>Folgende Analysen wurden durchgeführt:<br>- Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse<br>- Responder Verbesserung (Erhöhung)<br>- Responder Verschlechterung (Verringerung)<br>- Zeit bis zur Verbesserung (Erhöhung)<br>- Zeit bis zur Verschlechterung (Verringerung) |

*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 4-52: 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Gesundheitszustand mittels FOSI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-53: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** |
| | **N=487** | | **N=246** | |
| Baseline | 487 | 483 (99,2) | 246 | 242 (98,4) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 441 | 425 (96,4) | 232 | 221 (95,3) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 375 | 352 (93,9) | 196 | 185 (94,4) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 344 | 316 (91,9) | 177 | 158 (89,3) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 299 | 286 (95,7) | 138 | 125 (90,6) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 266 | 254 (95,5) | 109 | 99 (90,8) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 249 | 231 (92,8) | 98 | 97 (99,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 226 | 212 (93,8) | 92 | 82 (89,1) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 187 | 173 (92,5) | 75 | 72 (96,0) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 153 | 143 (93,5) | 58 | 55 (94,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 93 | 88 (94,6) | 32 | 32 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 54 | 46 (85,2) | 18 | 16 (88,9) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 28 | 27 (96,4) | 9 | 8 (88,9) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** |
| Zyklus 33 Tag 1 | 14 | 14 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 39 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 342 | 291 (85,1) | 198 | 174 (87.9) |
| Follow-Up in Woche 4 | 175 | 173 (98,9) | 105 | 105 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 167 | 165 (98,8) | 95 | 93 (97,9) |
| Follow-Up in Woche 12 | 168 | 168 (100,0) | 102 | 102 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 132 | 132 (100,0) | 80 | 80 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

[2] Patientinnen, für die zum jeweiligen Zeitpunkt ein auswertbarer Fragebogen (mindestens 5 Fragen beantwortet) vorlag

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.112)

Tabelle 4-54: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen [2]**<br>**n (%)** |
| | **N=228** | | **N=124** | |
| Baseline | 228 | 227 (99,6) | 124 | 122 (98,4) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 209 | 198 (94,7) | 116 | 109 (94,0) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 173 | 164 (94,8) | 103 | 98 (5,1) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 162 | 147 (90,7) | 94 | 85 (90,4) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 137 | 130 (94,9) | 72 | 67 (93,1) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 123 | 120 (97,6) | 56 | 49 (87,5) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 115 | 109 (94,8) | 49 | 48 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 105 | 97 (92,4) | 44 | 38 (86,4) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 86 | 82 (95,3) | 35 | 32 (94,3) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 68 | 63 (92,6) | 24 | 23 (95,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 25 | 25 (100,0) | 7 | 7 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 13 | 13 (100,0) | 4 | 4 (100,0) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 8 | 7 (87,5) | 1 | 1 (100,0) |

| Studie | Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (ITT-GVD) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]** **n** | **Auswertbare Fragebögen [2]** **n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]** **n** | **Auswertbare Fragebögen [2]** **n (%)** |
| Zyklus 33 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 0 | 0 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 155 | 130 (83,9) | 98 | 89 (90,8) |
| Follow-Up in Woche 4 | 87 | 86 (98,9) | 54 | 54 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 77 | 75 (97,4) | 52 | 52 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 12 | 79 | 79 (100,0) | 55 | 55 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 60 | 60 (100,0) | 43 | 43 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

[2] Patientinnen, für die zum jeweiligen Zeitpunkt ein auswertbarer Fragebogen (mindestens 5 Fragen beantwortet) vorlag

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.111)

*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 4-55: Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| Studie | Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 479 | 240 |
| | Mittelwert | 25,6 | 25,4 |
| | (SD) | (3,73) | (3,51) |
| | Median | 26,0 | 26,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (24,0; 28,0) | (23,0; 28;0) |
| | (Min, Max) | (9; 32) | (11; 32) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 284 | 168 |
| | Mittelwert Veränderung | -2,3 | -2,1 |
| | (SD) | (4,43) | (4,33) |
| | Median Veränderung | -2,0 | -2,0 |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-5,0; 0,1) | (-4,0; 1,0) |
| (Min, Max) | (-19; 10) | (-21; 10) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,1 (0,38) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,8; 0,7) | |
| p-Wert [1] | 0,8202 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,21; 0,17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 149 | 101 |
| Mittelwert Veränderung | -2,3 | -2,6 |
| (SD) | (5,00) | (4,64) |
| Median Veränderung | -2,0 | -2,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-5,0; 1,0) | (-6,0; 0,0) |
| (Min, Max) | (-24; 8) | (-18; 10) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,4 (0,53) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,6; 1,5) | |
| p-Wert [1] | 0,4084 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,11 (-0,15; 0,36) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | |
| n | 167 | 94 |
| Mittelwert Veränderung | -1,9 | -3,1 |
| (SD) | (4,20) | (4,82) |
| Median Veränderung | -2,0 | -3,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-5,0; 1,0) | (-5,0; 0,0) |
| (Min, Max) | (-16; 7) | (-19; 9) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,2 (0,47) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (0,3; 2,1) | |
| p-Wert [1] | 0,0124 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,32 (0,07; 0,58) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | |
| n | 198 | 109 |
| Mittelwert Veränderung | -2,1 | -2,4 |
| (SD) | (4,96) | (4,43) |
| Median Veränderung | -1,0 | -2,0 |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,0; 1,0) | (-4,0; 0,0) |
| (Min, Max) | (-21; 8) | (-22; 8) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,4 (0,50) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,6; 1,4) | |
| p-Wert [1] | 0,4277 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,09 (-0,14; 0,33) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | |
| n | 160 | 88 |
| Mittelwert Veränderung | -1,5 | -1,6 |
| (SD) | (4,20) | (4,55) |
| Median Veränderung | -1,0 | -1,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,0; 1,0) | (-4,0; 1,0) |
| (Min, Max) | (-19; 8) | (-18; 11) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,2 (0,52) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-1,2; 0,8) | |
| p-Wert [1] | 0,6695 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,06 (-0,32; 0,20) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,0 (0,23) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,4; 0,5) | |
| p-Wert [1] | 0,9740 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,00 (-0,15; 0,16) | |
| statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.96) | | |

Tabelle 4-56: Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | |
| n | 226 | 122 |
| Mittelwert | 25,4 | 25,0 |
| (SD) | (3,87) | (3,68) |
| Median | 26,0 | 25,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (23,0; 28,0) | (23,0; 28,0) |
| (Min, Max) | (13; 32) | (11; 31) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| n | 125 | 87 |
| Mittelwert Veränderung | -2,0 | -2,2 |
| (SD) | (4,09) | (4,49) |
| Median Veränderung | -2,0 | -2,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-5,0; 0,0) | (-5,0; 1,0) |
| (Min, Max) | (-13; 8) | (-18; 8) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,5 (0,53) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,5; 1,6) | |
| p-Wert [1] | 0,3178 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,13; 0,41) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 75 | 54 |
| Mittelwert Veränderung | -1,9 | -2,3 |
| (SD) | (4,76) | (4,03) |
| Median Veränderung | -2,0 | -2,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-5,0; 1,0) | (-6,0; 1,0) |
| (Min, Max) | (-17; 8) | (-11; 4) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,8 (0,66) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,5; 2,1) | |
| p-Wert [1] | 0,2450 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,21 (-0,14; 0,56) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | |
| n | 78 | 53 |
| Mittelwert Veränderung | -1,7 | -2,9 |

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| (SD) | (4,36) | (4,58) |
| Median Veränderung | -1,0 | -2,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,0; 1,0) | (-5,0; -1,0) |
| (Min, Max) | (-16; 7) | (-13; 9) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,4 (0,61) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (0,2; 2,6) | |
| p-Wert [1] | 0,0240 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,40 (0,05; 0,76) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | |
| n | 88 | 58 |
| Mittelwert Veränderung | -2,3 | -2,4 |
| (SD) | (4,93) | (4,50) |
| Median Veränderung | -2,0 | -2,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,0; 1,0) | (-4,0; 0,0) |
| (Min, Max) | (-20; 8) | (-16; 8) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,3 (0,72) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-1,1; 1,7) | |
| p-Wert [1] | 0,6467 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,08 (-0,25; 0,41) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | |
| n | 78 | 48 |
| Mittelwert Veränderung | -1,4 | -1,0 |
| (SD) | (4,32) | (4,46) |
| Median Veränderung | -1,0 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,0; 1,0) | (-3,5; 2,0) |
| (Min, Max) | (-15; 8) | (-15; 11) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,1 (0,69) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-1,4; 1,3) | |
| p-Wert [1] | 0,9383 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,37; 0,35) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,3 (0,33) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-0,3; 1,0) | |
| p-Wert [1] | 0,2924 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,12 (-0,10; 0,34) | |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.91) | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der FOSI erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen. Die Ergebnisse zu den einzelnen Items finden sich in Anhang4-G (Tabellen 2.101, 2.102).

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | |
| n [1] | 342 | 198 |
| Responder, n (%) | 32 (9,4) | 13 (6,6) |
| **Relatives Risiko** | 0,70 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,38; 1,30) | |
| p-Wert [2] | 0,3324 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,68 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,35; 1,33) | |
| p-Wert | 0,2605 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,03 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,02) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | |
| n [1] | 175 | 105 |
| Responder, n (%) | 17 (9,7) | 11 (10,5) |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Relatives Risiko** | 1,08 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,53; 2,21) | |
| p-Wert [2] | 0,8394 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,09 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,49; 2,42) | |
| p-Wert | 0,8370 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,08) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | |
| n [1] | 167 | 95 |
| Responder, n (%) | 19 (11,4) | 7 (7,4) |
| **Relatives Risiko** | 0,65 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,28; 1,48) | |
| p-Wert [2] | 0,3911 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,62 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,25; 1,53) | |
| p-Wert | 0,3004 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,11; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | |
| n [1] | 168 | 102 |
| Responder, n (%) | 25 (14,9) | 7 (6,9) |
| **Relatives Risiko** | 0,46 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,21; 1,03) | |
| p-Wert [2] | 0,0533 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,42 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,18; 1,01) | |
| p-Wert | 0,0536 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,15; -0,01) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | |
| n [1] | 132 | 80 |
| Responder, n (%) | 19 (14,4) | 12 (15,0) |
| **Relatives Risiko** | 1,04 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,53; 2,03) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [2] | >0,9999 |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,05 |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,48; 2,30) |
| | p-Wert | 0,9037 |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,10) |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.105) | | |

Tabelle 4-58: Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 15 (9,7) | 8 (8,2) |
| | **Relatives Risiko** | 0,84 |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,37; 1,92) |
| | p-Wert [2] | 0,8234 |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,83 |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,34; 2,04) |
| | p-Wert | 0,6835 |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,06) |
| **Follow-Up in Woche 4** | | |
| | n [1] | 87 | 54 |
| | Responder, n (%) | 11 (12,6) | 6 (11,1) |
| | **Relatives Risiko** | 0,88 |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,35; 2,24) |
| | p-Wert [2] | >0,9999 |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,86 |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (0,30; 2,49) | |
| p-Wert | 0,7860 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,12; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | |
| n [1] | 77 | 52 |
| Responder, n (%) | 11 (14,3) | 5 (9,6) |
| **Relatives Risiko** | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,25; 1,82) | |
| p-Wert [2] | 0,5879 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,64 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,21; 1,96) | |
| p-Wert | 0,4326 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,05 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,16; 0,07) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | |
| n [1] | 79 | 55 |
| Responder, n (%) | 12 (15,2) | 4 (7,3) |
| **Relatives Risiko** | 0,48 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,16; 1,41) | |
| p-Wert [2] | 0,1877 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,44 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,13; 1,44) | |
| p-Wert | 0,1734 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,18; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | |
| n [1] | 60 | 43 |
| Responder, n (%) | 10 (16,7) | 8 (18,6) |
| **Relatives Risiko** | 1,12 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,48; 2,59) | |
| p-Wert [2] | 0,7989 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,14 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,41; 3,19) | |
| p-Wert | 0,7985 | |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,13; 0,17) | |
| statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.103) | | |

Tabelle 4-59: Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | |
| n [1] | 342 | 198 |
| Responder, n (%) | 120 (35,1) | 67 (33,8) |
| **Relatives Risiko** | 1,04 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,81; 1,32) | |
| p-Wert [2] | 0,7792 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,06 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,73; 1,53) | |
| p-Wert | 0,7687 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,10; 0,07) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | |
| n [1] | 175 | 105 |
| Responder, n (%) | 62 (35,4) | 42 (40,0) |
| **Relatives Risiko** | 0,89 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,65; 1,21) | |
| p-Wert [2] | 0,4468 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,82 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,50; 1,35) | |
| p-Wert | 0,4437 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,05 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,16) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Follow-Up in Woche 8** | | |
| n [1] | 167 | 95 |
| Responder, n (%) | 68 (40,7) | 48 (50,5) |
| **Relatives Risiko** | 0,81 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,61; 1,06) | |
| p-Wert [2] | 0,1546 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,41; 1,12) | |
| p-Wert | 0,1252 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,10 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,03; 0,22) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | |
| n [1] | 168 | 102 |
| Responder, n (%) | 63 (37,5) | 44 (43,1) |
| **Relatives Risiko** | 0,87 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,65; 1,17) | |
| p-Wert [2] | 0,3717 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,79 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,48; 1,31) | |
| p-Wert | 0,3589 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,06; 0,18) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | |
| n [1] | 132 | 80 |
| Responder, n (%) | 48 (36,4) | 31 (38,8) |
| **Relatives Risiko** | 0,94 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,66; 1,34) | |
| p-Wert [2] | 0,7704 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,90 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,51; 1,60) | |
| p-Wert | 0,7276 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,11; 0,16) | |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.106) | | |

Tabelle 4-60: Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | |
| n [1] | 155 | 98 |
| Responder, n (%) | 54 (34,8) | 37 (37,8) |
| **Relatives Risiko** | 0,92 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,66; 1,29) | |
| p-Wert [2] | 0,6873 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,88 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,52; 1,49) | |
| p-Wert | 0,6378 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,15) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | |
| n [1] | 87 | 54 |
| Responder, n (%) | 28 (32,2) | 23 (42,6) |
| **Relatives Risiko** | 0,76 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,49; 1,17) | |
| p-Wert [2] | 0,2793 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,64 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,32; 1,29) | |
| p-Wert | 0,2124 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,10 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,06; 0,27) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | |
| n [1] | 77 | 52 |

| **Studie** | **Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Responder, n (%) | 30 (39,0) | 25 (48,1) |
| **Relatives Risiko** | 0,81 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,54; 1,21) | |
| p-Wert [2] | 0,3651 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,69 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,34; 1,40) | |
| p-Wert | 0,3053 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,09 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,27) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | |
| n [1] | 79 | 55 |
| Responder, n (%) | 32 (40,5) | 19 (34,5) |
| **Relatives Risiko** | 1,17 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,75; 1,84) | |
| p-Wert [2] | 0,5879 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,29 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,63; 2,64) | |
| p-Wert | 0,4849 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,06 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,23; 0,11) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | |
| n [1] | 60 | 43 |
| Responder, n (%) | 21 (35,0) | 15 (34,9) |
| **Relatives Risiko** | 1,00 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,59; 1,71) | |
| p-Wert [2] | >0,9999 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,44; 2,29) | |
| p-Wert | 0,9903 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,19; 0,19) | |
| statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |

| Studie | Ergebnisse für FOSI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.104) | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der FOSI erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 211 (43,3) | 91 (37,0) |
| Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | 18,4 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [2] | (12,9; 21,3) | (15,9; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [3] | 1,12 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,876; 1,435) | |
| p-Wert [4] | 0,3589 | |
| statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.110) | | |

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verbesserung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 99 (43,4) | 51 (41,1) |
| | Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | 15,8 | 18,4 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (12,7; NBB) | (7,4; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,95 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,678; 1,341) | |
| | p-Wert [4] | 0,8072 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.109) | | | |

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 293 (60,2) | 141 (57,3) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 7,9 | 7,4 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (5,7; 10,0) | (5,9; 10,3) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,04 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (0,853; 1,280) | |
| p-Wert [4] | 0,6741 | |
| statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.108) | | |

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| 99 **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 132 (57,9) | 72 (58,1) |
| Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 8,8 | 7,4 |
| 95% Konfidenzintervall [2] | (5,7; 12,9) | (5,6; 11,0) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [3] | 1,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,751; 1,347) | |
| p-Wert [4] | 0,9648 | |
| statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.107) | | |

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur FOSI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt sich in allen Auswertungen des FOSI kein statistisch signifikanter (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Niraparib und Placebo.

*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 4-65: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.<br>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 Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtest möglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.<br>Der EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) annehmen.<br>- Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥7<br>- Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≤-7<br>Während der ersten 56 Wochen der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen (±7 Tagen) statt, danach alle 12 Wochen (±7 Tagen) solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Darüber hinaus wurde der FOSI zum Ende der Behandlung, an den Follow-up Wochen 4, 8, 12 und im Folgenden alle 12 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt auf Grund der Datenlage bis zur Follow-up Woche 24.<br>Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D VAS dargestellt:<br>- Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | - Responder Verbesserung (Erhöhung)<br>- Responder Verschlechterung (Verringerung)<br>- Zeit bis zur Verbesserung (Erhöhung)<br>- Zeit bis zur Verschlechterung (Verringerung) |

*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 4-66: 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-67: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=487** | | **N=246** | |
| Baseline | 487 | 481 (98,8) | 245 | 245 (99,6) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| Zyklus 3 Tag 1 | 441 | 424 (96,1) | 232 | 227 (97,8) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 375 | 358 (95,5) | 196 | 186 (94,9) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 344 | 319 (92,7) | 177 | 158 (89,3) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 299 | 287 (96,0) | 138 | 128 (92,8) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 266 | 255 (95,9) | 109 | 101 (92,7) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 249 | 235 (94,4) | 98 | 96 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 226 | 210 (92,9) | 92 | 82 (89,1) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 187 | 176 (94,1) | 75 | 72 (96,0) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 152 | 146 (96,1) | 58 | 55 (94,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 93 | 88 (94,6) | 32 | 32 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 54 | 47 (87,0) | 18 | 17 (94,4) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 27 | 27 (100,0) | 9 | 8 (88,9) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 13 | 13 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 39 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 342 | 294 (86,0) | 197 | 175 (88,8) |
| Follow-Up in Woche 4 | 175 | 173 (98,9) | 107 | 107 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 165 | 163 (98,8) | 96 | 94 (97,9) |
| Follow-Up in Woche 12 | 169 | 169 (100,0) | 103 | 103 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 135 | 135 (100,0) | 81 | 81 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.164)

Tabelle 4-68: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=228** | | **N=124** | |
| Baseline | 228 | 225 (98,7) | 124 | 123 (99,2) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EQ-5D VAS (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| Zyklus 3 Tag 1 | 209 | 198 (94,7) | 116 | 112 (96,6) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 173 | 167 (96,5) | 103 | 97 (94,2) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 162 | 149 (92,0) | 94 | 85 (90,4) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 137 | 131 (95,6) | 72 | 68 (94,4) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 123 | 119 (96,7) | 56 | 50 (89,3) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 115 | 110 (95,7) | 49 | 48 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 105 | 97 (92,4) | 44 | 38 (86,4) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 86 | 83 (96,5) | 35 | 33 (94,3) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 67 | 64 (95,5) | 24 | 23 (95,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 25 | 25 (100,0) | 7 | 7 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 13 | 13 (100,0) | 4 | 4 (100,0) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 8 | 8 (100,0) | 1 | 1 (100,0) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 0 | 0 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 155 | 132 (85,2) | 98 | 88 (89,8) |
| Follow-Up in Woche 4 | 87 | 86 (98,9) | 56 | 56 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 78 | 76 (97,4) | 51 | 51 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 12 | 81 | 81 (100,0) | 56 | 56 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 63 | 63 (100,0) | 43 | 43 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.163)

*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 4-69: Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 477 | 242 |
| | Mittelwert | 75,5 | 74,8 |
| | (SD) | (17,24) | (17,10) |
| | Median | 80,0 | 80,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (70,0; 90,0) | (65,0; 90,0) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (20; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 284 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,3 | -5,4 |
| | (SD) | (19,56) | (19,70) |
| | Median Veränderung | -5,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 5,0) | (-15,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-75; 45) | (-70; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,2 (1,60) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,4; 2,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,8912 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,20; 0,18) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 149 | 105 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,4 | -6,8 |
| | (SD) | (19,26) | (19,30) |
| | Median Veränderung | -3,0 | -5,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 10,0) | (-15,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-80; 50) | (-80; 40) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,4 (1,96) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,4; 6,2) | |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,2197 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,16 (-0,09; 0,41) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 167 | 95 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,7 | -6,2 |
| | (SD) | (18,13) | (16,31) |
| | Median Veränderung | -5,0 | -5,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 5,0) | (-15,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-60; 50) | (-62; 45) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,3 (1,70) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,1; 4,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,4544 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,10 (-0,16; 0,35) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 194 | 112 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,2 | -2,5 |
| | (SD) | (19,20) | (15,09) |
| | Median Veränderung | -1,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 5,0) | (-10,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-60; 55) | (-45; 45) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,5 (1,66) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,8; 0,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,1272 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,18 (-0,41; 0,05) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 160 | 91 |
| | Mittelwert Veränderung | -1,5 | -3,2 |
| | (SD) | (16,88) | (16,93) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-10,0; 7,5) | (-15,0; 10,0) |
| | (Min, Max) | (-50; 50) | (-60; 48) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,8 (1,76) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,7; 4,2) | |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,6553 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,06 (-0,20; 0,32) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,2 (0,91) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,0; 1,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,8360 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,17; 0,14) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.158) | | | |

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 224 | 122 |
| | Mittelwert | 74,2 | 73,4 |
| | (SD) | (18,53) | (16,77) |
| | Median | 80,0 | 75,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (60,0; 90,0) | (65,0; 85,0) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (25; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 127 | 86 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,8 | -4,9 |
| | (SD) | (18,77) | (21,27) |
| | Median Veränderung | -5,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 5,0) | (-15,0; 10,0) |
| | (Min, Max) | (-70; 45) | (-60; 45) |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (2,33) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,9; 4,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,9009 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,29; 0,26) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 75 | 57 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,8 | -6,1 |
| | (SD) | (21,31) | (20,54) |
| | Median Veränderung | -1,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-15,0; 10,0) | (-15,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-80; 50) | (-80; 40) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,9 (3,07) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,2; 7,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,5423 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,11 (-0,24; 0,45) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 79 | 51 |
| | Mittelwert Veränderung | -2,0 | -6,0 |
| | (SD) | (20,51) | (16,29) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -5,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-10,0; 10,0) | (-15,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-60; 50) | (-50; 45) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,1 (2,39) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,7; 7,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,2026 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,23 (-0,12; 0,58) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 88 | 58 |
| | Mittelwert Veränderung | -1,9 | -1,6 |
| | (SD) | (20,84) | (14,71) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-14,0; 10,0) | (-10,0; 5,0) |
| | (Min, Max) | (-60; 55) | (-40; 40) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,8 (2,48) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,7; 3,1) | |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,4782 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,12 (-0,45; 0,21) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 80 | 49 |
| | Mittelwert Veränderung | -0,4 | -1,6 |
| | (SD) | (17,71) | (17,25) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-10,0; 8,5) | (-10,0; 10,0) |
| | (Min, Max) | (-45; 50) | (-42; 48) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,8 (2,30) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,7; 5,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,7183 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,07 (-0,29; 0,42) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,7 (1,30) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,9; 3,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,5917 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,06 (-0,16; 0,28) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.153) | | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der EQ-5D VAS erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen.

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 65 (19,0) | 35 (17,8) |
| | **Relatives Risiko** | 0,93 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,64; 1,36) | |
| | p-Wert [2] | 0,8181 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,92 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,58; 1,45) | |
| | p-Wert | 0,7215 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 175 | 107 |
| | Responder, n (%) | 36 (20,6) | 16 (15,0) |
| | **Relatives Risiko** | 0,73 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,42; 1,24) | |
| | p-Wert [2] | 0,2702 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,68 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,36; 1,29) | |
| | p-Wert | 0,2396 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,15; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 165 | 96 |
| | Responder, n (%) | 38 (23,0) | 14 (14,6) |
| | **Relatives Risiko** | 0,63 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,36; 1,11) | |
| | p-Wert [2] | 0,1101 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,57 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,29; 1,12) | |
| | p-Wert | 0,1021 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,18; 0,01) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 169 | 103 |
| | Responder, n (%) | 36 (21,3) | 21 (20,4) |
| | **Relatives Risiko** | 0,96 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,59; 1,55) | |
| | p-Wert [2] | 0,8794 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,95 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,52; 1,73) | |
| | p-Wert | 0,8575 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,11; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 135 | 81 |
| | Responder, n (%) | 33 (24,4) | 23 (28,4) |
| | **Relatives Risiko** | 1,16 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,74; 1,83) | |
| | p-Wert [2] | 0,5257 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,23 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,66; 2,28) | |
| | p-Wert | 0,5216 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,16) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.166) | | | |

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Responder, n (%) | 29 (18,7) | 24 (24,5) |
| | **Relatives Risiko** | 1,31 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,81; 2,11) | |
| | p-Wert [2] | 0,2726 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,41 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,76; 2,60) | |
| | p-Wert | 0,2723 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,05; 0,16) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 87 | 56 |
| | Responder, n (%) | 19 (21,8) | 12 (21,4) |
| | **Relatives Risiko** | 0,98 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,52; 1,86) | |
| | p-Wert [2] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,98 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,43; 2,21) | |
| | p-Wert | 0,9536 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,14; 0,13) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 51 |
| | Responder, n (%) | 23 (29,5) | 9 (17,6) |
| | **Relatives Risiko** | 0,60 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,30; 1,19) | |
| | p-Wert [2] | 0,1483 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,51 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,21; 1,22) | |
| | p-Wert | 0,1316 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,12 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,26; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 81 | 56 |
| | Responder, n (%) | 22 (27,2) | 11 (19,6) |
| | **Relatives Risiko** | 0,72 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,38; 1,37) | |
| | p-Wert [2] | 0,4166 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,66 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,29; 1,49) | |
| | p-Wert | 0,3135 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,22; 0,07) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 18 (28,6) | 15 (34,9) |
| | **Relatives Risiko** | 1,22 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,69; 2,15) | |
| | p-Wert [2] | 0,5268 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,34 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,58; 3,08) | |
| | p-Wert | 0,4913 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,12; 0,24) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.165) | | | |

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 116 (33,9) | 65 (33,0) |
| | **Relatives Risiko** | 1,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,80; 1,32) | |
| | p-Wert [2] | 0,8502 | |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,72; 1,51) | |
| | p-Wert | 0,8270 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,07) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 175 | 107 |
| | Responder, n (%) | 56 (32,0) | 38 (35,5) |
| | **Relatives Risiko** | 0,90 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,64; 1,26) | |
| | p-Wert [2] | 0,6029 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,85 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,51; 1,42) | |
| | p-Wert | 0,5437 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,15) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 165 | 96 |
| | Responder, n (%) | 73 (44,2) | 33 (34,4) |
| | **Relatives Risiko** | 1,29 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,93; 1,78) | |
| | p-Wert [2] | 0,1504 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,51 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,90; 2,55) | |
| | p-Wert | 0,1184 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,10 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,22; 0,02) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 169 | 103 |
| | Responder, n (%) | 64 (37,9) | 30 (29,1) |
| | **Relatives Risiko** | 1,30 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,91; 1,86) | |
| | p-Wert [2] | 0,1504 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,48 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,88; 2,51) | |

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,1423 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,20; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 135 | 81 |
| | Responder, n (%) | 44 (32,6) | 29 (35,8) |
| | **Relatives Risiko** | 0,91 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,62; 1,33) | |
| | p-Wert [2] | 0,6576 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,87 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,49; 1,55) | |
| | p-Wert | 0,6293 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,10; 0,16) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.168) | | | |

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 52 (33,5) | 31 (31,6) |
| | **Relatives Risiko** | 1,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,74; 1,53) | |
| | p-Wert [2] | 0,7847 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,64; 1,87) | |
| | p-Wert | 0,7519 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,14; 0,10) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 87 | 56 |
| | Responder, n (%) | 28 (32,2) | 20 (35,7) |
| | **Relatives Risiko** | 0,90 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,57; 1,44) | |
| | p-Wert [2] | 0,7182 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,85 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,42; 1,73) | |
| | p-Wert | 0,6627 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,12; 0,19) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 51 |
| | Responder, n (%) | 30 (38,5) | 21 (41,2) |
| | **Relatives Risiko** | 0,93 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,61; 1,44) | |
| | p-Wert [2] | 0,8542 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,89 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,43; 1,84) | |
| | p-Wert | 0,7578 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,15; 0,20) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 81 | 56 |
| | Responder, n (%) | 29 (35,8) | 15 (26,8) |
| | **Relatives Risiko** | 1,34 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,79; 2;25) | |
| | p-Wert [2] | 0,3522 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,52 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,72; 3,21) | |
| | p-Wert | 0,2679 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,25; 0,07) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EQ-5D VAS Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 16 (25,4) | 15 (34,9) |
| | **Relatives Risiko** | 0,73 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 1,31) | |
| | p-Wert [2] | 0,3847 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,64 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,27; 1,48) | |
| | p-Wert | 0,2933 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,27) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.167) | | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der EQ-5D VAS erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 258 (53,0) | 128 (52,0) |
| | Median, Zeit bis zu Verbesserung (Monate) [1] | 7,4 | 8,8 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (5,6; 9,1) | (5,6; 12,6) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,823; 1,259) | |
| | p-Wert [4] | 0,8554 | |

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.172) | | |

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verbesserung (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 128 (56,1) | 72 (58,1) |
| | Median, Zeit bis zu Verbesserung (Monate) [1] | 5,6 | 5,5 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (3,8; 7,6) | (3,7; 9,7) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,96 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,717; 1,284) | |
| | p-Wert [4] | 0,8152 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.170) | | | |

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 267 (54,8) | 136 (55,3) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 9,3 | 9,7 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,4; 12,9) | (7,8; 13,8) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,851; 1,290) | |
| | p-Wert [4] | 0,6564 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.171) | | | |

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 115 (50,4) | 64 (51,6) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 12,0 | 12,0 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,6; 18,5) | (7,3; 16,8) |
| **Behandlungsunterschied** | | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,754; 1,404) | |
| | p-Wert [4] | 0,8504 | |

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EQ-5D VAS Verschlechterung (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.169) | | |

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EQ-5D VAS Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt sich in allen Auswertungen der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Niraparib und Placebo.

*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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Das EORTC-QLQ-C30 ist ein validiertes, 30-teiliges, gesundheitsbezogenes LQ-Instrument, das entwickelt wurde, um<br><br>Gesundheitsergebnisse aus einer Vielzahl von Interventionen auf einer gemeinsamen Skala zu bewerten. Das Instrument umfasst 3 Bereiche. Der erste Bereich fordert die Probanden auf, ihren Bedarf an Unterstützung bei oder Schwierigkeiten mit der Durchführung bestimmter Aktivitäten (wie Gehen oder Heben) und täglicher Selbstpflegeaufgaben auf einer Likert-ähnlichen Skala zu bewerten, wobei 0 "überhaupt nicht" (d.h. keine Schwierigkeiten oder benötigte Unterstützung) und 4 "sehr viel" (d.h. sehr viel erlebte Schwierigkeiten oder benötigte Unterstützung) entspricht.<br><br>Der zweite Bereich, der die gleiche Likert-Skala verwendet, fragt den Patienten nach seiner Einschränkungen in Bezug auf Arbeit/Hobbys, Familienleben, soziale Aktivitäten und Finanzen, Kurzatmigkeit, Ruhebedürfnis/Ruhezustand, Schmerzen und deren Beeinträchtigung der Aktivität, Schlaffähigkeit, Schwäche, Appetit, Symptome von Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Durchfall, Konzentrationsfähigkeit/Erinnerungsvermögen und Emotionen (Reizbarkeit und Depression). Im dritten Bereich werden die Testpersonen gebeten, ihren allgemeinen Gesundheitszustand und ihre allgemeine Lebensqualität auf einer 7-Punkte-Likert-Skala zu bewerten, wobei 1 "sehr schlecht" und 7 "ausgezeichnet" entspricht.<br><br>Skalen-Scores werden berechnet, indem die Items innerhalb der Skalen gemittelt und die Durchschnittsscores linear transformiert werden. Alle Skalen reichen in der Bewertung von 0 bis 100. Ein hoher Score für eine funktionale Skala repräsentiert ein hohes/gesundes Funktionsniveau, während ein hoher Score für eine Symptomskala oder ein Item ein hohes Niveau an Symptomatologie oder Problemen repräsentiert. Falls in einer Skala einzelne Items fehlen, wird die Skalenbewertung anhand der abgeschlossenen Items berechnet, wenn mindestens 50% der Einzelitems vorliegen, andernfalls wird die Skalenbewertung als fehlend betrachtet.<br><br>Während der ersten 56 Wochen der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen (±7 Tagen) statt, danach alle 12 Wochen (±7 Tagen) solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Darüber hinaus wurde der FOSI zum Ende der Behandlung, an den Follow-up Wochen 4, 8, 12 und im Folgenden alle 12 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt auf Grund der Datenlage bis zur Follow-up Woche 24.<br><br>Die Veränderung des Scores der Skala „allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ gegenüber dem Ausgangswert wurde wie folgt kategorisiert:<br>- Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥10<br>- Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≤-10<br><br>Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität Skala dargestellt:<br>- Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse<br>- Responder Verbesserung (Erhöhung)<br>- Responder Verschlechterung (Verringerung)<br>- Zeit bis zur Verbesserung (Erhöhung)<br>- Zeit bis zur Verschlechterung (Verringerung) |

*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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunktherheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 für Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-C30 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-81: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=487** | | **N=246** | |
| Baseline | 487 | 484 (99,4) | 246 | 246 (100,0) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 441 | 430 (97,5) | 232 | 229 (98,7) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 375 | 359 (95,7) | 196 | 188 (95,9) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| Zyklus 7 Tag 1 | 344 | 322 (93,6) | 177 | 161 (91,0) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 299 | 290 (97,0) | 138 | 128 (92,8) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 266 | 256 (96,2) | 109 | 102 (93,6) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 249 | 236 (94,8) | 98 | 96 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 226 | 212 (93,8) | 92 | 82 (89,1) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 187 | 176 (94,1) | 75 | 72 (96,0) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 152 | 147 (96,7) | 58 | 56 (96,6) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 93 | 88 (94,6) | 32 | 32 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 54 | 47 (87,0) | 18 | 17 (94,4) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 28 | 28 (100,0) | 9 | 8 (88,9) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 14 | 14 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 39 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 342 | 294 (86,0) | 197 | 178 (90,4) |
| Follow-Up in Woche 4 | 177 | 175 (98,9) | 107 | 107 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 168 | 166 (98,8) | 97 | 95 (97,9) |
| Follow-Up in Woche 12 | 171 | 171 (100,0) | 104 | 104 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 135 | 135 (100,0) | 81 | 81 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.112)

Tabelle 4-82: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=228** | | **N=124** | |
| Baseline | 228 | 227 (99,6) | 124 | 124 (100,0) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 209 | 201 (96,2) | 116 | 114 (98,3) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 173 | 168 (97,1) | 103 | 99 (96,1) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-C30 (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| Zyklus 7 Tag 1 | 162 | 150 (92,6) | 94 | 87 (92,6) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 137 | 132 (96,4) | 72 | 68 (94,4) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 123 | 120 (97,6) | 56 | 51 (91,1) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 115 | 110 (95,7) | 49 | 48 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 105 | 97 (92,4) | 44 | 38 (86,4) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 86 | 83 (96,5) | 35 | 33 (94,3) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 67 | 64 (95,5) | 24 | 23 (95,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 25 | 25 (100,0) | 7 | 7 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 13 | 13 (100,0) | 4 | 4 (100,0) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 8 | 8 (100,0) | 1 | 1 (100,0) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 0 | 0 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 155 | 132 (85,2) | 98 | 90 (91,8) |
| Follow-Up in Woche 4 | 88 | 87 (98,9) | 55 | 55 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 78 | 76 (97,4) | 52 | 52 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 12 | 82 | 82 (100,0) | 56 | 56 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 63 | 63 (100,0) | 43 | 43 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.131)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | n | 478 | 243 |
| | Mittelwert | 71,5 | 70,2 |
| | (SD) | (18,86) | (18,66) |
| | Median | 66,7 | 66,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (58,3; 83,3) | (50,0; 83,3) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (17; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 285 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | -7,5 | -5,0 |
| | (SD) | (23,45) | (20,93) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 8,3) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-75; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,8 (1,84) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,4; 1,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,3175 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,10 (-0,29; 0,09) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 148 | 104 |
| | Mittelwert Veränderung | -6,5 | -7,7 |
| | (SD) | (22,65) | (20,34) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -8,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 67) | (-83; 42) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,1 (2,09) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,0; 5,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,5898 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,07 (-0,18; 0,32) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 166 | 98 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,9 | -9,9 |
| | (SD) | (22,23) | (20,91) |
| | Median Veränderung | -4,2 | -8,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-67; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,2 (2,19) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | -1,1; 7,5 | |
| | p-Wert [1] | 0,1439 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,19 (-0,06; 0,44) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 197 | 114 |
| | Mittelwert Veränderung | -6,0 | -6,9 |
| | (SD) | (22,86) | (18,19) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -8,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-92; 83) | (-50; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,9 (2,00) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,0; 4,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,6450 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,18; 0,28) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 160 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,9 | -5,5 |
| | (SD) | (21,71) | (21,17) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 8,3) |
| | (Min, Max) | (-92; 83) | (-67; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,4 (2,21) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,8; 3,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,8451 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,28; 0,23) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (1,04) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,3; 1,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7811 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,18; 0,13) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten | |

| Studie | Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline (ITT) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten sind im Modell für den Abschnitt „Gesamt“ nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.118) | | |

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität-Skala Veränderung zu Baseline (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | |
| n | 225 | 124 |
| Mittelwert | 69,4 | 69,4 |
| (SD) | (20,14) | (19,00) |
| Median | 66,7 | 66,7 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (58,3; 83,3) | (50,0; 83,3) |
| (Min, Max) | (0; 100) | (17; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| n | 127 | 88 |
| Mittelwert Veränderung | -8,3 | -5,1 |
| (SD) | (22,88) | (20,07) |
| Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 8,3) |
| (Min, Max) | (-100; 58) | (-67; 50) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,8 (2,19) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-7,1; 1,5) | |
| p-Wert [1] | 0,2034 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,18 (-0,45; 0,10) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 76 | 56 |
| Mittelwert Veränderung | -6,9 | -7,4 |
| (SD) | (23,70) | (20,52) |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität-Skala Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Median Veränderung | 0;0 | -8;3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 67) | (-67; 42) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (2,59) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | -5,7; 4,4 | |
| | p-Wert [1] | 0,8022 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,04 (-0,39; 0,30) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 78 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,9 | -9,7 |
| | (SD) | (20,20) | (20,78) |
| | Median Veränderung | -4,2 | -8,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 33) | (-50; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,6 (2,62) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | -2,5; 7,8 | |
| | p-Wert [1] | 0,3149 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,18 (-0,17; 0,52) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | -6,9 | -6,9 |
| | (SD) | (21,84) | (17,30) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -8,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-92; 33) | (-50; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,0 (2,55) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,1; 5,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,9847 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,00 (-0,33; 0,32) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 78 | 49 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,5 | -4,6 |
| | (SD) | (17,59) | (19,70) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität-Skala Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 8,3) | (-16,7; 8,3) |
| | (Min, Max) | -42, 42 | -50, 42 |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,2 (2,75) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,2; 5,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,9514 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,01 (-0,35; 0,37) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,7 (1,47) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,2; 3,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,6349 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,17; 0,27) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.113) | | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen. Die Ergebnisse zu den weiteren Skalen finden sich in Anhang4-G (Tabellen 2.113, 2.118).

Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 54 (15,8) | 28 (14,2) |
| | **Relatives Risiko** | 0,90 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,59; 1,37) | |
| | p-Wert [2] | 0,7090 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,88 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,54; 1,45) | |
| | p-Wert | 0,6238 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,05) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 177 | 107 |
| | Responder, n (%) | 27 (15,3) | 14 (13,1) |
| | **Relatives Risiko** | 0,86 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,47; 1,56) | |
| | p-Wert [2] | 0,7281 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,84 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,42; 1,68) | |
| | p-Wert | 0,6144 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,10; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 168 | 97 |
| | Responder, n (%) | 36 (21,4) | 13 (13,4) |
| | **Relatives Risiko** | 0,63 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,35; 1,12) | |
| | p-Wert [2] | 0,1388 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,57 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,28; 1,13) | |
| | p-Wert | 0,1079 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,17; 0,01) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 171 | 104 |
| | Responder, n (%) | 33 (19,3) | 16 (15,4) |
| | **Relatives Risiko** | 0,80 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,46; 1,37) | |
| | p-Wert [2] | 0,5160 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,76 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 1,46) | |
| | p-Wert | 0,4117 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,13; 0,05) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 135 | 81 |
| | Responder, n (%) | 24 (17,8) | 11 (13,6) |
| | **Relatives Risiko** | 0,76 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 1,48) | |
| | p-Wert [2] | 0,4522 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,73 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,34; 1,58) | |
| | p-Wert | 0,4189 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,14; 0,06) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.124) | | | |

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 21 (13,5) | 16 (16,3) |
| | **Relatives Risiko** | 1,21 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,66; 2,19) | |
| | p-Wert [2] | 0,5858 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,25 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,61; 2,52) | |
| | p-Wert | 0,5429 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,06; 0,12) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 88 | 55 |
| | Responder, n (%) | 14 (15,9) | 9 (16,4) |
| | **Relatives Risiko** | 1,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,48; 2,21) | |
| | p-Wert [2] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,41; 2,58) | |
| | p-Wert | 0,9426 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,12; 0,13) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 52 |
| | Responder, n (%) | 16 (20,5) | 7 (13,5) |
| | **Relatives Risiko** | 0,66 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,29; 1,48) | |
| | p-Wert [2] | 0,3545 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,60 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,23; 1,59) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,3052 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,07 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,20; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 82 | 56 |
| | Responder, n (%) | 14 (17,1) | 8 (14,3) |
| | **Relatives Risiko** | 0,84 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,38; 1,86) | |
| | p-Wert [2] | 0,8137 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,81 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,31; 2,08) | |
| | p-Wert | 0,6609 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,15; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 11 (17,5) | 6 (14,0) |
| | **Relatives Risiko** | 0,80 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,32; 2,00) | |
| | p-Wert [2] | 0,7890 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,77 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,26; 2,26) | |
| | p-Wert | 0,6296 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,17; 0,10) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.123) | | | |

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 113 (33,0) | 55 (27,9) |
| | **Relatives Risiko** | 1,18 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,90; 1,55) | |
| | p-Wert [2] | 0,2467 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,27 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,87; 1,87) | |
| | p-Wert | 0,2168 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,13; 0,03) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 177 | 107 |
| | Responder, n (%) | 56 (31,6) | 44 (41,1) |
| | **Relatives Risiko** | 0,77 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,56; 1,05) | |
| | p-Wert [2] | 0,1241 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,66 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 1,09) | |
| | p-Wert | 0,1058 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,02; 0,21) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 168 | 97 |
| | Responder, n (%) | 55 (32,7) | 42 (43,3) |
| | **Relatives Risiko** | 0,76 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,55; 1,04) | |
| | p-Wert [2] | 0,1119 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,64 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,38; 1,07) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,0865 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,11 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,02; 0,23) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 171 | 104 |
| | Responder, n (%) | 62 (36,3) | 39 (37,5) |
| | **Relatives Risiko** | 0,97 | |
| | 95% Konfidenzintervall | 0,70; 1,33) | |
| | p-Wert [2] | 0,8975 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,95 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,57; 1,57) | |
| | p-Wert | 0,8358 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,11; 0,13) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 135 | 81 |
| | Responder, n (%) | 49 (36,3) | 31 (38,3) |
| | **Relatives Risiko** | 0,95 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,66; 1,35) | |
| | p-Wert [2] | 0,7732 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,92 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,52; 1,62) | |
| | p-Wert | 0,7710 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,11; 0,15) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.126) | | | |

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 49 (31,6) | 27 (27,6) |
| | **Relatives Risiko** | 1,15 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,77; 1,70) | |
| | p-Wert [2] | 0,5737 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,22 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,70; 2,12) | |
| | p-Wert | 0,4926 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,16; 0,07) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 88 | 55 |
| | Responder, n (%) | 28 (31,8) | 24 (43,6) |
| | **Relatives Risiko** | 0,73 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,47; 1,12) | |
| | p-Wert [2] | 0,1588 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,60 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,30; 1,21) | |
| | p-Wert | 0,1543 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,12 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,05; 0,28) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 52 |
| | Responder, n (%) | 25 (32,1) | 23 (44,2) |
| | **Relatives Risiko** | 0,72 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,46; 1,13) | |
| | p-Wert [2] | 0,1950 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,59 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,29; 1,23) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,1601 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,12 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,05; 0,29) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 82 | 56 |
| | Responder, n (%) | 30 (36,6) | 21 (37,5) |
| | **Relatives Risiko** | 0,98 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,63; 1,52) | |
| | p-Wert [2] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,96 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,48; 1,94) | |
| | p-Wert | 0,9130 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,16; 0,17) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 21 (33,3) | 17 (39,5) |
| | **Relatives Risiko** | 0,84 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,51; 1,40) | |
| | p-Wert [2] | 0,5417 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,76 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,34; 1,71) | |
| | p-Wert | 0,5137 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,12; 0,25) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.125) | | | |

Die Ergebnisse zu den einzelnen Zyklen zu denen der EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala erhoben wurde, finden sich in den referenzierten Tabellen.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 230 (47,2) | 119 (48,4) |
| | Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | 12,3 | 9,6 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,5; 26,7) | (5,6; NBB) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,92 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,734; 1,144) | |
| | p-Wert [4] | 0,4633 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.130) | | | |

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 112 (49,1) | 62 (50,0) |
| | Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | 11,1 | 9,2 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (5,7; NBB) | (4,2; NBB) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,92 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,674; 1,258) | |
| | p-Wert [4] | 0,6131 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.128) | | | |

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 284 (58,3) | 139 (56,5) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 9,2 | 9,3 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,5; 11,7) | (7,5; 11,0) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,827; 1,244) | |
| | p-Wert [4] | 0,8925 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.129) | | | |

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 116 (50,9) | 70 (56,5) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 12,9 | 9,5 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (9,2; 15,8) | (7,4; 11,7) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,86 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,637; 1,165) | |
| | p-Wert [4] | 0,3356 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.127) | | | |

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt sich in allen Auswertungen der EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala kein statistisch signifikanter (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Niraparib und Placebo.

*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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 – RCT

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | EORTC-QLQ-OV28 beurteilt die abdominalen/gastrointestinalen Symptome von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, andere Nebenwirkungen der Chemotherapie, hormonelle/menopausale Symptome, das Körperbild, die Einstellung zu Krankheit/Behandlung und die sexuelle Funktionsfähigkeit.<br><br>Insgesamt ist der Scoring-Ansatz für den QLQ-OV28 identisch mit dem für den QLQ-C30 mit einigen zusätzlichen Regeln, die speziell für Sexualität und Haarausfall gelten.<br><br>Für die QLQ-OV28-Symptomskalen (Abdominal/GI) wurde eine Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf der QLQ-OV28-AG-Skala definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung auf der OV28-AG-Skala (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ≥10.<br><br>Alle Probanden ohne verschlechterten OV28-AG-Skalenwert wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Bewertung der OV28-AG-Skala zensiert (d.h. der OV28-AG-Skalenwert fehlt nicht). Probanden, die weder einen OV28-AG-Skala-Basiswert noch eine OV28-AG-Skala-Bewertung nach dem Basiswert hatten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.<br><br>Das Ovarialkarzinom-Modul (QLQ-OV28) ergänzt das QLQ-C30. Es umfasst drei Funktionsskalen (Körperbild, Sexualität, Einstellung zu Krankheit/Behandlung) und fünf Symptomskalen/Items (abdominale/GI-Symptome, periphere Neuropathie, |

| | |
|---|---|
| | hormonelle/menopausale Symptome, andere Chemotherapie-Nebenwirkungen und Haarausfall).<br>Falls in einer Skala einzelne Items fehlen, wird die Skalenbewertung anhand der abgeschlossenen Items berechnet, wenn mindestens 50% der Einzelitems vorliegen, andernfalls wird die Skalenbewertung als fehlend betrachtet.<br>Eine Veränderung von 10 Punkten im QLQ-OV28-Skalenwert wird konventionell als minimaler klinisch wichtiger Unterschied betrachtet.<br>Bei den QLQ-OV28-Symptomskalen (Abdominal/GI) wird die Veränderung der Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert wie folgt kategorisiert:<br>- Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≤-10<br>- Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥10<br>Für QLQ-OV28-Symptomskalen (Abdominal/GI) wird eine Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf der QLQOV28-AG-Skala definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung auf der OV28-AG-Skala (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ≥ 10).<br>Während der ersten 56 Wochen der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen (±7 Tagen) statt, danach alle 12 Wochen (±7 Tagen) solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Darüber hinaus wurde der FOSI zum Ende der Behandlung, an den Follow-up Wochen 4, 8, 12 und im Folgenden alle 12 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt auf Grund der Datenlage bis zur Follow-up Woche 24.<br>Jeder Patient ohne verschlechterten OV28-AG-Skalenwert wurde zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Bewertung der OV28-AG-Skala zensiert, d.h. der OV28-AG-Skalenwert fehlt nicht. Patienten, die weder einen OV28-AG-Skala-Basiswert noch eine OV28-AG-Skala-Bewertung nach dem Basiswert haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. |

*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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-OV28 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28

Tabelle 4-95: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=487** | | **N=246** | |
| Baseline | 487 | 485 (99,6) | 246 | 246 (100,0) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 441 | 428 (97,1) | 232 | 228 (98,3) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 375 | 359 (95,7) | 196 | 188 (95,9) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 344 | 322 (93,6) | 177 | 161 (91,0) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 299 | 290 (97,0) | 138 | 128 (92,8) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 266 | 256 (96,2) | 109 | 102 (93.6) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 249 | 236 (94,8) | 98 | 96 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 226 | 212 (93,8) | 92 | 82 (89,1) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 187 | 176 (94,1) | 75 | 72 (96,0) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 152 | 147 (96,7) | 58 | 56 (96,6) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 93 | 88 (94,6) | 32 | 32 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 54 | 47 (87,0) | 18 | 17 (94,4) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 28 | 28 (100,0) | 9 | 8 (88,9) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 14 | 14 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 36 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 2 | 2 (100,0) |
| Zyklus 39 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 342 | 294 (86,0) | 197 | 178 (90,4) |
| Follow-Up in Woche 4 | 177 | 175 (98,9) | 107 | 107 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 168 | 166 (98,8) | 97 | 95 (97,9) |
| Follow-Up in Woche 12 | 171 | 171 (100,0) | 104 | 104 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 135 | 135 (100,0) | 81 | 81 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.151)

Tabelle 4-96: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC-QLQ-OV28 (ITT-GVD)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | | **Placebo** | |
| **Zeitpunkt** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** | **Patientinnen in der Studie [1]**<br>**n** | **Auswertbare Fragebögen**<br>**n (%)** |
| | **N=228** | | **N=124** | |
| Baseline | 228 | 227 (99,6) | 124 | 124 (100,0) |
| Zyklus 3 Tag 1 | 209 | 200 (95,7) | 116 | 113 (97,4) |
| Zyklus 5 Tag 1 | 173 | 168 (97,1) | 103 | 99 (96,1) |
| Zyklus 7 Tag 1 | 162 | 150 (92,6) | 94 | 87 (92,6) |
| Zyklus 9 Tag 1 | 137 | 132 (96,4) | 72 | 68 (94,4) |
| Zyklus 11 Tag 1 | 123 | 120 (97,6) | 56 | 51 (91,1) |
| Zyklus 13 Tag 1 | 115 | 110 (95,7) | 49 | 48 (98,0) |
| Zyklus 15 Tag 1 | 105 | 97 (92,4) | 44 | 38 (86,4) |
| Zyklus 18 Tag 1 | 86 | 83 (96,5) | 35 | 32 (91,4) |
| Zyklus 21 Tag 1 | 67 | 64 (95,5) | 24 | 23 (95,8) |
| Zyklus 24 Tag 1 | 25 | 25 (100,0) | 7 | 7 (100,0) |
| Zyklus 27 Tag 1 | 13 | 13 (100,0) | 4 | 4 (100,0) |
| Zyklus 30 Tag 1 | 8 | 8 (100,0) | 1 | 1 (100,0) |
| Zyklus 33 Tag 1 | 5 | 5 (100,0) | 0 | 0 |
| Zyklus 36 Tag 1 | 1 | 1 (100,0) | 0 | 0 |
| Ende der Behandlung | 155 | 132 (85,2) | 98 | 90 (91,8) |
| Follow-Up in Woche 4 | 88 | 87 (98,9) | 55 | 55 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 8 | 78 | 76 (97,4) | 52 | 52 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 12 | 82 | 82 (100,0) | 56 | 56 (100,0) |
| Follow-Up in Woche 24 | 63 | 63 (100,0) | 43 | 43 (100,0) |

[1] Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt regulär in der Studie waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.151)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-OV28 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28 Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Körperbild Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 475 | 244 |
| | Mittelwert | 66,5 | 62,8 |
| | (SD) | (28,63) | (30,86) |
| | Median | 66,7 | 66,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (50,0; 100,0) | (50,0; 83,3) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 285 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | 5,2 | 7,5 |
| | (SD) | (27,11) | (29,66) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-83; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,0 (2,02) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,9; 3,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,6236 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,05 (-0,24; 0,14) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 149 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | 4,6 | 2,9 |
| | (SD) | (28,60) | (29,74) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-100; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,3 (2,51) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,6; 8,3) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,1868 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,17 (-0,08; 0,42) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 165 | 96 |
| | Mittelwert Veränderung | 3,8 | 5,0 |
| | (SD) | (28,01) | (30,31) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-8,3; 33,3) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-100; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,6 (2,62) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,5; 6,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,5369 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,08 (-0,17; 0,33) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 200 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | 4,6 | 1,0 |
| | (SD) | (26,57) | (28,89) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-16,7; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-100; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 5,8 (2,36) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (1,2; 10,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,0145 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,29 (0,06, 0,52) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 162 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | 3,5 | 0,0 |
| | (SD) | (25,43) | (24,86) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-16,7; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-83; 67) | (-67; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,9 (2,72) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,4; 8,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,2841 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,12; 0,40) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,2 (1,49) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,1; 1,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,4292 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,06 (-0,22; 0,09) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | | |

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Körperbild Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 222 | 124 |
| | Mittelwert | 63,7 | 62,1 |
| | (SD) | (29,21) | (30,23) |
| | Median | 66,7 | 66,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (50,0; 83;3) | (50,0; 83,3) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 125 | 87 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,0 | 9,6 |
| | (SD) | (27,30) | (28,60) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-67; 83) | (-67; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,7 (2,81) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,3; 4,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7916 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,04 (-0,31; 0,24) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 74 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,8 | 3,7 |
| | (SD) | (28,53) | (27,02) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 33,3) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-67; 83) | (-100; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,6 (3,51) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,3; 9,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,4514 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,13 (-0,22; 0,49) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 77 | 53 |
| | Mittelwert Veränderung | 4,8 | 3,8 |
| | (SD) | (27,82) | (26,88) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-16,7; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-83; 67) | (-100; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,5 (3,87) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,1; 10,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,5186 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,12 (-0,23; 0,47) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | 5,9 | 0,6 |
| | (SD) | (25,88) | (27,27) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-8,3; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-83; 67) | (-67; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 6,0 (3,44) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,8; 12,8) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Körperbild Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,0817 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,29 (-0,04; 0,62) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 80 | 49 |
| | Mittelwert Veränderung | 5,4 | -0,3 |
| | (SD) | (26,36) | (24,17) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-83; 50) | (-67; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 6,3 (3,68) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,9; 13,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,0865 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,31 (-0,05; 0,67) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,9 (2,11) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,2; 5,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,6544 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,17; 0,27) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 471 | 240 |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Mittelwert | 15,2 | 12,2 |
| | (SD) | (21,45) | (19,67) |
| | Median | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 33,3) | (0,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (0; 92) | (0; 83) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 273 | 164 |
| | Mittelwert Veränderung | 0,9 | 1,0 |
| | (SD) | (19,03) | (21,42) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (0,0; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 92) | (-58; 75) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,5 (1,67) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,7; 2,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7869 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,22; 0;17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 143 | 100 |
| | Mittelwert Veränderung | -0,4 | -3,9 |
| | (SD) | (20,89) | (20,08) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (-8,3; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-50; 67) | (-58; 58) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,9 (1,96) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,0; 5,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,3456 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,12 (-0,13; 0,38) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 159 | 92 |
| | Mittelwert Veränderung | -2,9 | -3,5 |
| | (SD) | (22,31) | (20,38) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-8,3; 0,0) | (-4,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 75) | (-58; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (1,95) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,4; 3,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,7533 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,04 (-0,30; 0,22) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 195 | 112 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,1 | -3,1 |
| | (SD) | (18,74) | (18,85) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-8,3; 0,0) | (-4,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-58; 58) | (-56; 58) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,5 (1,80) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,0; 3,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,7861 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,26; 0,20) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 155 | 89 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,2 | 0,3 |
| | (SD) | (18,81) | (16,82) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (0,0; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-67; 50) | (-58; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4,1 (2,08) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-8,2; 0,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,0473 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,26 (-0,53; 0,00) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,1 (1,27) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,3; 2,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,9081 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,01 (-0,15; 0,17) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | |

Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | |
| n | 222 | 122 |
| Mittelwert | 14,2 | 14,0 |
| (SD) | (20,67) | (21,54) |
| Median | 0,0 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 25,0) | (0,0; 25,0) |
| (Min, Max) | (0; 75) | (0; 83) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| n | 118 | 83 |
| Mittelwert Veränderung | 0,8 | -0,6 |
| (SD) | (14,67) | (23,64) |
| Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (0,0; 0,0) |
| (Min, Max) | (-42; 58) | (-58; 67) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (2,47) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 4,3) | |
| p-Wert [1] | 0,8079 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,32; 0,25) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 71 | 53 |
| Mittelwert Veränderung | 0,9 | -6,0 |
| (SD) | (20,00) | (19,64) |
| Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (-8,3; 0,0) |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Min, Max) | (-50; 67) | (-58; 58) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 4,1 (2,89) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,6; 9,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,1595 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,26 (-0,10; 0,61) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 74 | 50 |
| | Mittelwert Veränderung | -1,9 | -5,1 |
| | (SD) | (20,94) | (23,20) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 0,0) | (-8,3; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-58; 75) | (-58; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,5 (2,84) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,1; 5,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,8616 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,39; 0,33) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 87 | 59 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,0 | -3,8 |
| | (SD) | (16,85) | (21,24) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-8,3; 0,0) | (-8,3; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-50; 42) | (-56; 58) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,4 (2,59) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-7,5; 2,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,3452 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,16 (-0,49; 0,17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 78 | 49 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,2 | -2,8 |
| | (SD) | (15,76) | (17,98) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-8,3; 0,0) | (-8,3; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-50; 50) | (-58; 50) |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Sexualität Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4,1 (2,97) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-9,9; 1,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,1709 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,25 (-0,61; 0,11) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,2 (1,86) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,5; 5,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,2476 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,13 (-0,09; 0,36) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 475 | 244 |
| | Mittelwert | 49,3 | 46,0 |
| | (SD) | (27,55) | (28,36) |
| | Median | 55,6 | 44,4 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (33,3; 66,7) | (22,2; 66,7) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0, 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 285 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,7 | 3,1 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (SD) | (25,12) | (24,98) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-67; 89) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (1,97) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,5; 3,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,7457 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,22; 0,16) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 148 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | 2,1 | 4,7 |
| | (SD) | (26,65) | (21,58) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-78; 56) | (-44; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,3 (2,30) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,8; 2,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,3271 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,13 (-0,38; 0,13) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 165 | 97 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,6 | 2,7 |
| | (SD) | (27,03) | (25,10) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-100; 78) | (-44; 89) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,8 (2,65) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,4; 6,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,7683 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,04 (-0,21; 0,29) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 199 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,6 | 2,3 |
| | (SD) | (25,48) | (25,43) |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-78; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,9 (2,26) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,6; 5,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,6991 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,18; 0,27) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 162 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | 2,7 | 1,1 |
| | (SD) | (25,75) | (24,14) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-67; 78) | (-67; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,4 (2,56) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,6; 6,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,5782 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,07 (-0,18; 0,33) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,2 (1,45) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,6; 3,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,8929 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,01 (-0,14; 0,17) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | | |

Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 222 | 124 |
| | Mittelwert | 47,1 | 45,6 |
| | (SD) | (27,62) | (26,58) |
| | Median | 44,4 | 50,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (22,2; 66,7) | (22,2; 66,7) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 125 | 87 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,6 | 1,1 |
| | (SD) | (24,51) | (24,50) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 11,1) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-67; 56) | (-67; 89) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,0 (2,94) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,8; 6,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7268 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,22; 0,32) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 73 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,9 | 3,7 |
| | (SD) | (25,02) | (21,80) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 11,1) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-56; 56) | (-33; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,3 (3,25) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-9,7; 3,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,3141 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,18 (-0,53; 0,17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 77 | 53 |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Mittelwert Veränderung | -0,1 | 1,7 |
| | (SD) | (25,91) | (24,21) |
| | Median Veränderung | 0;0 | 0;0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 22,2) | (-11,1; 22,2) |
| | (Min, Max) | (-67; 56) | (-44; 78) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,5 (3,74) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-7,9; 6,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,8835 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,03 (-0,38; 0,32) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | -0,7 | 0,0 |
| | (SD) | (25,45) | (25,63) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 16,7) | (-11,1; 11,1) |
| | (Min, Max) | (-67; 44) | (-78; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,9 (3,27) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 7,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,7858 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,28; 0,37) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 80 | 49 |
| | Mittelwert Veränderung | 2,5 | 0,2 |
| | (SD) | (25,37) | (23,51) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-11,1; 22,2) | (-11,1; 11,1) |
| | (Min, Max) | (-67; 56) | (-67; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,2 (3,42) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,6; 9,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,3569 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,17 (-0,19; 0,52) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,1 (2,04) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,9; 5,1) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Einstellung zu Krankheit/Behandlung Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,5894 |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,06 (-0,16; 0,28) |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | |

Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | |
| | n | 481 | 244 |
| | Mittelwert | 14,2 | 16,7 |
| | (SD) | (13,65) | (16,15) |
| | Median | 9,5 | 11,9 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (4,8; 19,0) | (4,8; 23,8) |
| | (Min, Max) | (0; 76) | (0; 81) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| | n | 290 | 174 |
| | Mittelwert Veränderung | 7,7 | 5,2 |
| | (SD) | (19,42) | (18,68) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-53; 81) | (-48; 90) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,6 (1,54) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,4; 4,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,2954 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,10 (-0,09; 0,29) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 149 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | 7,4 | 8,2 |
| | (SD) | (19,75) | (17,63) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 9,5 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-38; 71) | (-33; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,7 (2,00) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,6; 1,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,1859 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,17 (-0,42; 0,08) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 169 | 98 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,6 | 6,9 |
| | (SD) | (17,18) | (17,36) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (0,0; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-29; 62) | (-24; 90) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,8 (1,78) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,3; 1,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,3156 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,13 (-0,38; 0,12) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 200 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,5 | 6,5 |
| | (SD) | (18,12) | (18,99) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-48; 86) | (-38; 62) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,9 (1,81) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,4; 2,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,6272 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,06 (-0,29; 0,17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 162 | 90 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Mittelwert Veränderung | 5,0 | 4,3 |
| | (SD) | (16,05) | (17,42) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 9,5) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-33, 62) | (-43, 81) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,3 (1,93) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,5; 4,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,8797 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,02 (-0,24; 0,28) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,3 (0,91) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,5; 3,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,1438 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,12 (-0,04; 0,27) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | | |

Tabelle 4-104: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 226 | 124 |
| | Mittelwert | 15,0 | 17,9 |
| | (SD) | (13,65) | (16,88) |
| | Median | 14,3 | 14,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (4,8; 19,0) | (4,8; 28,6) |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Min, Max) | (0; 67) | (0; 81) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 129 | 88 |
| | Mittelwert Veränderung | 8,2 | 5,5 |
| | (SD) | (19,98) | (18,28) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 19,0) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-53; 81) | (-43; 52) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,7 (2,23) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,7; 6,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,4516 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,10 (-0,17; 0,38) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 75 | 56 |
| | Mittelwert Veränderung | 7,4 | 6,0 |
| | (SD) | (18,93) | (16,53) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 7,1 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-38; 67) | (-33; 52) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (2,65) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 4,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,9124 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,37; 0,33) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 79 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,7 | 4,3 |
| | (SD) | (17,11) | (15,81) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 9,5) |
| | (Min, Max) | (-29; 62) | (-24; 62) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,7 (2,31) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,8; 5,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,7582 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,29; 0,40) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | 6,4 | 4,5 |
| | (SD) | (18,66) | (17,43) |
| | Median Veränderung | 4,8 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 14,3) |
| | (Min, Max) | (-48; 81) | (-38; 57) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,6 (2,51) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,3; 6,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,5159 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,11 (-0,22; 0,44) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 79 | 48 |
| | Mittelwert Veränderung | 5,2 | 4,2 |
| | (SD) | (17,66) | (13,27) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 4,8 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-4,8; 14,3) | (-4,8; 11,9) |
| | (Min, Max) | (-33; 62) | (-24; 43) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,2 (2,74) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,2; 6,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,6674 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,08 (-0,28; 0,44) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,4 (1,29) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,1; 3,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,2804 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,12 (-0,10; 0,34) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Abdominal/GI Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | |

Tabelle 4-105: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | |
| n | 480 | 244 |
| Mittelwert | 35,3 | 36,8 |
| (SD) | (29,00) | (29,85) |
| Median | 33,3 | 33,3 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (11,1; 55,6) | (11,1; 55,6) |
| (Min, Max) | (0, 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| n | 288 | 174 |
| Mittelwert Veränderung | -7,8 | -13,1 |
| (SD) | (23,83) | (26,31) |
| Median Veränderung | 0, 0 | -11,1 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 0,0) | (-22,2; 0,0) |
| (Min, Max) | (-78; 67) | (-100; 78) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,9 (1,78) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (0,4; 7,4) | |
| p-Wert [1] | 0,0290 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,21 (0,02; 0,40) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 148 | 103 |
| Mittelwert Veränderung | -9,0 | -13,6 |
| (SD) | (23,45) | (25,70) |
| Median Veränderung | 0,0 | -11,1 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 0,0) | (-33,3; 0,0) |
| (Min, Max) | (-78; 56) | (-89; 44) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,5 (2,06) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,5; 5,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,4619 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,10 (-0,16; 0,35) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 168 | 98 |
| | Mittelwert Veränderung | -7,6 | -11,2 |
| | (SD) | (23,50) | (24,79) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -11,1 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 5,6) | (-22,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-89; 56) | (-78; 44) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,8 (2,16) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,4; 6,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,4032 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,11 (-0,14; 0,36) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 198 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,9 | -8,2 |
| | (SD) | (26,44) | (28,00) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 11,1) | (-22,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-78; 89) | (-78; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (2,24) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,7; 4,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,8934 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,02 (-0,25; 0,21) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 161 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | -6,7 | -9,2 |
| | (SD) | (26,39) | (25,00) |
| | Median Veränderung | -11,1 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 11,1) | (-22,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-89; 67) | (-78; 56) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,5 (2,37) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,2; 7,1) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,3005 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,12; 0,39) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,6 (1,38) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,1; 5,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0600 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,15 (0,00; 0,31) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | | |

Tabelle 4-106: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 226 | 124 |
| | Mittelwert | 39,6 | 39,0 |
| | (SD) | (29,35) | (30,96) |
| | Median | 33,3 | 33,3 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (11,1; 66,7) | (11,1; 66,7) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 129 | 88 |
| | Mittelwert Veränderung | -10,8 | -12,4 |
| | (SD) | (24,83) | (27,08) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -11,1 |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 0,0) | (-27,8; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-78; 56) | (-100; 78) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,3 (2,68) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,0; 6,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,6373 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,07 (-0,21; 0,34) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 75 | 56 |
| | Mittelwert Veränderung | -10,5 | -15,3 |
| | (SD) | (25,95) | (25,39) |
| | Median Veränderung | -11,1 | -11,1 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 0,0) | (-33,3; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-78; 56) | (-67; 44) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,9 (3,01) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,0; 6,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7678 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,29; 0,40) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 79 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | -9,2 | -11,1 |
| | (SD) | (23,87) | (25,26) |
| | Median Veränderung | -11,1 | -11,1 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 0,0) | (-22,2; 11,1) |
| | (Min, Max) | (-78; 56) | (-56; 44) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,3 (3,19) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-7,6; 5,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,6871 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,07 (-0,42; 0,28) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | -6,3 | -6,9 |
| | (SD) | (29,52) | (28,21) |
| | Median Veränderung | 0,0 | -11,1 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 11,1) | (-22,2; 11,1) |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Periphere Neuropathie Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Min, Max) | (-78; 89) | (-67; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (3,43) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-7,0; 6,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,9297 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,34; 0,31) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 79 | 48 |
| | Mittelwert Veränderung | -9,1 | -8,9 |
| | (SD) | (27,26) | (24,76) |
| | Median Veränderung | -11,1 | -5,6 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-22,2; 11,1) | (-22,2; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-89; 67) | (-67; 56) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,0 (3,31) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 7,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,7683 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,05 (-0,31; 0,41) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,2 (1,93) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,6; 4,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,9310 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,21; 0,23) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Tabelle 4-107: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 480 | 244 |
| | Mittelwert | 23,5 | 24,2 |
| | (SD) | (29,87) | (29,02) |
| | Median | 16,7 | 16,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 33,3) | (0,0; 33,3) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 288 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,8 | -2,1 |
| | (SD) | (25,99) | (24,29) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-16,7; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-67; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,6 (1,91) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,2; 7,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0601 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,18 (-0,01; 0,37) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 148 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | -2,9 | -6,1 |
| | (SD) | (28,68) | (22,26) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-67; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,5 (2,44) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,3; 5,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,8303 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,03 (-0,22; 0,28) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 168 | 98 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Mittelwert Veränderung | -5,0 | -1,9 |
| | (SD) | (26,15) | (24,16) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-83; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4,0 (2,19) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-8,3; 0,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0703 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,23 (-0,48; 0,02) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 198 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,4 | -1,9 |
| | (SD) | (23,64) | (24,36) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-83; 50) | (-67; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4,3 (2,15) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-8,5; -0,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,0460 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,23 (-0,47; 0,00) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 161 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,0 | -4,1 |
| | (SD) | (22,19) | (21,54) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-67; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,3 (2,42) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-7,0; 2,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,3521 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,12 (-0,38; 0,14) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 4,0 (1,40) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (1,2; 6,7) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,0047 |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,23 (0,07; 0,38) |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | |

Tabelle 4-108: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | |
| | n | 226 | 124 |
| | Mittelwert | 26,9 | 24,5 |
| | (SD) | (31,14) | (28,86) |
| | Median | 16,7 | 16,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 50,0) | (0,0; 33,3) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| | n | 129 | 87 |
| | Mittelwert Veränderung | 1,4 | -2,1 |
| | (SD) | (28,11) | (23,27) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 16,7) | (-16,7; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-67; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 4,6 (2,87) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,0; 10,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,1088 | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,22 (-0,05; 0,50) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 75 | 56 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,0 | -7,4 |
| | (SD) | (31,58) | (20,58) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 16,7) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-67; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,6 (3,44) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,1; 7,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,8528 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,03 (-0,31; 0,38) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 79 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,0 | -2,8 |
| | (SD) | (25,63) | (24,60) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-83; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,5 (3,21) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-9,8; 2,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,2791 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,19 (-0,54; 0,16) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,6 | -1,9 |
| | (SD) | (24,99) | (23,79) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-83; 50) | (-67; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -5,4 (3,06) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-11,5; 0,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,0774 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,30 (-0,62; 0,03) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Hormonelle menopausale Symptome Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 79 | 48 |
| | Mittelwert Veränderung | -7,0 | -6,9 |
| | (SD) | (23,81) | (20,58) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-16,7; 0,0) | (-16,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-67; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,0 (3,52) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-10,0; 3,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,3890 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,16 (-0,52; 0,20) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,4 (1,92) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,3; 6,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,2063 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,08; 0,37) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Tabelle 4-109: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 480 | 244 |
| | Mittelwert | 21,3 | 20,6 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (SD) | (17,92) | (16,18) |
| | Median | 20,0 | 20,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (6,7; 33,3) | (6,7; 26,7) |
| | (Min, Max) | (0; 93) | (0; 80) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 288 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,7 | -3,1 |
| | (SD) | (16,00) | (16,41) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13,3; 6,7) | (-13,3; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-53; 40) | (-60; 40) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,0 (1,14) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,2; 2,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,9786 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,00 (-0,19; 0,19) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 148 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,2 | -2,8 |
| | (SD) | (19,28) | (18,11) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13,3; 6,7) | (-13,3; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-67; 47) | (-53; 40) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,3 (1,51) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,2; 1,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,4066 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,11 (-0,36; 0,14) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 168 | 98 |
| | Mittelwert Veränderung | -2,8 | -0,5 |
| | (SD) | (18,19) | (15,60) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13,3; 6,7) | (-6,7; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-53; 47) | (-60; 47) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,9 (1,46) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,8; 1,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,5179 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,08 (-0,33; 0,17) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 198 | 115 |
| | Mittelwert Veränderung | -1,2 | 1,7 |
| | (SD) | (20,28) | (16,92) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13,3; 6,7) | (-6,7; 13,3) |
| | (Min, Max) | (-53; 67) | (-47; 60) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,5 (1,55) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,6; 1,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,3253 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,12 (-0,35; 0,11) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 161 | 90 |
| | Mittelwert Veränderung | -1,8 | -1,0 |
| | (SD) | (19,44) | (15,63) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13.3, 13.3) | (-6,7; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-60; 60) | (-47; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,2 (1,70) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,1; 4,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,4640 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,10 (-0,16; 0,35) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,1 (0,88) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,7; 1,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,9396 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,01 (-0,15; 0,16) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | |

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | |
| n | 226 | 124 |
| Mittelwert | 24,2 | 23,1 |
| (SD) | (19,22) | (16,71) |
| Median | 20,0 | 20,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (6,7; 33,3) | (13,3; 33,3) |
| (Min, Max) | (0; 87) | (0; 80) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | |
| n | 129 | 87 |
| Mittelwert Veränderung | -6,2 | -3,3 |
| (SD) | (16,87) | (17,19) |
| Median Veränderung | -6,7 | 0,0 |
| (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-13,3; 6,7) | (-13,3; 6,7) |
| (Min, Max) | (-53; 40) | (-60; 40) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,0 (1,80) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 1,5) | |
| p-Wert [1] | 0,2663 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,15 (-0,43; 0,12) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | |
| n | 75 | 56 |
| Mittelwert Veränderung | -5,7 | -5,5 |
| (SD) | (21,44) | (17,40) |
| Median Veränderung | -6,7 | 0,0 |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-20,0; 6,7) | (-16,7; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-67; 47) | (-53; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,5 (2,08) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 2,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,4859 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,12 (-0,47; 0,22) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 79 | 54 |
| | Mittelwert Veränderung | -4,6 | -3,0 |
| | (SD) | (18,37) | (16,76) |
| | Median Veränderung | -6,7 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-20,0; 6,7) | (-13,3; 6,7) |
| | (Min, Max) | (-53; 33) | (-60; 27) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (2,04) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,6; 3,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,7810 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,05 (-0,40; 0,30) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 90 | 60 |
| | Mittelwert Veränderung | -3,3 | 3,9 |
| | (SD) | (22,04) | (16,35) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 6,7 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-20,0; 6,7) | (-3,3; 13,3) |
| | (Min, Max) | (-53; 67) | (-27; 60) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4,2 (2,23) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-8,6; 0,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,0618 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,31 (-0,64; 0,02) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 79 | 48 |
| | Mittelwert Veränderung | -5,3 | -1,4 |
| | (SD) | (20,59) | (14,29) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-20,0; 6,7) | (-6,7; 6,7) |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Andere Chemotherapie Nebeneffekte Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (Min, Max) | (-60; 47) | (-33; 33) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,9 (2,36) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,5; 3,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,7088 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,07 (-0,43; 0,29) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,6 (1,26) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-4,1; 0,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,1997 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,15 (-0,37; 0,08) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Tabelle 4-111: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 477 | 242 |
| | Mittelwert | 31,1 | 30,3 |
| | (SD) | (38,20) | (37,10) |
| | Median | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 66,7) | (0,0; 66,7) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 286 | 173 |
| | Mittelwert Veränderung | -26,9 | -28,8 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (SD) | (39,95) | (38,47) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-66,7; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,4 (1,55) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-0,7; 5,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,1238 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,15 (-0,04; 0,34) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 147 | 103 |
| | Mittelwert Veränderung | -20,1 | -29,6 |
| | (SD) | (45,70) | (44,09) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,9 (2,59) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,2; 8,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,2655 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,11; 0,40) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 167 | 97 |
| | Mittelwert Veränderung | -19,1 | -16,0 |
| | (SD) | (44,03) | (43,96) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-50,0; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,3 (3,04) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,7; 6,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,9218 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,01 (-0,24; 0,26) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 197 | 114 |
| | Mittelwert Veränderung | -20,6 | -13,2 |
| | (SD) | (44,94) | (49,21) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -5,4 (3,20) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-11,7; 0,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,0900 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,20 (-0,43; 0,03) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 161 | 89 |
| | Mittelwert Veränderung | -21,1 | -10,5 |
| | (SD) | (42,52) | (40,85) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-33,3; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 83) | (-100; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -6,6 (3,39) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-13,2; 0,1) | |
| | p-Wert [1] | 0,0533 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,26 (-0,52; 0,00) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,5 (1,01) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,5; 0,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,1394 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,12 (-0,28; 0,04) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.138) | | | |

Tabelle 4-112: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Baseline** | | | |
| | n | 223 | 123 |
| | Mittelwert | 32,6 | 31,2 |
| | (SD) | (39,35) | (36,77) |
| | Median | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (0,0; 66,7) | (0,0; 66,7) |
| | (Min, Max) | (0; 100) | (0; 100) |
| **Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung** | | | |
| | n | 127 | 87 |
| | Mittelwert Veränderung | -28,6 | -29,9 |
| | (SD) | (43,74) | (38,56) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-66,7; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 67) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 2,8 (2,33) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,8; 7,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,2364 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,16 (-0,11; 0,44) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n | 73 | 56 |
| | Mittelwert Veränderung | -18,5 | -32,1 |
| | (SD) | (46,86) | (41,18) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 25,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 50) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 5,2 (3,46) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-1,6; 12,0) | |
| | p-Wert [1] | 0,1351 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,27 (-0,08; 0,62) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n | 77 | 53 |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Mittelwert Veränderung | -18,0 | -20,1 |
| | (SD) | (45,30) | (43,90) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-50,0; 0,0) | (-50,0; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,3 (4,18) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-8,6; 7,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,9345 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,36; 0,34) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n | 89 | 59 |
| | Mittelwert Veränderung | -24,2 | -13,0 |
| | (SD) | (47,67) | (48,35) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-66,7; 0,0) | (-66,7; 0,0) |
| | (Min, Max) | (-100; 100) | (-100; 100) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -12,2 (4,47) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-21,0; -3,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0072 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,45 (-0,79; -0,12) | |
| **Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n | 79 | 47 |
| | Mittelwert Veränderung | -24,7 | -11,7 |
| | (SD) | (42,86) | (43,67) |
| | Median Veränderung | 0,0 | 0,0 |
| | (25% Perzentil, 75% Perzentil) | (-66,7; 0,0) | (-50,0; 16,7) |
| | (Min, Max) | (-100; 67) | (-100; 83) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -9,5 (4,55) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-18,5; -0,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,0390 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,38 (-0,74; -0,02) | |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (1,34) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,3; 2,0) | |

| Studie | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28- Haarausfall Veränderung zu Baseline (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [1] | 0,6356 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,05 (-0,28; 0,17) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS Means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.133) | | | |

Die grafischen Darstellungen des zeitlichen Verlaus der Funktions- und Symptom-Skalen des EORTC-QLQ-OV28 finden sich in Anhang 4-G.

Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28 Responder (Verbesserung)

Tabelle 4-113: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 33 (9,6) | 26 (13,2) |
| | **Relatives Risiko** | 1,37 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,84; 2,22) | |
| | p-Wert [2] | 0,2515 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,42 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,82; 2,46) | |
| | p-Wert | 0,2055 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,02; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 177 | 107 |
| | Responder, n (%) | 13 (7,3) | 8 (7,5) |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Relatives Risiko** | 1,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,44; 2,38) | |
| p-Wert [2] | >0,9999 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,41; 2,55) | |
| p-Wert | 0,9671 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,06; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | |
| n [1] | 168 | 97 |
| Responder, n (%) | 14 (8,3) | 7 (7,2) |
| **Relatives Risiko** | 0,87 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,36; 2,07) | |
| p-Wert [2] | 0,8174 | |
| **Odds Ratio [3]** | 0,86 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,33; 2,20) | |
| p-Wert | 0,7460 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,08; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | |
| n [1] | 171 | 104 |
| Responder, n (%) | 15 (8,8) | 13 (12,5) |
| **Relatives Risiko** | 1,43 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,71; 2,87) | |
| p-Wert [2] | 0,4110 | |
| **Odds Ratio [3]** | 1,49 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,68; 3,26) | |
| p-Wert | 0,3238 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,04; 0,11) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | |
| n [1] | 135 | 81 |
| Responder, n (%) | 10 (7,4) | 13 (16,0) |
| **Relatives Risiko** | 2,17 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,00; 4,71) | |

| Studie | Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert [2] | 0,0666 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 2,39 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,00; 5,74) | |
| | p-Wert | 0,0512 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,00; 0,18) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.144) | | | |

Tabelle 4-114: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 16 (10,3) | 17 (17,3) |
| | **Relatives Risiko** | 1,68 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,89; 3,17) | |
| | p-Wert [2] | 0,1261 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,82 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,87; 3,80) | |
| | p-Wert | 0,1095 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,07 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,02; 0,16) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 88 | 55 |
| | Responder, n (%) | 5 (5,7) | 5 (9,1) |
| | **Relatives Risiko** | 1,60 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,49; 5,27) | |
| | p-Wert [2] | 0,5080 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,66 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,46; 6,02) | |
| | p-Wert | 0,4407 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,06; 0,12) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 52 |
| | Responder, n (%) | 6 (7,7) | 6 (11,5) |
| | **Relatives Risiko** | 1,50 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,51; 4,40) | |
| | p-Wert [2] | 0,5415 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,57 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,48; 5,15) | |
| | p-Wert | 0,4608 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,14) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 82 | 56 |
| | Responder, n (%) | 8 (9,8) | 6 (10,7) |
| | **Relatives Risiko** | 1,10 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 2,99) | |
| | p-Wert [2] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,11 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,36; 3,39) | |
| | p-Wert | 0,8548 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,11) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 6 (9,5) | 5 (11,6) |
| | **Relatives Risiko** | 1,22 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 3,75) | |
| | p-Wert [2] | 0,7544 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,25 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,36; 4,39) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verbesserung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,7276 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,10; 0,14) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.143) | | | |

Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28 Responder (Verschlechterung)

Tabelle 4-115: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 342 | 197 |
| | Responder, n (%) | 89 (26,0) | 49 (24,9) |
| | **Relatives Risiko** | 1,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,77; 1,41) | |
| | p-Wert [2] | 0,8377 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,71; 1,59) | |
| | p-Wert | 0,7683 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,06) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 177 | 107 |
| | Responder, n (%) | 42 (23,7) | 34 (31,8) |
| | **Relatives Risiko** | 0,75 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,51; 1,10) | |
| | p-Wert [2] | 0,1666 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,67 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,39; 1,14) | |
| | p-Wert | 0,1389 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,03; 0,19) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 168 | 97 |
| | Responder, n (%) | 51 (30,4) | 27 (27,8) |
| | **Relatives Risiko** | 1,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,74; 1,62) | |
| | p-Wert [2] | 0,7797 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,13 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,65; 1,96) | |
| | p-Wert | 0,6644 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,14; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 171 | 104 |
| | Responder, n (%) | 49 (28,7) | 43 (41,3) |
| | **Relatives Risiko** | 0,69 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,50; 0,96) | |
| | p-Wert [2] | 0,0353 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,57 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,34; 0,95) | |
| | p-Wert | 0,0313 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,13 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,01; 0,24) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 135 | 81 |
| | Responder, n (%) | 31 (23,0) | 23 (28,4) |
| | **Relatives Risiko** | 0,81 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,51; 1,29) | |
| | p-Wert [2] | 0,4182 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,75 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,40; 1,41) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | p-Wert | 0,3728 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,18) | |
| | statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.146) | | | |

Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Ende der Behandlung** | | | |
| | n [1] | 155 | 98 |
| | Responder, n (%) | 41 (26,5) | 24 (24,5) |
| | **Relatives Risiko** | 1,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,70; 1,67) | |
| | p-Wert [2] | 0,7692 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,11 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,62; 1,99) | |
| | p-Wert | 0,7280 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,13; 0,09) | |
| **Follow-Up in Woche 4** | | | |
| | n [1] | 88 | 55 |
| | Responder, n (%) | 20 (22,7) | 17 (30,9) |
| | **Relatives Risiko** | 0,74 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,42; 1,28) | |
| | p-Wert [2] | 0,3278 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,66 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,31; 1,40) | |
| | p-Wert | 0,2786 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,08 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,07; 0,23) | |
| **Follow-Up in Woche 8** | | | |
| | n [1] | 78 | 52 |
| | Responder, n (%) | 23 (29,5) | 13 (25,0) |
| | **Relatives Risiko** | 1,18 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,66; 2,11) | |
| | p-Wert [2] | 0,6899 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,25 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,57; 2,78) | |
| | p-Wert | 0,5758 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,20; 0,11) | |
| **Follow-Up in Woche 12** | | | |
| | n [1] | 82 | 56 |
| | Responder, n (%) | 24 (29,3) | 20 (35,7) |
| | **Relatives Risiko** | 0,82 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,50; 1,33) | |
| | p-Wert [2] | 0,4604 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 0,74 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,36; 1,54) | |
| | p-Wert | 0,4255 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,10; 0,22) | |
| **Follow-Up in Woche 24** | | | |
| | n [1] | 63 | 43 |
| | Responder, n (%) | 18 (28,6) | 12 (27,9) |
| | **Relatives Risiko** | 1,02 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,55; 1,90) | |
| | p-Wert [2] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [3]** | 1,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,44; 2,45) | |
| | p-Wert | 0,9406 | |
| | **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |

| Studie | Ergebnisse für EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Responder (Verschlechterung) (ITT-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (-0,18; 0,17) | |
| statistische Methodik | [1] Die Prozentuierung bezieht sich auf diese Anzahl der Patienten<br>[2] Fisher's Exact Test<br>[3] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.145) | | |

Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28 (Verbesserung)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 118 (24,2) | 75 (30,5) |
| | Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | NBB | NBB |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | NBB | (21,2; NBB) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,73 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,544; 0,972) | |
| | p-Wert [4] | 0,0327 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.150) | | | |

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verbesserung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 58 (25,4) | 41 (33,1) |
| | Median, Zeit bis zur Verbesserung (Monate) [1] | NBB | NBB |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (NBB; NBB) | (18,9; NBB) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 0,72 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,483; 1,079) | |
| | p-Wert [4] | 0,1120 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.148) | | | |

Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28 (Verschlechterung)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 266 (54,6) | 125 (50,8) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 9,7 | 11,4 |

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung (ITT) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,8; 12,9) | (8,2; 15,7) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,15 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,926; 1,421) | |
| | p-Wert [4] | 0,2019 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.149) | | | |

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit Verschlechterung während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 125 (54,8) | 66 (53,2) |
| | Median, Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [1] | 9,7 | 12,0 |
| | 95% Konfidenzintervall [2] | (7,5; 15,2) | (7,6; 18,4) |
| | **Behandlungsunterschied** | | |
| | Hazard Ratio [3] | 1,07 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,792; 1,454) | |
| | p-Wert [4] | 0,6086 | |
| | statistische Methodik | [1] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[2] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[3] Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zu EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[4] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.147) | | |

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigen sich für die mittlere Veränderung zu Baseline bei den Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-OV28, sowie für die Verbesserungen/Verschlechterungen der EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI Symptomskala vereinzelt statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo, mehrheitlich zugunsten von Niraparib.

Für folgende Skalen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Niraparib vor:

- Körperbild (ITT): Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12
- Hormonelle menopausale Symptome (ITT): Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12
- Haarausfall (ITT): Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24
- Haarausfall (ITT-GVD): Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 12
- Haarausfall (ITT-GVD): Veränderung zu Baseline bei Follow-Up in Woche 24
- Abdominal/GI (ITT): Responder (Verschlechterung) bei Follow-Up in Woche 12

Für folgende Skalen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Niraparib vor:

- Periphere Neuropathie (ITT): Veränderung zu Baseline am Ende der Behandlung
- Hormonelle menopausale Symptome (ITT): Veränderung zu Baseline Gesamt
- Abdominal/GI (ITT): Zeit bis zur Verbesserung

*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 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT

##### 4.3.1.3.9.1 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 4-121: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | 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.<br>AEs werden für jede Patientin ab dem Tag der Einwilligung zur Studienteilnahme bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder bis die Patientin die Teilnahme an einer neuen klinischen Studie beginnt oder eine neue Chemotherapie beginnt, gesammelt und im eCRF erfasst.<br>Alle AEs einer Patientin werden unabhängig von dem vermuteten Zusammenhang so lange überwacht, bis das AE abgeklungen ist, abnormale Laborwerte zum Ausgangswert zurückgekehrt sind oder sich normalisiert haben, eine zufriedenstellende Erklärung für die beobachteten Veränderungen vorliegt, die Patientin für die Nachsorge verloren gegangen ist oder die Patientin gestorben ist.<br>Im Dossier dargestellt werden unerwünschte Ereignisse „während der Behandlung mit Studienmedikation“ also beginnend mit dem Start der Studienmedikation bis einen Tag nach letzter Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind (treatment-emergent).<br>Es werden die naiven Raten (mit OR, RR und ARR) ausgewertet und, aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen Niraparib und Placebo, ebenso die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs (die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten). Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven, wobei die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT in Anhang 4-G dargestellt werden.<br>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis SAF (Safety) Population. Die SAF-Population war definiert als Population aller randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.<br>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 20.1 kodiert. |

*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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=484** | **N=244** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 479 (99,0) | 225 (92,2) |
| | **Relatives Risiko** | 1,07 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,03; 1,11) | |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 8,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (2,98; 21,94) | |
| | p-Wert | <0,0001 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,07 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,10; -0,03) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2) | | | |

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 224 (98,2) | 116 (93,5) |
| | **Relatives Risiko** | 1,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,00; 1,10) | |
| | p-Wert [1] | 0,0294 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 3,86 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,14; 13,09) | |
| | p-Wert | 0,0301 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,05 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,09; 0,00) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1) | | | |

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 479 (99,0) | 225 (92,2) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (0,1; 0,2) | (0,3; 0,5) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 2,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,715; 2,383) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.23) | | |

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 224 (98,2) | 116 (93,5) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (0,1; 0,2) | (0,3; 0,5) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 1,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,435; 2,269) | |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.24) | | |

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt für die unerwünschten Ereignisse in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante ($p<0,05$) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib, sowohl für die Raten, als auch für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis.

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse überwiegend vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Gemäß den Anforderungen wurden die unerwünschten Ereignisse nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA), die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm oder insgesamt bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, ausgewertet. Die Ergebnisse der SOCs und PTs für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (HR oder RR) finden sich in den folgenden Tabellen. Zusätzlich sind in diesen Tabellen auch Ergebnisse von Ereignissen dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Die Ergebnisse aller durchgeführten Auswertungen nach SOC und PT sind in Anhang 4-G mittels der unveränderten Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 400 (82,6) | 175 (71,7) | 1,64<br>(1,374; 1,964)<br><0,0001 | 1,15<br>(1,05; 1,26)<br>0,0010 | 1,88<br>(1,30; 2,70)<br>0,0007 | -0,11<br>(-0,18; -0,04) |
| Übelkeit | 279 (57,6) | 69 (28,3) | 2,72<br>(2,086; 3,539)<br><0,0001 | 2,04<br>(1,65; 2,52)<br><0,0001 | 3,45<br>(2,48; 4,81)<br><0,0001 | -0,29<br>(-0,37; -0,22) |
| Verstopfung | 193 (39,9) | 48 (19,7) | 2,34<br>(1,709; 3,218)<br><0,0001 | 2,03<br>(1,54; 2,67)<br><0,0001 | 2,71<br>(1,88; 3,90)<br><0,0001 | -0,20<br>(-0,27; -0,14) |
| Abdominalschmerzen | 109 (22,5) | 79 (32,4) | 0,62<br>(0,461; 0,824)<br>0,0010 | 0,70<br>(0,54; 0,89)<br>0,0053 | 0,61<br>(0,43; 0,86)<br>0,0043 | 0,10<br>(0,03; 0,17) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erbrechen | 113 (23,3) | 30 (12,3) | 2,04<br>(1,364; 3,054)<br>0,0004 | 1,90<br>(1,31; 2,75)<br>0,0004 | 2,17<br>(1,40; 3,36)<br>0,0005 | -0,11<br>(-0,17; -0,05) |
| Abdominale Distension | 35 (7,2) | 31 (12,7) | 0,52<br>(0,323; 0,852)<br>0,0080 | 0,57<br>(0,36; 0,90)<br>0,0196 | 0,54<br>(0,32; 0,89)<br>0,0165 | 0,05<br>(0,01; 0,10) |
| Trockener Mund | 41 (8,5) | 6 (2,5) | 3,51<br>(1,490; 8,270)<br>0,0022 | 3,44<br>(1,48; 8,00)<br>0,0012 | 3,67<br>(1,54; 8,77)<br>0,0034 | -0,06<br>(-0,09; -0,03) |
| Bauchwassersucht | 3 (0,6) | 8 (3,3) | 0,18<br>(0,049; 0,693)<br>0,0049 | 0,19<br>(0,05; 0,71)<br>0,0087 | 0,18<br>(0,05; 0,70)<br>0,0130 | 0,03<br>(0,00; 0,05) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 310 (64,0) | 132 (54,1) | 1,31<br>(1,072; 1,612)<br>0,0085 | 1,18<br>(1,04; 1,35)<br>0,0102 | 1,51<br>(1,11; 2,07)<br>0,0096 | -0,10<br>(-0,18; -0,02) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 380 (78,5) | 61 (25,0) | 5,13<br>(3,906; 6,746)<br><0,0001 | 3,14<br>(2,51; 3,92)<br><0,0001 | 10,96<br>(7,63; 15,74)<br><0,0001 | -0,54<br>(-0,60; -0,47) |
| Anämie | 309 (63,8) | 45 (18,4) | 4,96<br>(3,621; 6,786)<br><0,0001 | 3,46<br>(2,64; 4,54)<br><0,0001 | 7,81<br>(5,38; 11,34)<br><0,0001 | -0,45<br>(-0,52; -0,39) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Thrombozytopenie | 225 (46,5) | 9 (3,7) | 16,60<br>(8,523; 32,335)<br><0,0001 | 12,60<br>(6,59; 24,10)<br><0,0001 | 22,68<br>(11,39; 45,19)<br><0,0001 | -0,43<br>(-0,48; -0,38) |
| Neutropenie | 129 (26,7) | 16 (6,6) | 4,53<br>(2,693; 7,616)<br><0,0001 | 4,06<br>(2,47; 6,68)<br><0,0001 | 5,18<br>(3,00; 8,93)<br><0,0001 | -0,20<br>(-0,25; -0,15) |
| Leukopenie | 57 (11,8) | 13 (5,3) | 2,30<br>(1,257; 4,193)<br>0,0054 | 2,21<br>(1,23; 3,96)<br>0,0050 | 2,37<br>(1,27; 4,42)<br>0,0066 | -0,06<br>(-0,10; -0,02) |
| Lymphopenie | 12 (2,5) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,02<br>(-0,04; -0,01) |
| Untersuchungen | 292 (60,3) | 70 (28,7) | 2,84<br>(2,188; 3,692)<br><0,0001 | 2,10<br>(1,70; 2,60)<br><0,0001 | 3,78<br>(2,71; 5,27)<br><0,0001 | -0,32<br>(-0,39; -0,24) |
| Verminderte Thrombozytenzahl | 133 (27,5) | 3 (1,2) | 26,02<br>(8,287; 81,700)<br><0,0001 | 22,35<br>(7,19; 69,46)<br><0,0001 | 30,44<br>(9,58; 96,71)<br><0,0001 | -0,26<br>(-0,30; -0,22) |
| Verminderte Neutrophilenzahl | 82 (16,9) | 5 (2,0) | 8,84<br>(3,585; 21,814)<br><0,0001 | 8,27<br>(3,40; 20,13)<br><0,0001 | 9,75<br>(3,90; 24,39)<br><0,0001 | -0,15<br>(-0,19; -0,11) |
| Verminderte Leukozytenzahl | 75 (15,5) | 8 (3,3) | 4,94<br>(2,384; 10,247)<br><0,0001 | 4,73<br>(2,32; 9,64)<br><0,0001 | 5,41<br>(2,56; 11,41)<br><0,0001 | -0,12<br>(0,16; -0,08) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erhöhtes Kreatinin im Blut | 55 (11,4) | 10 (4,1) | 2,86<br>(1,460; 5,622)<br>0,0014 | 2,77<br>(1,44; 5,34)<br>0,0009 | 3,00<br>(1,50; 6,00)<br>0,0019 | -0,07<br>(-0,11; -0,03) |
| Erhöhte Aspartataminotransferase | 50 (10,3) | 11 (4,5) | 2,21<br>(1,150; 4,249)<br>0,0146 | 2,29<br>(1,22; 4,32)<br>0,0069 | 2,44<br>(1,25; 4,78)<br>0,0093 | -0,06<br>(-0,10; -0,02) |
| Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut | 44 (9,1) | 7 (2,9) | 3,15<br>(1,419; 7,001)<br>0,0029 | 3,17<br>(1,45; 6,93)<br>0,0018 | 3,39<br>(1,50; 7,63)<br>0,0033 | -0,06<br>(-0,10; -0,03) |
| Gewichtszunahme | 17 (3,5) | 19 (7,8) | 0,42<br>(0,220; 0,816)<br>0,0082 | 0,45<br>(0,24; 0,85)<br>0,0175 | 0,43<br>(0,22; 0,85)<br>0,0143 | 0,04<br>(0,01; 0,08) |
| Verminderte Lymphozytenzahl | 27 (5,6) | 3 (1,2) | 4,32<br>(1,309; 14,246)<br>0,0088 | 4,54<br>(1,39; 14,81)<br>0,0048 | 4,75<br>(1,43; 15,80)<br>0,0112 | -0,04<br>(-0,07; -0,02) |
| Erhöhtes Kohlenhydrat-Antigen 125 | 7 (1,4) | 10 (4,1) | 0,33<br>(0,125; 0,869)<br>0,0184 | 0,35<br>(0,14; 0,92)<br>0,0356 | 0,34<br>(0,13; 0,91)<br>0,0323 | 0,03<br>(0,00; 0,05) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 244 (50,4) | 91 (37,3) | 1,54<br>(1,213; 1,965)<br>0,0004 | 1,35<br>(1,12; 1,63)<br>0,0009 | 1,71<br>(1,25; 2,34)<br>0,0008 | -0,13<br>(-0,21; -0,06) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Kopfschmerzen | 128 (26,4) | 38 (15,6) | 1,82<br>(1,270; 2,621)<br>0,0010 | 1,70<br>(1,22; 2,36)<br>0,0010 | 1,95<br>(1,31; 2,91)<br>0,0011 | -0,11<br>(-0,17; -0,05) |
| Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen | 211 (43,6) | 76 (31,1) | 1,47<br>(1,128; 1,909)<br>0,0040 | 1,40<br>(1,13; 1,73)<br>0,0013 | 1,71<br>(1,23; 2,36)<br>0,0012 | -0,12<br>(-0,20; -0,05) |
| Dyspnoe | 89 (18,4) | 30 (12,3) | 1,57<br>(1,036; 2,374)<br>0,0318 | 1,50<br>(1,02; 2,20)<br>0,0433 | 1,61<br>(1,03; 2,51)<br>0,0370 | -0,06<br>(-0,11; -0,01) |
| Epistaxis | 24 (5,0) | 3 (1,2) | 3,96<br>(1,191; 13,154)<br>0,0153 | 4,03<br>(1,23; 13,26)<br>0,0116 | 4,19<br>(1,25; 14.06)<br>0,0203 | -0,04<br>(-0,06; -0,01) |
| Belastungsdyspnoe | 20 (4,1) | 2 (0,8) | 4,99<br>(1,166; 21,374)<br>0,0161 | 5,04<br>(1,19; 21,39)<br>0,0114 | 5,22<br>(1,21; 22,50)<br>0,0268 | -0,03<br>(-0,05; -0,01) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 177 (36,6) | 60 (24,6) | 1,63<br>(1,218; 2,189)<br>0,0009 | 1,49<br>(1,6; 1,91)<br>0,0011 | 1,77<br>(1,25; 2,50)<br>0,0012 | -0,12<br>(-0,19; -0,05) |
| Verminderter Appetit | 93 (19,2) | 21 (8,6) | 2,39<br>(1,485; 3,830)<br>0,0002 | 2,23<br>(1,43; 3,49)<br>0,0001 | 2,53<br>(1,53; 4,17)<br>0,0003 | -0,11<br>(-0,16; -0,06) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Hypokaliämie | 26 (5,4) | 4 (1,6) | 3,18<br>(1,109; 9,117)<br>0,0230 | 3,28<br>(1,16; 9,28)<br>0,169 | 3,41<br>(1,18; 9,87)<br>0,0240 | -0,04<br>(-0,06; -0,01) |
| Hyponatriämie | 20 (4,1) | 3 (1,2) | 3,39<br>(1,007; 11,409)<br>0,0360 | 3,36<br>(1,01; 11,20)<br>0,0417 | 3,46<br>(1,02; 11,77)<br>0,0466 | -0,03<br>(-0,05; -0,01) |
| Pruritus | 16 (3,3) | 21 (8,6) | 0,34<br>(0,176; 0,650)<br>0,0006 | 0,38<br>(0,20; 0,72)<br>0,0036 | 0,36<br>(0,19; 0,71)<br>0,0030 | 0,05<br>(0,01; 0,09) |
| Photosensitivität | 30 (6,2) | 2 (0,8) | 7,63<br>(1,823; 31,923)<br>0,0010 | 7,56<br>(1,82; 31,38)<br>0,0004 | 8,00<br>(1,89; 33,7<br>0,0047 | -0,05<br>(-0,08; -0,03) |
| Petechien | 28 (5,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,06<br>(-0,08; -0,04) |
| Psychiatrische Störungen | 179 (37,0) | 53 (21,7) | 1,94<br>(1,430; 2,642)<br><0,0001 | 1,70<br>(1,31; 2,22)<br><0,0001 | 2,12<br>(1,48; 3,02)<br><0,0001 | -0,15<br>(-0,22; -0,09) |
| Schlaflosigkeit | 124 (25,6) | 36 (14,8) | 1,89<br>(1,303; 2,738)<br>0,0007 | 1,74<br>(1,24; 2,43)<br>0,0009 | 1,99<br>(1,32; 2,99)<br>0,0010 | -0,11<br>(-0,17; -0,05) |
| Gefäßerkrankungen | 139 (28,7) | 50 (20,5) | 1,50<br>(1,086; 2,074)<br>0,0134 | 1,40<br>(1,05; 1,86)<br>0,0197 | 1,56<br>(1,08; 2,26)<br>0,0173 | -0,08<br>(-0,15; -0,02) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Hypertonie | 84 (17,4) | 18 (7,4) | 2,46<br>(1,477; 4,091)<br>0,0003 | 2,35<br>(1,45; 3,82)<br>0,0002 | 2,64<br>(1,54; 4,50)<br>0,0004 | -0,10<br>(-0,15; -0,05) |
| Prellung | 24 (5,0) | 3 (1,2) | 3,97<br>(1,196; 13,204)<br>0,0149 | 4,03<br>(1,23; 13,26)<br>0,0116 | 4,19<br>(1,25; 14,06)<br>0,0203 | -0,04<br>(-0,06; -0,01) |
| Herzerkrankungen | 78 (16,1) | 14 (5,7) | 2.94<br>(1,665; 5,198)<br><0,0001 | 2,81<br>(1,62; 4,86)<br><0,0001 | 3,16<br>(1,75; 5,70)<br>0,0001 | -0,10<br>(-0,15; -0,06) |
| Herzklopfen | 39 (8,1) | 5 (2,0) | 4,12<br>(1,625; 10,463)<br>0,0012 | 3,93<br>(1,57; 9,85)<br>0,0008 | 4,19<br>(1,63; 10,77)<br>0,0029 | -0,06<br>(-0,09; -0,03) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.3, 3.37) | | | | | | |

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignis nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=**<br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2]**<br>**p-Wert [3]** | **RR (95% KI)**<br>**p-Wert [4]** | **OR (95% KI)**<br>**p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 182 (79,8) | 86 (69,4) | 1,63<br>(1,259; 2,108)<br>0,0002 | 1,15<br>(1,01; 1,32)<br>0,0359 | 1,75 (1,06; 2,88)<br>0,0287 | -0,10<br>(-0,20; -0,01) |
| Übelkeit | 128 (56,1) | 29 (23,4) | 3,25<br>(2,168; 4,863)<br><0,0001 | 2,40<br>(1,71; 3,37)<br><0,0001 | 4,19 (2,57; 6,85)<br><0,0001 | -0,33<br>(-0,43; -0,23) |
| Verstopfung | 83 (36,4) | 22 (17,7) | 2,38<br>(1,485; 3,806)<br>0,0002 | 2,05<br>(1,35; 3,11)<br>0,0002 | 2,65 (1,56; 4,53)<br>0,0003 | -0,19<br>(-0,28; -0,09) |
| Abdominalschmerzen | 48 (21,1) | 44 (35,5) | 0,53<br>(0,348; 0,793)<br>0,0018 | 0,59<br>(0,42; 0,84)<br>0,0050 | 0,48 (0,30, 0,79)<br>0,0035 | 0,14<br>(0,04; 0,24) |
| Erbrechen | 48 (21,1) | 13 (10,5) | 2,14<br>(1,156; 3,944)<br>0,0132 | 2,01<br>(1,13; 3,56)<br>0,0123 | 2,28 (1,18; 4,39)<br>0,0141 | -0,11<br>(-0,18; -0,03) |
| Trockener Mund | 22 (9,6) | 4 (3,2) | 3,06<br>(1,055; 8,893)<br>0,0302 | 2,99<br>(1,05; 8,49)<br>0,0320 | 3,20 (1,08; 9,52)<br>0,0361 | -0,06<br>(-0,11; -0,01) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 159 (69,7) | 32 (25,8) | 3,77<br>(2,571; 5,527)<br><0,0001 | 2,70<br>(1,98; 3,69)<br><0,0001 | 6,62 (4,05; 10,83)<br><0,0001 | -0,44<br>(-0,54; -0,34) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignis nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=**<br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2]**<br>**p-Wert [3]** | **RR (95% KI)**<br>**p-Wert [4]** | **OR (95% KI)**<br>**p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Anämie | 120 (52,6) | 27 (21,8) | 2,97 (1,954; 4,515)<br><0,0001 | 2,42 (1,69; 3,45)<br><0,0001 | 3,99 (2,42; 6,58)<br><0,0001 | -0,31 (-0,41; -0,21) |
| Thrombozytopenie | 81 (35,5) | 4 (3,2) | 13,32 (4,878; 36,355)<br><0,0001 | 11,01 (4,13; 29,34)<br><0,0001 | 16,53 (5,89; 46,42)<br><0,0001 | -0,32 (-0,39; -0,25) |
| Neutropenie | 52 (22,8) | 7 (5,6) | 4,40 (1,999: 9,695)<br><0,0001 | 4,04 (1,89; 8,62)<br><0,0001 | 4,94 (2,17, 11,25)<br>0,0001 | -0,17 (-0,24; -0,10) |
| Leukopenie | 22 (9,6) | 4 (3,2) | 3,05 (1,051; 8,856)<br>0,0308 | 2,99 (1,05; 8,49)<br>0,0320 | 3,20 (1,08; 9,52)<br>0,0361 | -0,06 (-0,11; -0,01) |
| Untersuchungen | 123 (53,9) | 41 (33,1) | 2,07 (1,452; 2,950)<br><0,0001 | 1,63 (1,24; 2,15)<br>0,0002 | 2,37 (1,50; 3,74)<br>0,0002 | -0,21 (-0,31; -0,10) |
| Verminderte Thrombozytenzahl | 55 (24,1) | 1 (0,8) | 33,85 (4,690; 244,299)<br><0,0001 | 29,91 (4,19; 213,54)<br><0,0001 | 39,10 (5,34; 286,40)<br>0,0003 | -0,23 (-0,29; -0,18) |
| Verminderte Leukozytenzahl | 31 (13,6) | 4 (3,2) | 4,37 (1,540; 12,369)<br>0,0024 | 4,21 (1,52; 11,67)<br>0,0013 | 4,72 (1,63; 13,70)<br>0,0043 | -0,10 (-0,16; -0,05) |
| Verminderte Neutrophilenzahl | 30 (13,2) | 2 (1,6) | 8,61 (2,058; 36,044)<br>0,0004 | 8,16 (1,98; 33,57)<br>0,0001 | 9,24 (2,17; 39,36)<br>0,0026 | -0,12 (-0,16; -0,07) |
| Gewichtszunahme | 4 (1,8) | 13 (10,5) | 0,16 (0,053; 0,496)<br>0,0003 | 0,17 (0,06; 0,50)<br>0,0005 | 0,15 (0,05; 0,48)<br>0,0013 | 0,09 (0,03; 0,14) |
| Verminderte Lymphozytenzahl | 12 (5,3) | 1 (0,8) | 5,98 (0,776; 46,086)<br>0,0508 | 6,53 (0,86; 49,60)<br>0,0382 | 6,83 (0,88; 53,19)<br>0,0664 | -0,04 (-0,08; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignis nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=**<br><br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=**<br><br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2]**<br>**p-Wert [3]** | **RR (95% KI)**<br>**p-Wert [4]** | **OR (95% KI)**<br>**p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Muskelkrämpfe | 6 (2,6) | 8 (6,5) | 0,35 (0,122; 1,023)<br>0,0450 | 0,41 (0,14; 1,15)<br>0,0918 | 0,39 (0,13; 1,16)<br>0,0897 | 0,04 (-0,01; 0,09) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 108 (47,4) | 46 (37,1) | 1,42 (1,002; 2,000)<br>0,0486 | 1,28 (0,98; 1,67)<br>0,0722 | 1.53 (0,98; 2,39)<br>0,0642 | -0,10 (-0,21; 0,00) |
| Oropharyngeale Schmerzen | 9 (3,9) | 11 (8,9) | 0,40 (0,167; 0,978)<br>0,0379 | 0,44 (0,19; 1,04)<br>0,0887 | 0,42 (0,17; 1,05)<br>0,0632 | 0,05 (-0,01; 0,11) |
| Belastungsdyspnoe | 11 (4,8) | 0 | NBB<br>(NBB; NBB)<br>NBB | NBB<br>(NBB; NBB)<br>NBB | NBB<br>(NBB; NBB)<br>NBB | -0,05 (-0,08; -0,02) |
| Pruritus | 5 (2,2) | 17 (13,7) | 0,13 (0,047; 0,347)<br><0,0001 | 0;16 (0,06; 0,42)<br><0,0001 | 0,14 (0,05; 0,39)<br>0,0002 | 0,12 (0,05; 0,18) |
| Psychiatrische Störungen | 76 (33,3) | 28 (22,6) | 1,59 (1,028; 2,452)<br>0,0357 | 1,48 (1,02; 2,15)<br>0,0379 | 1,71 (1,04; 2,83)<br>0,0357 | -0,11 (-0,20; -0,01) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 72 (31,6) | 28 (22,6) | 1,55 (0,998; 2,392)<br>0,0497 | 1,40 (0,96; 2,04)<br>0,0836 | 1,58 (0,95; 2,62)<br>0,0750 | -0,09 (-0,19; 0,01) |
| Verminderter Appetit | 41 (18,0) | 12 (9,7) | 1,99 (1,046; 3,788)<br>0,0326 | 1,86 (1,01; 3,40)<br>0,0425 | 2,05 (1,03; 4,06)<br>0,0404 | -0,08 (-0,16; -0,01) |
| Hypertonie | 43 (18,9) | 12 (9,7) | 2,02 (1,066; 3,839)<br>0,0278 | 1,95 (1,07; 3,56)<br>0,0307 | 2,17 (1,10; 4,29)<br>0,0259 | -0,09 (-0,16; -0,02) |
| Prellung | 12 (5,3) | 1 (0,8) | 6,71 (0,873; 51,662)<br>0,0342 | 6,53 (0,86; 49,60)<br>0,0382 | 6,83 (0,88; 53,19)<br>0,0664 | -0,04 (-0,08; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschten Ereignis nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=**<br><br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=**<br><br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2]**<br>**p-Wert [3]** | **RR (95% KI)**<br>**p-Wert [4]** | **OR (95% KI)**<br>**p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Herzerkrankungen | 33 (14,5) | 5 (4,0) | 3,80 (1,482; 9,726)<br>0,0028 | 3,59 (1,44; 8,96)<br>0,0020 | 4,03 (1,53; 10,60)<br>0,0048 | -0,10 (-0,16; -0,05) |
| Herzklopfen | 14 (6,1) | 1 (0,8) | 7,94 (1,044; 60,388)<br>0,0173 | 7,61 (1,01; 57,22)<br>0,0236 | 8,05 (1,05; 61,94)<br>0,0452 | -0,05 (-0,09; -0,02) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.4, 3.38) | | | | | | |

Auch auf SOC und PT zeigen für unerwünschte Ereignisse in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse überwiegend vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.9.2 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 – RCT

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

Tabelle 4-129: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Die Definition von unerwünschten Ereignissen (UE) mit CTCAE Grad ≥3 unterschied sich von UEs nur hinsichtlich der Einstufung des Schweregrads.<br>Der Schwergrad der Toxizität der UEs wird nach dem NCI CTCAE v4.03 eingestuft.<br>Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.8.1. |

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

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

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=484** | **N=244** |
| | Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3 während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 343 (70,9) | 50 (20,5) |
| | **Relatives Risiko** | 3,46 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (2,68; 4,46) | |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 9,44 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (6,54; 13,63) | |
| | p-Wert | <0,0001 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,50 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,57; -0,44) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2) | | | |

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3 während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 139 (61,0) | 23 (18,5) |
| | **Relatives Risiko** | 3,29 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (2,24; 4,82) | |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 6,86 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (4,06; 11,60) | |
| | p-Wert | <0,0001 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,42 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,52; -0,33) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1) | | | |

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 343 (70,9) | 50 (20,5) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | 1,9 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (1,0; 2,3) | (24,0; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 5,75 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (4,264; 7,741) | |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3 während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2, 3.55) | | |

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 139 (61,0) | 23 (18,5) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | 3,0 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (2,4; 4,5) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 4,70 | |
| 95% Konfidenzintervall | (3,021; 7,317) | |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3 während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.56) | | |

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Gemäß den Anforderungen wurden die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA), die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder insgesamt bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, ausgewertet. Die Ergebnisse der SOCs und PTs für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (HR oder RR) finden sich in den folgenden Tabellen. Zusätzlich sind in diesen Tabellen auch Ergebnisse von Ereignissen dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Die Ergebnisse aller durchgeführten Auswertungen nach SOC und PT sind in Anhang 4-G mittels der unveränderten Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 256 (52,9) | 6 (2,5) | 30,67<br>(13,649; 68,937)<br><0,0001 | 21,51<br>(9,72; 47,62)<br><0,0001 | 44,54<br>(19,43; 102,10)<br><0,0001 | -0,50<br>(-0,55; -0,46) |
| Anämie | 151 (31,2) | 4 (1,6) | 23,47<br>(8,695; 63,353)<br><0,0001 | 19,03<br>(7,14; 50,75)<br><0,0001 | 27,21<br>(9,94; 74,45)<br><0,0001 | -0,30<br>(-0,34; -0,25) |
| Thrombozytopenie | 140 (28,9) | 1 (0,4) | 82,91<br>(11,609; 592,201)<br><0,0001 | 70,58<br>(9,93; 501,52)<br><0;0001 | 98,90<br>(13,74; 711,84)<br><0,0001 | -0;29<br>(-0,33; -0,24) |
| Neutropenie | 62 (12,8) | 3 (1,2) | 11,13<br>(3,495; 35,470)<br><0,0001 | 10,42<br>(3,30; 32,85)<br><0,0001 | 11,80<br>(3,67; 38,00)<br><0,0001 | -0,12<br>(-0,15; -0,08) |

| **Studie** | **Ergebnisse für unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Leukopenie | 10 (2,1) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,02<br>(-0,03; -0,01) |
| Untersuchungen | 99 (20,5) | 9 (3,7) | 6,11<br>(3,089; 12,096)<br><0,0001 | 5,55<br>(2,85; 10,78)<br><0,0001 | 6,71<br>(3,33; 13,54)<br><0,0001 | -0,17<br>(-0,21; -0,12) |
| Verminderte Thrombozytenzahl | 63 (13,0) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,13<br>(-0,16; -0,10) |
| Verminderte Neutrophilenzahl | 38 (7,9) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,08<br>(-0,10; -0,05) |
| Verminderte Leukozytenzahl | 13 (2,7) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,03<br>(-0,04; -0,01) |
| Gefäßerkrankungen | 34 (7,0) | 5 (2,0) | 3,48<br>(1,360; 8,893)<br>0,0055 | 3,43<br>(1,36; 8,65)<br>0,0046 | 3,61<br>(1,39; 9,36)<br>0,0082 | -0,05<br>(-0,08; -0,02) |
| Hypertonie | 30 (6,2) | 4 (1,6) | 3,77<br>(1,329; 10,708)<br>0,0073 | 3,78<br>(1,35; 10,61)<br>0,0048 | 3,96<br>(1,38; 11,39)<br>0,0105 | -0,05<br>(-0,07; -0,02) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 23 (4,8) | 4 (1,6) | 2,86<br>(0,987; 8,264)<br>0,0429 | 2,90<br>(1,01; 8,29)<br>0,0379 | 2,99<br>(1,02; 8,75)<br>0,0452 | -0,03<br>(-0,06; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 21 (4,3) | 2 (0,8) | 5,13<br>(1,201; 21,871)<br>0,0138 | 5,29<br>(1,25; 22,39)<br>0,0116 | 5,49<br>(1,28; 23;60)<br>0,0222 | -0,04<br>(-0,06; -0,01) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.5, 3.66) | | | | | | |

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>***SOC***<br>**PT** | **Niraparib N=228 [1]**<br>**n (%)** | **Placebo N=124 [1]**<br>**n (%)** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 95 (41,7) | 2 (1,6) | 33,43<br>(8,242; 135,594)<br><0,0001 | 25,83<br>(6,48; 103,02)<br><0,0001 | 43,57<br>(10,51; 180,59)<br><0,0001 | -0,40<br>(-0,47; -0,33) |
| Anämie | 61 (26,8) | 2 (1,6) | 19,79<br>(4,837; 80,933)<br><0,0001 | 16,59<br>(4,13; 66,69)<br><0,0001 | 22,28<br>(5,34; 92,89)<br><0,0001 | -0,25<br>(-0,31; -0,19) |
| Thrombozytopenie | 39 (17,1) | 1 (0,8) | 23,21<br>(3,189; 168,947)<br><0,0001 | 21,21<br>(2,95; 152,53)<br><0,0001 | 25,38<br>(3,44; 187,14)<br>0,0015 | -0,16<br>(-0,21; -0,11) |
| Neutropenie | 17 (7,5) | 1 (0,8) | 9,60<br>(1,278; 72,149)<br>0,0070 | 9,25<br>(1,25; 68,65)<br>0,0048 | 9,91<br>(1,30; 75,38)<br>0,0267 | -0,07<br>(-0,10; -0,03) |
| Untersuchungen | 35 (15,4) | 8 (6,5) | 2,50<br>(1,159; 5,395)<br>0,0158 | 2,38<br>(1,14; 4,97)<br>0,0165 | 2,63<br>(1,18; 5,86)<br>0,0181 | -0,09<br>(-0,15; -0,03) |
| Verminderte Thrombozytenzahl | 19 (8,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,08<br>(-0,12; -0,05) |
| Verminderte Neutrophilenzahl | 13 (5,7) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,06<br>(-0,09; -0,03) |

| **Studie** | **Ergebnisse für unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>***SOC***<br>**PT** | **Niraparib N=228 [1]**<br>**n (%)** | **Placebo N=124 [1]**<br>**n (%)** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Gefäßerkrankungen | 17 (7,5) | 3 (2,4) | 3,21<br>(0,940; 10,949)<br>0,0490 | 3,08<br>(0,92; 10,31)<br>0,0560 | 3,25<br>(0,93; 11,31)<br>0,0641 | -0,05<br>(-0,09; -0,01) |
| Hypertonie | 15 (6,6) | 2 (1,6) | 4,23<br>(0,966; 18,491)<br>0,0371 | 4,08<br>(0,95; 17,55)<br>0,0393 | 4,30<br>(0,97; 19,10)<br>0,0555 | -0,05<br>(-0,09; -0,01) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥3 während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.6, 3.67) | | | | | | |

Auch auf SOC und PT zeigen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse überwiegend vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.9.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:<br>• lebensbedrohlich war,<br>• in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte,<br>• einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte,<br>• eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte,<br>• 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.<br>Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.8.1. |

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

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

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=484** | **N=244** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 163 (33,7) | 35 (14,3) |
| | **Relatives Risiko** | 2,35 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,69; 3,27) | |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 3,03 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (2,02; 4,54) | |
| | p-Wert | <0,0001 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,19 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,25; -0,13) | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2) | | | |

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (SAF-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 58 (25,4) | 20 (16,1) |
| | **Relatives Risiko** | 1,58 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,00; 2,50) | |
| | p-Wert [1] | 0,0452 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 1,77 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,01; 3,12) | |
| | p-Wert | 0,0463 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,09 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,18; -0,01) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1) | | | |

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 163 (33,7) | 35 (14,3) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (26,8; NBB) | (NBB, NBB) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 2,62 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,821; 3,783) | |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2, 3.125) | | |

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (nicht tödlich) (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) [1] | 58 (25,4) | 20 (16,1) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (26,8; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 1,68 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,012; 2,802) | |
| p-Wert [5] | 0,0428 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.126) | | |

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Gemäß den Anforderungen wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA), die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder insgesamt bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, ausgewertet. Die Ergebnisse der SOCs und PTs für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (HR oder RR) finden sich in den folgenden Tabellen. Zusätzlich sind in diesen Tabellen auch Ergebnisse von Ereignissen dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Die Ergebnisse aller durchgeführten Auswertungen nach SOC und PT sind in Anhang 4-G mittels der unveränderten Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignis (nicht tödliche) nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 88 (18,2) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,18 (-0,22; -0,15) |
| Thrombozytopenie | 60 (12,4) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,12 (-0,15; -0,09) |
| Anämie | 28 (5,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,06 (-0,08; -0,04) |
| Untersuchungen | 23 (4,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,05 (-0,07; -0,03) |
| Verminderte Thrombozytenzahl | 20 (4,1) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,04 (-0,06; -0,02) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignis (nicht tödliche) nach SOC und PT (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) | 5 (1,0) | 7 (2,9) | 0,29<br>(0,090; 0,905)<br>0,0233 | 0,36<br>(0,12; 1,12)<br>0,1179 | 0,35<br>(0,11; 1,13)<br>0,784 | 0,02<br>(0,00; 0,04) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.7, 3.135) | | | | | | |

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 28 (12,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,12<br>(-0,17; -0,08) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) p-Wert [5]** | **ARR (95% KI)** |
| Anämie | 16 (7,0) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,07<br>(-0,10; -0,04) |
| Thrombozytopenie | 11 (4,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,05<br>(-0,08; -0,02) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.8, 3.136) | | | | | | |

Für Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) zeigt sich ein signifikanter (p<0,05) Vorteil für Niraparib im Vergleich zu Placebo.

Auch auf SOC und PT zeigen sich für schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich), die nur unter Niraparib aufgetreten sind, in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib.

Die Kaplan-Meier Kurven aller SOC und PTs, sofern diese berechenbar sind, finden sich in Anhang 4-G.

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) - Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

*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.

#### 4.3.1.3.9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

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

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (tödlich)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (tödlich) unterschied sich von SUEs (nicht tödlich) nur hinsichtlich des Kriteriums das zur Einstufung als tödlich führt. Ein SUE (tödlich) ist ein SUE, das dosisunabhängig:<br>• Zum Tod führte<br>Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.8.1. |

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

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

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=484** | **N=244** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 2 (0,4) | 1 (0,4) |
| | **Relatives Risiko** | 1,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,09; 11,06) | |
| | p-Wert [1] | >0,9999 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 1,01 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (0,09; 11,17) | |
| | p-Wert | 0,9946 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | 0,00 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,01; 0,01) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2) | | | |

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (SAF-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%) | 0 | 1 (0,8) |
| | **Relatives Risiko** | NBB | |
| | 95% Konfidenzintervall | (NBB; NBB) | |
| | p-Wert [1] | NBB | |
| | **Odds Ratio [2]** | NBB | |
| | 95% Konfidenzintervall | (NBB; NBB) | |
| | p-Wert | NBB | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | 0,01 |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,01; 0,02) |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1) | | |

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegendem unerwünschtes Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) [1] | 2 (0,4) | 1 (0,4) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 0,96 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,087; 10,651) | |
| p-Wert [5] | 0,9755 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2, 3.106) | | |

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) [1] | 0 | 1 (0,8) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | NBB | |
| 95% Konfidenzintervall | (NBB; NBB) | |
| p-Wert [5] | NBB | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.107) | | |

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Folgende 2 tödlichen SUEs traten unter Niraparib auf:

- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  PT: Darmperforation (Original Text: bowel perforation)
- SOC: Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen
  PT: Pleuraerguss (Original Text: recurrent pleural effusion)

Folgendes tödliche SUE trat unter Placebo auf:

- SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
  PT: Beabsichtigte Überdosis (Original Text: intentional overdose of opioids)

Auf Grund dieser geringen Ereigniszahlen, müssen die tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) dargestellt werden.

*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.

#### 4.3.1.3.9.5 Studienabbruch wegen unerwünschter 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 4-151: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Studienabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.<br>Studienabbrüche wegen UEs waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.<br>Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.8.1. |

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

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

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=484** | **N=244** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%) | 59 (12,2) | 7 (2,9) |
| | **Relatives Risiko** | 4,25 | |
| | 95% Konfidenzintervall | 1,97; 9,16) | |
| | p-Wert [1] | <0,0001 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 4,70 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (2,11; 10,45) | |
| | p-Wert | 0,0001 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,09 | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,13; -0,06) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2) | | | |

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| | Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%) | 31 (13,6) | 3 (2,4) |
| | **Relatives Risiko** | 5,62 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,75; 18,01) | |
| | p-Wert [1] | 0,0005 | |
| | **Odds Ratio [2]** | 6,35 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (1,90; 21,21) | |
| | p-Wert | 0,0027 | |
| | **Absolute Risikoreduktion (%)** | -0,11 | |
| | 95% Konfidenzintervall | (-0,16; -0,06) | |
| | statistische Methodik | [1] Fisher's Exact Test<br>[2] Logistische Regression ohne Kovariablen | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1) | | | |

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) [1] | 59 (12,2) | 7 (2,9) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 4,26 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,943; 9,321) | |
| p-Wert [5] | <0,0001 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2, 3.43) | | |

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) [1] | 31 (13,6) | 3 (2,4) |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [2] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [3] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Behandlungsunterschied** | | |
| Hazard Ratio [4] | 5,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,772; 18,970) | |
| p-Wert [5] | 0,0010 | |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[3] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation<br>[4] Cox Proportional Hazards Model<br>[5] Log-Rank Test | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.44) | | |

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib, sowohl für die Raten als auch für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis.

Gemäß den Anforderungen wurden die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisse der SOCs und PTs finden sich in den folgenden Tabellen. Die Ergebnisse aller durchgeführten Auswertungen nach SOC und PT sind in Anhang 4-G mittels der unveränderten Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=484** | **Placebo N=244** |
| **SOC**<br>**PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** |
| Patientinnen mit Studienabbruch wegen UE (Gesamt) | 59 (12,2) | 7 (2,9) |
| Störungen des Blut- und Lymphsystems | 28 (5,8) | 0 |
| Anämie | 10 (2,1) | 0 |
| Neutropenie | 6 (1,2) | 0 |
| Thrombozytopenie | 19 (3,9) | 0 |
| Leukopenie | 1 (0,2) | 0 |
| Herzerkrankungen | 1 (0,2) | 0 |
| Herzklopfen | 1 (0,2) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 9 (1,9) | 1 (0,4) |
| Bauchschmerzen | 2 (0,4) | 0 |
| Aszites | 0 | 1 (0,4) |
| Gastrointestinale Schmerzen | 1 (0,2) | 0 |
| Übelkeit | 6 (1,2) | 0 |
| Dünndarmverschluss | 2 (0,4) | 0 |
| Diarrhö | 1 (0,2) | 0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=484** | **Placebo N=244** |
| **SOC**<br>**PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 8 (1,7) | 1 (0,4) |
| Müdigkeit | 4 (0,8) | 0 |
| Asthenien | 3 (0,6) | 1 (0,4) |
| Gefühl der Abnormalität | 1 (0,2) | 0 |
| Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit | 1 (0,2) | 0 |
| Schleimhautentzündung | 0 | 1 (0,4) |
| Untersuchungen | 10 (2,1) | 0 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 3 (0,6) | 0 |
| Blutkreatinin erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 3 (0,6) | 0 |
| Gewicht erniedrigt | 1 (0,2) | 0 |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 1 (0,2) | 0 |
| Leukozyten | 1 (0,2) | 0 |
| Infektionen und Befall | 3 (0,6) | 1 (0,4) |
| Zellulitis | 1 (0,2) | 0 |
| Nasopharyngitis | 1 (0,2) | 0 |
| Lungenentzündung | 1 (0,2) | 0 |
| Infektion des Respirationstraktes | 1 (0,2) | 0 |
| Infektion der Harnwege | 0 | 1 (0,4) |
| Störungen des Nervensystems | 5 (1,0) | 0 |
| Schwindelgefühl | 3 (0,6) | 0 |
| Kopfschmerzen | 2 (0,4) | 0 |
| Parästhesie | 1 (0,2) | 0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=484** | **Placebo N=244** |
| **SOC**<br>**PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** |
| Periphere sensorische Neuropathie | 1 (0,2) | 0 |
| Psychiatrische Störungen | 3 (0,6) | 0 |
| Schlaflosigkeit | 2 (0,4) | 0 |
| Angst | 1 (0,2) | 0 |
| Depression | 1 (0,2) | 0 |
| Halluzinationen | 1 (0,2) | 0 |
| Störungen des Ohrs und des Labyrinths | 2 (0,4) | 0 |
| Tinnitus | 1 (0,2) | 0 |
| Vertigo | 1 (0,2) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (0,4) | 0 |
| Verminderter Appetit | 2 (0,4) | 0 |
| Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust | 1 (0,2) | 0 |
| Empfindlichkeit der Brust | 1 (0,2) | 0 |
| Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen | 2 (0,4) | 0 |
| Husten | 1 (0,2) | 0 |
| Dyspnoe | 1 (0,2) | 0 |
| Pneumonitis | 1 (0,2) | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes | 1 (0,2) | 0 |
| Ausschlag | 1 (0,2) | 0 |
| Vaskuläre Störungen | 1 (0,2) | 0 |
| Hitzewallungen | 1 (0,2) | 0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=484**<br><br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=244**<br><br>**n (%) [1]** |
| Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) | 1 (0,2) | 3 (1,2) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 1 (0,2) | 1 (0,4) |
| Metastasen an der Brust | 0 | 2 (0,8) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 | 1 (0,4) |
| Schmerzen in der Extremität | 0 | 1 (0,4) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit einem Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Studienmedikation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.11) | | |

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**SOC**<br>**PT** | **Niraparib**<br>**N=228**<br><br>**n (%) [1]** | **Placebo**<br>**N=124**<br><br>**n (%) [1]** |
| Patientinnen mit Studienabbruch wegen UE (Gesamt) | 31 (13,6) | 3 (2,4) |
| Störungen des Blut- und Lymphsystems | 11 (4,8) | 0 |
| Anämie | 5 (2,2) | 0 |
| Neutropenie | 1 (0,4) | 0 |
| Thrombozytopenie | 6 (2,6) | 0 |
| Herzerkrankungen | 1 (0,4) | 0 |
| Herzklopfen | 1 (0,4) | 0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=228** | **Placebo N=124** |
| **SOC**<br>**PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 7 (3,1) | 1 (0,8) |
| Bauchschmerzen | 1 (0,4) | 0 |
| Aszites | 0 | 1 (0,8) |
| Gastrointestinale Schmerzen | 1 (0,4) | 0 |
| Übelkeit | 5 (2,2) | 0 |
| Dünndarmverschluss | 1 (0,4) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (2,6) | 0 |
| Müdigkeit | 3 (1,3) | 0 |
| Asthenien | 2 (0,9) | 0 |
| Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit | 1 (0,4) | 0 |
| Untersuchungen | 5 (2,2) | 0 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 2 (0,9) | 0 |
| Blutkreatinin erhöht | 1 (0,4) | 0 |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 |
| Gewicht erniedrigt | 1 (0,4) | 0 |
| Infektionen und Befall | 3 (1,3) | 1 (0,8) |
| Zellulitis | 1 (0,4) | 0 |
| Nasopharyngitis | 1 (0,4) | 0 |
| Lungenentzündung | 1 (0,4) | 0 |
| Infektion des Respirationstraktes | 1 (0,4) | 0 |
| Infektion der Harnwege | 0 | 1 (0,8) |
| Störungen des Nervensystems | 3 (1,3) | 0 |
| Schwindelgefühl | 1 (0,4) | 0 |

| **Studie** | **Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=228** | **Placebo N=124** |
| **SOC**<br>**PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** |
| Kopfschmerzen | 1 (0,4) | 0 |
| Parästhesie | 1 (0,4) | 0 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 1 (0,4) | 0 |
| Psychiatrische Störungen | 1 (0,4) | 0 |
| Depression | 1 (0,4) | 0 |
| Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust | 1 (0,4) | 0 |
| Empfindlichkeit der Brust | 1 (0,4) | 0 |
| Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen | 1 (0,4) | 0 |
| Husten | 1 (0,4) | 0 |
| Dyspnoe | 1 (0,4) | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes | 1 (0,4) | 0 |
| Ausschlag | 1 (0,4) | 0 |
| Vaskuläre Störungen | 1 (0,4) | 0 |
| Hitzewallungen | 1 (0,4) | 0 |
| Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) | 0 | 1 (0,8) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 0 | 1 (0,8) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit einem Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Studienmedikation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.12) | | |

*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.

#### 4.3.1.3.9.6 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 4-159: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>PR-30-5017-C (PRIMA)</td><td>Die Definition von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) und anderer UEs von Interesse, die im Folgenden unter UESI zusammengefasst sind, unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse.<br>Die nachfolgenden 11 UESI-Gruppen wurden basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil von Niraparib und anderen Substanzen derselben Wirkstoffklasse ausgewählt im Studienprotokoll vorab definiert:
<table>
<tr><td>Anämie-Ereignisse</td><td>Hämatopoetisch Erythropenie SMQ (Breit)</td></tr>
<tr><td>Thrombozytopenie-Ereignisse</td><td>Hämatopoetisch Thrombozytopenie SMQ (Broad</td></tr>
<tr><td>Leukopenie-Ereignisse</td><td>Hämatopoetisch Leukopenie SMQ (Broad))</td></tr>
<tr><td>Neutropenie-Ereignisse</td><td>Ausgewählte Preferred Terms (PTs) aus Hämatopoetisch Leukopenie SMQ (Breit), die in Verbindung mit Neutropenie stehen</td></tr>
<tr><td>Hypertonie-Ereignisse</td><td>Hypertonie SMQ</td></tr>
<tr><td>Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML</td><td>Bösartige Tumore SMQ (außer MDS/AML)</td></tr>
<tr><td>Pneumonitis-Ereignisse</td><td>Entzündliche und immunologische Erkrankungen der unteren Atemwege (HLT)</td></tr>
<tr><td>Thromboembolische Ereignisse</td><td>Embolische und thrombotische Ereignisse SMQ</td></tr>
<tr><td>Panzytopenie-Ereignisse</td><td>Hämatopoetisch Zytopenien SMQ (Breit))</td></tr>
<tr><td>Embryo-Fötus-Toxizität</td><td>Schwangerschaft und Neugeborenen-Themen SMQ</td></tr>
<tr><td>MDS/AML-Ereignisse</td><td>MedDRA PTs assoziiert mit MDS/AML</td></tr>
</table>
Die komplette Liste der für das jeweilige UESI eingeschlossenen PTs findet sich in einem separaten Dokument als Teil des Statistischen Analyseplans ([65]Tesaro, 2019).<br>In den Tabellen werden jeweils die UESI-Gruppen, wie auch die zugehörigen PTs, getrennt für die folgenden 4 Kategorien von UESIs, dargestellt:<br>• UESIs</td></tr>
</table>

- UESIs mit CTCAE Grad 1,2
- UESIs mit CTCAE Grad ≥3
- Schwerwiegende UESIs (SUESIs)

Die Berechnungen für die Zeit bis zum ersten Ereignis wurden nur für die a-priori definierten UESI-Gruppen durchgeführt und mit der deskriptiven Auswertung auf PT Ebene ergänzt.

Der Schwergrad der Toxizität der UEs wird nach dem NCI CTCAE v4.03 eingestuft.

Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.8.1.

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

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

Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*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 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 428 (88,4) | 79 (32,4) | 5,59 (4,370; 7,159)<br><0,0001 | 2,73 (2,27; 3,28)<br><0,0001 | 15,96 (10,84; 23,50)<br><0,0001 | -0,56 (-0,63; -0,50) |
| Anämie-Ereignisse | 313 (64,7) | 45 (18,4) | 5,07 (3,702; 6,937)<br><0,0001 | 3,51 (2,67; 4,60)<br><0,0001 | 8,09 (5,57; 11,76)<br><0,0001 | -0,46 (-0,53; -0,40) |
| Anämie | 309 (63,8) | 45 (18,4) | NB | 3,46 (2,64; 4,54)<br><0,0001 | 7,81 (5,38; 11,34)<br><0,0001 | -0,45 (-0,52; -0,39) |
| Hämoglobin erniedrigt | 5 (1,0) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Erythrozytenzahl erniedrigt | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Hämatokrit erniedrigt | 2 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Makrozytäre Anämie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 323 (66,7) | 12 (4,9) | 21,93 (12,310; 39,056)<br><0,0001 | 13,57 (7,79; 23,64)<br><0,0001 | 38,79 (21,07; 71,40)<br><0,0001 | -0,62 (-0,67; -0,57) |
| Thrombozytopenie | 225 (46,5) | 9 (3,7) | NB | 12,60 (6,59; 24,10)<br><0,0001 | 22,68 (11,39; 45,19)<br><0,0001 | -0,43 (-0,48; -0,38) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 133 (27,5) | 3 (1,2) | NB | 22,35 (7,19; 69,46)<br><0,0001 | 30,44 (9,58; 96,71)<br><0,0001 | -0,26 (-0,30; -0,22) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Leukopenie-Ereignisse | 243 (50,2) | 32 (13,1) | 4,76 (3,289; 6,883)<br><0,0001 | 3,83 (2,74; 5,35)<br><0,0001 | 6,68 (4,42; 10,09)<br><0,0001 | -0,37 (-0,43; -0,31) |
| Neutropenie | 129 (26,7) | 16 (6,6) | NB | 4,06 (2,47; 6,68)<br><0,0001 | 5,18 (3,00; 8,93)<br><0,0001 | -0,20 (-0,25; -0,15) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 82 (16,9) | 5 (2,0) | NB | 8,27 (3,40; 20,13)<br><0,0001 | 9,75 (3,90; 24,39)<br><0,0001 | -0,15 (-0,19; -0,11) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 75 (15,5) | 8 (3,3) | NB | 4,73 (2,32; 9,64)<br><0,0001 | 5,41 (2,56; 11,41)<br><0,0001 | -0,12 (-0,16; -0,08) |
| Leukopenie | 57 (11,8) | 13 (5,3) | NB | 2,21 (1,23; 3,96)<br>0,0050 | 2,37 (1,27; 4,42)<br>0,0066 | -0,06 (-0,10; -0,02) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 27 (5,6) | 3 (1,2) | NB | 4,54 (1,39; 14,81)<br>0,0048 | 4,75 (1,43; 15,80)<br>0,0112 | -0,04 (-0,07; -0,02) |
| Lymphopenie | 12 (2,5) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,02 (-0,04; -0,01) |
| Febrile Neutropenie | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Monozytenzahl erniedrigt | 2 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Eosinophilenzahl erniedrigt | 1 (0,02) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Neutropenie-Ereignisse* | 206 (42,6) | 19 (7,8) | 6,72 (4,197; 10,752)<br><0,0001 | 5,47 (3,51; 8,52)<br><0,0001 | 8,78 (5,31; 14,49)<br><0,0001 | -0,35 (-0,40; -0,29) |
| Neutropenie | 129 (26,7) | 16 (6,6) | NB | 4,06 (2,47; 6,68)<br><0,0001 | 5,18 (3,00; 8,93)<br><0,0001 | -0,20 (-0,25; -0,15) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 82 (16,9) | 5 (2,0) | NB | 8,27 (3,40; 20,13)<br><0,0001 | 9,75 (3,90; 24,39)<br><0,0001 | -0,15 (-0,19; -0,11) |
| Febrile Neutropenie | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie-Ereignisse | 89 (18,4) | 18 (7,4) | 2,61 (1,574; 4,336)<br><0,0001 | 2,49 (1,54; 4,04)<br><0,0001 | 2,83 (1,66; 4,82)<br>0,0001 | -0,11 (-0,16; -0,06) |
| Hypertonie | 84 (17,4) | 18 (7,4) | NB | 2,35 (1,45; 3,82)<br>0,0002 | 2,64 (1,54; 4,50)<br>0,0004 | -0,10 (-0,15; -0,05) |
| Blutdruck erhöht | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Blutdruckschwankungen | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 5 (1,0) | 3 (1,2) | 0,73 (0,174; 3,064)<br>0,6659 | 0,84 (0,20; 3,49)<br>>0,9999 | 0,84 (0,20; 3,54)<br>0,8106 | 0,00 (-0,01; 0,02) |
| Basalzellkarzinom | 2 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Invasives Mammakarzinom | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Schilddrüsenkrebs | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 5 (1,0) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Pneumonitis | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Aspirationspneumonie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thromboembolische Ereignisse | 3 (0,6) | 1 (0,4) | 1,46 (0,152; 14,077)<br>0,7412 | 1,51 (0,16; 14,46)<br>>0,9999 | 1,52 (0,16; 14,65)<br>0,7194 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Lungenembolie | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Tiefe Venenthrombose | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embolie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombose | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Panzytopenie-Ereignisse | 2 (0,4) | 1 (0,4) | 0,79 (0,071; 8,843)<br>0,8485 | 1,01 (0,09; 11,06)<br>>0,9999 | 1,01 (0,09; 11,17)<br>0,9946 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Panzytopenie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | 1 (0,2) | 1 (0,4) | 0,40 (0,025; 6,358)<br>0,4992 | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Angeborene Fußfehlbildung | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Mastitis | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| MDS/AML-Ereignisse | 1 (0,2) | 1 (0,4) | 0,34 (0,021; 5,537)<br>0,4290 | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar<br>*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.17, 3.2, 3.75) | | | | | | |

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 188 (82,5) | 42 (33,9) | 4,08 (2,906; 5,742)<br><0,0001 | 2,43 (1,89; 3,14)<br><0,0001 | 9,18 (5,54; 15,20)<br><0,0001 | -0,49 (-0,58; -0,39) |
| Anämie-Ereignisse | 122 (53,5) | 27 (21,8) | 3,04 (2,004; 4,625)<br><0,0001 | 2,46 (1,72; 3,50)<br><0,0001 | 4,13 (2,51; 6,81)<br><0,0001 | -0,32 (-0,41; -0,22) |
| Anämie | 120 (52,6) | 27 (21,8) | NB | 2,42 (1,69; 3,45)<br><0,0001 | 3,99 (2,42; 6,58)<br><0,0001 | -0,31 (-0,41; -0,21) |
| Hämoglobin erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Erythrozytenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hämatokrit erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Makrozytäre Anämie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 127 (55,7) | 5 (4,0) | 19,59 (8,008; 47,932)<br><0,0001 | 13,81 (5,81; 32,86)<br><0,0001 | 29,93 (11,78; 76,01)<br><0,0001 | -0,52 (-0,59; -0,44) |
| Thrombozytopenie | 81 (35,5) | 4 (3,2) | NB | 11,01 (4,13; 29,34)<br><0,0001 | 16,53 (5,89; 46,42)<br><0,0001 | -0,32 (-0,39; -0,25) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 55 (24,1) | 1 (0,8) | NB | 29,91 (4,19; 213,54)<br><0,0001 | 39,10 (5,34; 286,40)<br>0,0003 | -0,23 (-0,29; -0,18) |
| Leukopenie-Ereignisse | 99 (43,4) | 14 (11,3) | 4,58 (2,614; 8,015)<br><0,0001 | 3,85 (2,30; 6,44)<br><0,0001 | 6,03 (3,26; 11,15)<br><0,0001 | -0,32 (-0,41; -0,24) |
| Neutropenie | 52 (22,8) | 7 (5,6) | NB | 4,04 (1,89; 8,62)<br><0,0001 | 4,94 (2,17; 11,25)<br>0,0001 | -0,17 (-0,24; -0,10) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 31 (13,6) | 4 (3,2) | NB | 4,21 (1,52; 11,67)<br>0,0013 | 4,72 (1,63; 13,70)<br>0,0043 | -0,10 (-0,16; -0,05) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 30 (13,2) | 2 (1,6) | NB | 8,16 (1,98; 33,57)<br>0,0001 | 9,24 (2,17; 39,36)<br>0,0026 | -0,12 (-0,16; -0,07) |
| Leukopenie | 22 (9,6) | 4 (3,2) | NB | 2,99 (1,05; 8,49)<br>0,0320 | 3,20 (1,08; 9,52)<br>0,0361 | -0,06 (-0,11; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 12 (5,3) | 1 (0,8) | NB | 6,53 (0,86; 49,60)<br>0,0382 | 6,83 (0,88; 53,19)<br>0,0664 | -0,04 (-0,08; -0,01) |
| Lymphopenie | 3 (1,3) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Eosinophilenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 79 (34,6) | 8 (6,5) | 6,28 (3,032; 12,996)<br><0,0001 | 5,37 (2,68; 10,75)<br><0,0001 | 7,69 (3,57; 16,55)<br><0,0001 | -0,28 (-0,36; -0,21) |
| Neutropenie | 52 (22,8) | 7 (5,6) | NB | 4,04 (1,89; 8,62)<br><0,0001 | 4,94 (2,17; 11,25)<br>0,0001 | -0,17 (-0,24; -0,10) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 30 (13,2) | 2 (1,6) | NB | 8,16 (1,98; 33,57)<br>0,0001 | 9,24 (2,17; 39,36)<br>0,0026 | -0,12 (-0,16; -0,07) |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie-Ereignisse | 46 (20,2) | 12 (9,7) | 2,18 (1,156; 4,124)<br>0,0136 | 2,08 (1,15; 3,79)<br>0,0108 | 2,36 (1,20; 4,64)<br>0,0130 | -0,10 (-0,18; -0,03) |
| Hypertonie | 43 (18,9) | 12 (9,7) | NB | 1,95 (1,07; 3,56)<br>0,0307 | 2,17 (1,10; 4,29)<br>0,0259 | -0,09 (-0,16; -0,02) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Blutdruck erhöht | 3 (1,3) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 0 | 3 (2,4) | NBB | NBB | NBB | 0,02 (0,00; 0,05) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 2 (0,9) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Pneumonitis | 2 (0,9) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Thromboembolische Ereignisse | 1 (0,4) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombose | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | 1 (0,4) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Angeborene Fußfehlbildung | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar<br>*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.13, 3.76) | | | | | | |

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich für die Gesamtrate und bei 5 Gruppen von UESIs in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib. Diese 5 Gruppen sind: Anämie, Thrombozytopenie-Ereignisse, Leukopenie-Ereignisse, Neutropenie-Ereignisse und Hypertonie-Ereignisse.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-163: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib)

| **Studie** | **Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA) Gruppe** | **Statistik [1]** | **Monat 1 (N=484)** | **Monat 2 (N=454)** | **Monat 3 (N=437)** | **Monat 4 (N=406)** | **Monat 5 (N=371)** | **Monat ≥6 (N=357)** |
| Anämie-Ereignisse | n (%) | 148 (30,6) | 50 (11,0) | 55 (12,6) | 33 (8,1) | 5 (1,3) | 22 (6,2) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Hypertonie-Ereignisse | n (%) | 31 (6,4) | 12 (2,6) | 9 (2,1) | 6 (1,5) | 1 (0,3) | 30 (8,4) |
| Leukopenie-Ereignisse | n (%) | 158 (32,6) | 57 (12,6) | 10 (2,3) | 5 (1,2) | 1 (0,3) | 12 (3,4) |
| MDS/AML-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Neutropenie-Ereignisse | n (%) | 128 (26,4) | 59 (13,0) | 7 (1,6) | 4 (1,0) | 0 | 8 (2,2) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3) | 4 (1,1) |
| Panzytopenie-Ereignisse | n (%) | 1 (0,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Pneumonitis-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 2 (0,5) | 1 (0,2) | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | n (%) | 258 (53,3) | 34 (7,5) | 18 (4,1) | 3 (0,7) | 1 (0,3) | 9 (2,5) |
| Thromboembolische Ereignisse | n (%) | 2 (0,4) | 0 | 1 (0,2) | 0 | 0 | 0 |

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.22)

[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Tabelle 4-164: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo)

| **Studie** | **Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA) Gruppe** | **Statistik [1]** | **Monat 1 (N=244)** | **Monat 2 (N=241)** | **Monat 3 (N=232)** | **Monat 4 (N=212)** | **Monat 5 (N=195)** | **Monat ≥6 (N=187)** |
| Anämie-Ereignisse | n (%) | 24 (9,8) | 3 (1,2) | 3 (1,3) | 1 (0,5) | 2 (1,0) | 12 (6,4) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,5) |
| Hypertonie-Ereignisse | n (%) | 2 (0,8) | 4 (1,7) | 3 (1,3) | 1 (0,5) | 0 | 8 (4,3) |
| Leukopenie-Ereignisse | n (%) | 24 (9,8) | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 2 (0,9) | 0 | 4 (2,1) |
| MDS/AML-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,5) |
| Neutropenie-Ereignisse | n (%) | 12 (4,9) | 2 (0,8) | 0 | 1 (0,5) | 0 | 4 (2,1) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | n (%) | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1,1) |
| Panzytopenie-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,5) |
| Pneumonitis-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | n (%) | 6 (2,5) | 0 | 1 (0,4) | 1 (0,5) | 0 | 4 (2,1) |
| Thromboembolische Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,5) |

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.22)

[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Tabelle 4-165: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD) (Niraparib)

| **Studie** | **Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD) (Niraparib)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA) Gruppe** | **Statistik [1]** | **Monat 1 (N=228)** | **Monat 2 (N=215)** | **Monat 3 (N=208)** | **Monat 4 (N=190)** | **Monat 5 (N=173)** | **Monat ≥6 (N=166)** |
| Anämie-Ereignisse | n (%) | 48 (21,1) | 23 (10,7) | 26 (12,5) | 14 (7,4) | 4 (2,3) | 7 (4,2) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,6) |
| Hypertonie-Ereignisse | n (%) | 18 (7,9) | 5 (2,3) | 4 (1,9) | 4 (2,1) | 1 (0,6) | 14 (8,4) |
| Leukopenie-Ereignisse | n (%) | 61 (26,8) | 24 (11,2) | 4 (1,9) | 3 (1,6) | 0 | 7 (4,2) |
| MDS/AML-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenie-Ereignisse | n (%) | 47 (20,6) | 23 (10,7) | 3 (1,4) | 3 (1,6) | 0 | 3 (1,8) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Panzytopenie-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonitis-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | n (%) | 95 (41,7) | 17 (7,9) | 10 (4,8) | 2 (1,1) | 1 (0,6) | 2 (1,2) |
| Thromboembolische Ereignisse | n (%) | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.21)

[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Tabelle 4-166: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD) (Placebo)

| **Studie** | **Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD) (Placebo)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA) Gruppe** | **Statistik [1]** | **Monat 1 (N=124)** | **Monat 2 (N=122)** | **Monat 3 (N=116)** | **Monat 4 (N=109)** | **Monat 5 (N=102)** | **Monat ≥6 (N=99)** |
| Anämie-Ereignisse | n (%) | 17 (13,7) | 0 | 2 (1,7) | 1 (0,9) | 1 (1,0) | 6 (6,1) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypertonie-Ereignisse | n (%) | 2 (1,6) | 4 (3,3) | 2 (1,7) | 0 | 0 | 4 (4,0) |
| Leukopenie-Ereignisse | n (%) | 12 (9,7) | 0 | 0 | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,0) |
| MDS/AML-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenie-Ereignisse | n (%) | 6 (4,8) | 0 | 0 | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,0) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | n (%) | 1 (0,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2,0) |
| Panzytopenie-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonitis-Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | n (%) | 4 (3,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,0) |
| Thromboembolische Ereignisse | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.21)

[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 418 (86,4) | 74 (30,3) | 5,42 (4,209; 6,972)<br><0,0001 | 2,85 (2,35; 3,46)<br><0,0001 | 14,55 (9,98; 21,21)<br><0,0001 | -0,56 (-0,63; -0,50) |
| Anämie-Ereignisse | 293 (60,5) | 43 (17,6) | 4,74 (3,440; 6,541)<br><0,0001 | 3,44 (2,59; 4,55)<br><0,0001 | 7,17 (4,92; 10,45)<br><0,0001 | -0,43 (-0,49; -0,36) |
| Anämie | 289 (59,7) | 43 (17,6) | NB | 3,39 (2,56; 4,49)<br><0,0001 | 6,93 (4,76; 10,09)<br><0,0001 | -0,42 (-0,49; -0,36) |
| Hämoglobin erniedrigt | 5 (1,0) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Erythrozytenzahl erniedrigt | 3 (0,6) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,01; 0,00) |
| Hämatokrit erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Makrozytäre Anämie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 286 (59,1) | 12 (4,9) | 17,85 (10,010; 31,828)<br><0,0001 | 12,02 (6,89; 20,96)<br><0,0001 | 27,93 (15,21; 51,29)<br><0,0001 | -0,54 (-0,59; -0,49) |
| Thrombozytopenie | 181 (37,4) | 9 (3,7) | NB | 10,14 (5,29; 19,45)<br><0,0001 | 15,60 (7,82; 31,12)<br><0,0001 | -0,34 (-0,39; -0,29) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 121 (25,0) | 3 (1,2) | NB | 20,33 (6,53; 63,27)<br><0,0001 | 26,78 (8,42; 85,17)<br><0,0001 | -0,24 (-0,28; -0,20) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Leukopenie-Ereignisse | 225 (46,5) | 30 (12,3) | 4,56 (3,114; 6,677)<br><0,0001 | 3,78 (2,67; 5,36)<br><0,0001 | 6,20 (4,06; 9,45)<br><0,0001 | -0,34 (-0,40; -0,28) |
| Neutropenie | 114 (23,6) | 14 (5,7) | NB | 4,11 (2,41; 7,00)<br><0,0001 | 5,06 (2,84; 9,03)<br><0,0001 | -0,18 (-0,23; -0,13) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 73 (15,1) | 8 (3,3) | NB | 4,60 (2,25; 9,39)<br><0,0001 | 5,24 (2,48; 11,06)<br><0,0001 | -0,12 (-0,16; -0,08) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 71 (14,7) | 5 (2,0) | NB | 7,16 (2,93; 17,50)<br><0,0001 | 8,22 (3,27; 20,64)<br><0,0001 | -0,13 (-0,16; -0,09) |
| Leukopenie | 55 (11,4) | 13 (5,3) | NB | 2,13 (1,19; 3,83)<br>0,0098 | 2,28 (1,22; 4,26)<br>0,0099 | -0,06 (-0,10; -0,02) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 26 (5,4) | 2 (0,8) | NB | 6,55 (1,57; 27,39)<br>0,0017 | 6,87 (1,62; 29,18)<br>0,0090 | -0,05 (-0,07; -0,02) |
| Lymphopenie | 12 (2,5) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,02 (-0,04; -0,01) |
| Monozytenzahl erniedrigt | 2 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Eosinophilenzahl erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 179 (37,0) | 17 (7,0) | 6,25 (3,799; 10,280)<br><0,0001 | 5,31 (3,31; 8,52)<br><0,0001 | 7,84 (4,63; 13,26)<br><0,0001 | -0,30 (-0,35; -0,25) |
| Neutropenie | 114 (23,6) | 14 (5,7) | NB | 4,11 (2,41; 7,00)<br><0,0001 | 5,06 (2,84; 9,03)<br><0,0001 | -0,18 (-0,23; -0,13) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 71 (14,7) | 5 (2,0) | NB | 7,16 (2,93; 17,50)<br><0,0001 | 8,22 (3,27; 20,64)<br><0,0001 | -0,13 (-0,16; -0,09) |
| Hypertonie-Ereignisse | 74 (15,3) | 17 (7,0) | 2,21 (1,302; 3,744)<br>0,0026 | 2,19 (1,33; 3,63)<br>0,0012 | 2,41 (1,39; 4,18)<br>0,0018 | -0,08 (-0,13; -0,04) |
| Hypertonie | 70 (14,5) | 17 (7,0) | NB | 2,08 (1,25; 3,45)<br>0,0035 | 2,26 (1,30; 3,93)<br>0,0040 | -0,07 (-0,12; -0,03) |
| Blutdruck erhöht | 3 (0,6) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,01; 0,00) |
| Blutdruckschwankungen | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 4 (0,8) | 2 (0,8) | 0,88 (0,161; 4,842)<br>0,8867 | 1,01 (0,19; 5,47)<br>>0,9999 | 1,01 (0,18; 5,54)<br>0,9924 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Basalzellkarzinom | 2 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Invasives Mammakarzinom | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Schilddrüsenkrebs | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 5 (1,0) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Pneumonitis | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Aspirationspneumonie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thromboembolische Ereignisse | 0 | 1 (0,4) | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Lungenembolie | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | 1 (0,2) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Angeborene Fußfehlbildung | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar
*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt
Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.18, 3.2, 3.85)

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 184 (80,7) | 41 (33,1) | 3,96 (2,805; 5,583)<br><0,0001 | 2,44 (1,89; 3,16)<br><0,0001 | 8,47 (5,14; 13,93)<br><0,0001 | -0,48 (-0,57; -0,38) |
| Anämie-Ereignisse | 119 (52,2) | 26 (21,0) | 3,04 (1,987; 4,654)<br><0,0001 | 2,49 (1,73; 3,58)<br><0,0001 | 4,12 (2,48; 6,81)<br><0,0001 | -0,31 (-0,41; -0,22) |
| Anämie | 117 (51,3) | 26 (21,0) | NB | 2,45 (1,70; 3,52)<br><0,0001 | 3,97 (2,40;6,58)<br><0,0001 | -0,30 (-0,40; -0,21) |
| Hämoglobin erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Erythrozytenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hämatokrit erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Makrozytäre Anämie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 113 (49,6) | 5 (4,0) | 16,52 (6,740; 40,501)<br><0,0001 | 12,29 (5,16; 29,30)<br><0,0001 | 23,39 (9,21; 59,37)<br><0,0001 | -0,46 (-0,53; -0,38) |
| Thrombozytopenie | 69 (30,3) | 4 (3,2) | NB | 9,38 (3,51; 25,10)<br><0,0001 | 13,02 (4,62; 36,67)<br><0,0001 | -0,27 (-0,34; -0,20) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 50 (21,9) | 1 (0,8) | NB | 27,19 (3,80; 194,48)<br><0,0001 | 34,55 (4,71; 253,45)<br>0,0005 | -0,21 (-0,27; -0,16) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Leukopenie-Ereignisse | 93 (40,8) | 13 (10,5) | 4,54 (2,539; 8,115)<br><0,0001 | 3,89 (2,27; 6,66)<br><0,0001 | 5,88 (3,13; 11,07)<br><0,0001 | -0,30 (-0,39; -0,22) |
| Neutropenie | 47 (20,6) | 6 (4,8) | NB | 4,26 (1,87; 9,68)<br><0,0001 | 5,11 (2,12; 12,32)<br>0,0003 | -0,16 (-0,22; -0,09) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 30 (13,2) | 4 (3,2) | NB | 4,08 (1,47; 11,31)<br>0,0021 | 4,55 (1,56; 13,22)<br>0,0054 | -0,10 (-0,15; -0,05) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 25 (11,0) | 2 (1,6) | NB | 6,80 (1,64; 28,23)<br>0,0012 | 7,51 (1,75; 32,27)<br>0,0067 | -0,09 (-0,14; -0,05) |
| Leukopenie | 21 (9,2) | 4 (3,2) | NB | 2,86 (1,00; 8,13)<br>0,0488 | 3,04 (1,02; 9,08)<br>0,0459 | -0,06 (-0,11; -0,01) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 12 (5,3) | 1 (0,8) | NB | 6,53 (0,86; 49,60)<br>0,0382 | 6,83 (0,88; 53,19)<br>0,0664 | -0,04 (-0,08; -0,01) |
| Lymphopenie | 3 (1,3) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Eosinophilenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 69 (30,3) | 7 (5,6) | 6,08 (2,795; 13,244)<br><0,0001 | 5,36 (2,54; 11,30)<br><0,0001 | 7,25 (3,22; 16,36)<br><0,0001 | -0,25 (-0,32; -0,17) |
| Neutropenie | 47 (20,6) | 6 (4,8) | NB | 4,26 (1,87; 9,68)<br><0,0001 | 5,11 (2,12; 12,32)<br>0,0003 | -0,16 (-0,22; -0,09) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 25 (11,0) | 2 (1,6) | NB | 6,80 (1,64; 28,23)<br>0,0012 | 7,51 (1,75; 32,27)<br>0,0067 | -0,09 (-0,14; -0,05) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Hypertonie-Ereignisse | 39 (17,1) | 12 (9,7) | 1,78 (0,933; 3,411)<br>0,0761 | 1,77 (0,96; 3,25)<br>0,0803 | 1,93 (0,97; 3,83)<br>0,0619 | -0,07 (-0,15; 0,00) |
| Hypertonie | 36 (15,8) | 12 (9,7) | NB | 1,63 (0,88; 3,02)<br>0,1429 | 1,75 (0,87; 3,50)<br>0,1138 | -0,06 (-0,13; 0,01) |
| Blutdruck erhöht | 3 (1,3) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 0 | 2 (1,6) | NBB | NBB | NBB | 0,02 (-0,01; 0,04) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 2 (0,9) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Pneumonitis | 2 (0,9) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | 1 (0,4) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Angeborene Fußfehlbildung | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib N=228** | **Placebo N=124** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| **Gruppe PT** | **n (%) [1]** | **n (%) [1]** | | | | |
| NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar<br>*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.14, 3.86) | | | | | | |

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2 zeigen sich für die Gesamtrate und bei 5 Gruppen von UESIs in der SAF Population, sowie insgesamt und bei 4 Gruppen von UESIs in der SAF-GVD Population, statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib.

Diese 5 Gruppen sind: Anämie, Thrombozytopenie-Ereignisse, Leukopenie-Ereignisse, Neutropenie-Ereignisse und Hypertonie-Ereignisse (nur bei SAF Population).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-169:Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 304 (62,8) | 14 (5,7) | 17,21 (10,063; 29,432)<br><0,0001 | 10,95 (6,55; 18,29)<br><0,0001 | 27,75 (15,69; 49,07)<br><0,0001 | -0,57 (-0,62; -0,52) |
| Anämie-Ereignisse | 151 (31,2) | 4 (1,6) | 23,47 (8,695; 63,353)<br><0,0001 | 19,03 (7,14; 50,75)<br><0,0001 | 27,21 (9,94; 74,45)<br><0,0001 | -0,30 (-0,34; -0,25) |
| Anämie | 151 (31,2) | 4 (1,6) | NB | 19,03 (7,14; 50,75)<br><0,0001 | 27,21 (9,94; 74,45)<br><0,0001 | -0,30 (-0,34; -0,25) |
| Erythrozytenzahl erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hämatokrit erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 189 (39,0) | 1 (0,4) | 120,41<br>(16,872; 859,335)<br><0,0001 | 95,28<br>(13,43; 675,83)<br><0,0001 | 155,68<br>(21,66; 1119,12)<br><0,0001 | -0,39 (-0,43; -0,34) |
| Thrombozytopenie | 140 (28,9) | 1 (0,4) | NB | 70,58<br>(9,93; 501,52)<br><0,0001 | 98,90<br>(13,74; 711,84)<br><0,0001 | -0,29 (-0,33; -0,24) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 63 (13,0) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,13 (-0,16; -0,10) |
| Leukopenie-Ereignisse | 106 (21,9) | 4 (1,6) | 14,89 (5,486; 40,414)<br><0,0001 | 13,36 (4,98; 35,82)<br><0,0001 | 16,83 (6,12; 46,26)<br><0,0001 | -0,20 (-0,24; -0,16) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Neutropenie | 62 (12,8) | 3 (1,2) | NB | 10,42 (3,30; 32,85)<br><0,0001 | 11,80 (3,67; 38,00)<br><0,0001 | -0,12 (-0,15; -0,08) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 38 (7,9) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,08 (-0,10; -0,05) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 13 (2,7) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,03 (-0,04; -0,01) |
| Leukopenie | 10 (2,1) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,02 (-0,03; -0,01) |
| Febrile Neutropenie | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 3 (0,6) | 1 (0,4) | NB | 1,51 (0,16; 14,46)<br>>0,9999 | 1,52 (0,16; 14,65)<br>0,7194 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 101 (20,9) | 3 (1,2) | 18,84 (5,974; 59,392)<br><0,0001 | 16,97 (5,44; 52,96)<br><0,0001 | 21,18 (6,64; 67,54)<br><0,0001 | -0,20 (-0,24; -0,16) |
| Neutropenie | 62 (12,8) | 3 (1,2) | NB | 10,42 (3,30; 32,85)<br><0,0001 | 11,80 (3,67; 38,00)<br><0,0001 | -0,12 (-0,15; -0,08) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 38 (7,9) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,08 (-0,10; -0,05) |
| Febrile Neutropenie | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie-Ereignisse | 31 (6,4) | 4 (1,6) | 3,88 (1,369; 10,989)<br>0,0059 | 3,91 (1,40; 10,94)<br>0,0032 | 4,11 (1,43; 11,77)<br>0,0086 | -0,05 (-0,07; -0,02) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Hypertonie | 30 (6,2) | 4 (1,6) | NB | 3,78 (1,35; 10,61)<br>0,0048 | 3,96 (1,38; 11,39)<br>0,0105 | -0,05 (-0,07; -0,02) |
| Blutdruck erhöht | 1 (0,02) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 1 (0,2) | 1 (0,4) | 0,43 (0,026; 6,868)<br>0,5348 | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thromboembolische Ereignisse | 3 (0,6) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,01; 0,00) |
| Lungenembolie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Tiefe Venenthrombose | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embolie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombose | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Panzytopenie-Ereignisse | 2 (0,4) | 1 (0,4) | 0,79 (0,071; 8,843)<br>0,8485 | 1,01 (0,09; 11,06)<br>>0,9999 | 1,01 (0,09; 11,17)<br>0,9946 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Panzytopenie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Embryo-Fötus-Toxizität | 0 | 1 (0,4) | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Mastitis | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| MDS/AML-Ereignisse | 1 (0,2) | 1 (0,4) | 0,34 (0,021; 5,537)<br>0,4290 | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar
*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt
Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.19, 3.2, 3.95)

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 116 (50,9) | 5 (4,0) | 17,54 (7,159; 42,957)<br><0,0001 | 12,62 (5,30; 30,06)<br><0,0001 | 24,65 (9,71; 62,58)<br><0,0001 | -0,47 (-0,54; -0,39) |
| Anämie-Ereignisse | 61 (26,8) | 2 (1,6) | 19,79 (4,837; 80,933)<br><0,0001 | 16,59 (4,13; 66,69)<br><0,0001 | 22,28 (5,34; 92,89)<br><0,0001 | -0,25 (-0,31; -0,19) |
| Anämie | 61 (26,8) | 2 (1,6) | NB | 16,59 (4,13; 66,69)<br><0,0001 | 22,28 (5,34; 92,89)<br><0,0001 | -0,25 (-0,31; -0,19) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 56 (24,6) | 1 (0,8) | 34,90 (4,830; 252,129)<br><0,0001 | 30,46 (4,27; 217,36)<br><0,0001 | 40,05 (5,47; 293,22)<br>0,0003 | -0,24 (-0,30; -0,18) |
| Thrombozytopenie | 39 (17,1) | 1 (0,8) | NB | 21,21 (2,95; 152,53)<br><0,0001 | 25,38 (3,44; 187,14)<br>0,0015 | -0,16 (-0,21; -0,11) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 19 (8,3) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,08 (-0,12; -0,05) |
| Leukopenie-Ereignisse | 32 (14,0) | 1 (0,8) | 18,59 (2,539; 136,036)<br><0,0001 | 17,40 (2,41; 125,84)<br><0,0001 | 20,08 (2,71; 148,84)<br>0,0033 | -0,13 (-0,18; -0,08) |
| Neutropenie | 17 (7,5) | 1 (0,8) | NB | 9,25 (1,25; 68,65)<br>0,0048 | 9,91 (1,30; 75,38)<br>0,0267 | -0,07 (-0,10; -0,03) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 13 (5,7) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,06 (-0,09; -0,03) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 5 (2,2) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,02 (-0,04; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Leukopenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 30 (13,2) | 1 (0,8) | 17,54 (2,392; 128,660)<br>0,0001 | 16,32 (2,25; 118,21)<br><0,0001 | 18,64 (2,51; 138,40)<br>0,0042 | -0,12 (-0,17; -0,08) |
| Neutropenie | 17 (7,5) | 1 (0,8) | NB | 9,25 (1,25; 68,65)<br>0,0048 | 9,91 (1,30; 75,38)<br>0,0267 | -0,07 (-0,10; -0,03) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 13 (5,7) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,06 (-0,09; -0,03) |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie-Ereignisse | 15 (6,6) | 2 (1,6) | 4,23 (0,966; 18,491)<br>0,0371 | 4,08 (0,95; 17,55)<br>0,0393 | 4,30 (0,97; 19,10)<br>0,0555 | -0,05 (-0,09; -0,01) |
| Hypertonie | 15 (6,6) | 2 (1,6) | NB | 4,08 (0,95; 17,55)<br>0,0393 | 4,30 (0,97; 19,10)<br>0,0555 | -0,05 (-0,09; -0,01) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 0 | 1 (0,8) | NBB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Thromboembolische Ereignisse | 1 (0,4) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Thrombose | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |
| NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar<br>*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.15, 3.96) | | | | | | |

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 zeigen sich für die Gesamtrate und bei 5 Gruppen von UESIs in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib.

Diese 5 Gruppen sind: Anämie, Thrombozytopenie-Ereignisse, Leukopenie-Ereignisse, Neutropenie-Ereignisse und Hypertonie-Ereignisse.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 114 (23,6) | 4 (1,6) | 16,20 (5,975; 43,906) <0,0001 | 14,367 (5,37; 38,48) <0,0001 | 18,49 (6,73; 50,77) <0,0001 | -0,22 (-0,26; -0,18) |
| Anämie-Ereignisse | 28 (5,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,06 (-0,08; -0,04) |
| Anämie | 28 (5,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,06 (-0,08; -0,04) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 80 (16,5) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,17 (-0,20; -0,13) |
| Thrombozytopenie | 60 (12,4) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,12 (-0,15; -0,09) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 20 (4,1) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,04 (-0,06; -0,02) |
| Leukopenie-Ereignisse | 11 (2,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,02 (-0,04; -0,01) |
| Neutropenie | 6 (1,2) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Febrile Neutropenie | 3 (0,6) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 11 (2,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,02 (-0,04; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Neutropenie | 6 (1,2) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Febrile Neutropenie | 3 (0,6) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie-Ereignisse | 1 (0,2) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Hypertonie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 2 (0,4) | 3 (1,2) | 0,28 (0,047; 1,699)<br>0,1408 | 0,34 (0,06; 2,00)<br>0,3409 | 0,33 (0,06; 2,01)<br>0,2305 | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinomr | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,4) | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Schilddrüsenkrebs | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 4 (0,8) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Pneumonitis | 4 (0,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Thromboembolische Ereignisse | 1 (0,2) | 0 | NBB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Lungenembolie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Tiefe Venenthrombose | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Panzytopenie-Ereignisse | 2 (0,4) | 1 (0,4) | 0,79 (0,071; 8,843)<br>0,8485 | 1,01 (0,09; 11,06)<br>>0,9999 | 1,01 (0,09; 11,17)<br>0,9946 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Panzytopenie | 1 (0,2) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| MDS/AML-Ereignisse | 1 (0,2) | 1 (0,4) | 0,34 (0,021; 5,537)<br>0,4290 | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Myelodysplastisches Syndrom | 1 (0,2) | 1 (0,4) | NB | 0,50 (0,03; 8,03)<br>>0,9999 | 0,50 (0,03; 8,08)<br>0,6277 | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem AESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher’s Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=484**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=244**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar<br>*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.2, 3.20, 3.145) | | | | | | |

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Gesamt | 35 (15,4) | 3 (2,4) | 6,98 (2,147; 22,704)<br>0,0002 | 6,35 (1,99; 20,21)<br>0,0001 | 7,31 (2,20; 24,30)<br>0,0012 | -0,13 (-0,18; -0,08) |
| Anämie-Ereignisse | 16 (7,0) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,07 (-0,10; -0,04) |
| Anämie | 16 (7,0) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,07 (-0,10; -0,04) |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | 17 (7,5) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,07 (-0,11; -0,04) |
| Thrombozytopenie | 11 (4,8) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,05 (-0,08; -0,02) |
| Thrombozytenzahl erniedrigt | 6 (2,6) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,03 (-0,05; -0,01) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Leukopenie-Ereignisse | 3 (1,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenie-Ereignisse* | 3 (1,3) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,03; 0,00) |
| Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Febrile Neutropenie | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neutropenische Sepsis | 1 (0,4) | 0 | NB | NBB | NBB | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML | 0 | 3 (2,4) | NBB | NBB | NBB | 0,02 (0,00; 0,05) |
| Invasives duktales Mammakarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinomr | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 | 1 (0,8) | NB | NBB | NBB | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Pneumonitis-Ereignisse | 2 (0,9) | 0 | NBB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |

| **Studie** | **Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br><br>**Gruppe**<br>**PT** | **Niraparib N=228**<br>**n (%) [1]** | **Placebo N=124**<br>**n (%) [1]** | **HR (95% KI) [2] p-Wert [3]** | **RR (95% KI) p-Wert [4]** | **OR (95% KI) [5] p-Wert** | **ARR (95% KI)** |
| Pneumonitis | 2 (0,9) | 0 | NB | NBB | NBB | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Statistische Methodik | [1] Patientinnen mit mindestens einem UESI während der Behandlung mit Studienmedikation<br>[2] Cox Proportional Hazards Model<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Fisher's Exact Test<br>[5] Logistische Regression ohne Kovariablen | | | | | |

NB=Nicht berechnet; NBB=Nicht berechenbar
*Neutropenie Ereignisse werden auch unter Leukopenie-Ereignisse aufgeführt
Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.16, 3.146)

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich für die Gesamtrate der SUESIs in beiden Populationen (SAF und SAF-GVD) statistisch signifikante (p<0,05) Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib.

In der SAF Population traten in den Gruppen Anämie, Thrombozytopenie-Ereignisse, Leukopenie-Ereignisse, Neutropenie-Ereignisse unter Niraparib mindestens 10 SUESIs auf, während unter Placebo keine entsprechenden Ereignisse beobachtet wurden.

In der SAF-GVD Population traten in den Gruppen Anämie, Thrombozytopenie-Ereignisse, unter Niraparib mindestens 10 SUESIs auf, während unter Placebo keine entsprechenden Ereignisse beobachtet wurden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier Kurven für alle Gruppen der UESIs in den 4 verschiedenen Kategorien (UESI, UESI Grad 1 und 2, UESI Grad ≥3, SUESI) finden sich in Anhang 4-G.

*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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-173 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA)

| **Endpunkt**<br>PR-30-5017-C (PRIMA) | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor*** | **Rasse** | **ECOG Status** | **FIGO Status** | **Primärtumorstelle** | **Neoadjuvante Chemotherapie Rand.** | **Bestes Ansprechen Rand.** | **Neoadjuvante Chemotherapie CRF** | **Bestes Ansprechen CRF** | **Baseline CA-125 Wert** | **Startdosierung** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtüberleben | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | ● | ● | n.d. | ● |
| Progressionsfreies Überleben | ● | ● | ● | ● | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | ● | ● | n.d. | ● |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | ● | ● | n.d. | ● |
| FOSI | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| EQ-5D VAS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| EORTC-QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| EORTC-QLQ-OV28 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| UE nach SOC/PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| UEs mit CTCAE Grade ≥3 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| UEs mit CTCAE Grade ≥3 nach SOC/PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Schwerwiegende UEs (nicht tödlich/tödlich) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Schwerwiegende UEs (nicht tödlich/tödlich) nach SOC/PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Studienabbruch wegen UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| UEs von besonderem Interesse | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
* basierend auf spezifischen „Resttumor“ Populationen für die Auswertung nach der Subgruppe Resttumor
Neoadjuvante Chemotherapie Rand./CRF: Neoadjuvante Chemotherapie gemäß Randomisierung/CRF (Ja; Nein)
Bestes Ansprechen Rand./CRF: Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß Randomisierung/CRF (CR; PR)

Die a priori geplanten Subgruppenauswertungen wurden im Rahmen der Studienauswertung für die ITT-Population basierend auf dem primären Datenschnitt (17. Mai 2019) durchgeführt. Da die ITT-GVD-Population erst post-hoc definiert wurde, gibt es für diese Population keine a priori geplanten Subgruppenauswertungen. Für dieses Dossier wurden die a priori geplanten Subgruppenauswertungen, basierend auf dem relevanten Datenschnitt vom 17. Nov. 2019, sowohl für die ITT als auch für die ITT-GVD-Population in gleicher Weise, also ohne Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionsterm zwischen Subgruppe und Behandlung wiederholt (ausgenommen die Subgruppe Startdosierung für PFS für die ein p-Wert des Interaktionsterms berechnet wurde). Diese Ergebnisse sind im Anhang 4-G in Form der Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Die post-hoc geplanten Subgruppenauswertungen wurden, auch bei Überschneidungen mit den a priori geplanten Auswertungen (z.B. Region, BRCA Status, HR Status), komplett und für beide Populationen, ITT/SAF und ITT-GVD/SAF-GVD, erstellt. Die p-Werte aller untersuchter Interaktionen zwischen den Subgruppen und der Behandlung sind im Folgenden dargestellt. Gemäß den Anforderungen sind die Ergebnisse der Subgruppen für die ein p-Wert für den Interaktionsterm von $p<0,05$ vorliegt, detailliert dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert für den Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist ($p\geq0,05$), sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die dossierspezifischen post-hoc Subgruppenanalysen wurden analog zu den a-priori-geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Wurde bei den a-priori-geplanten Auswertungen ein statistisches Modell mit Kovariablen bzw. Stratifizierung verwendet, dann wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen und Stratifizierung auch für die Subgruppenanalysen angewandt. Kovariablen, die der untersuchten Subgruppe entsprachen (z.B. HRD Status), wurden bei der Berechnung für die jeweilige Subgruppe stets aus dem Modell ausgeschlossen. Da diese Kovariablen bei der Auswertung der entsprechenden Subgruppe nur eine Ausprägung aufweisen, hätte ihre Verwendung keine Auswirkungen auf die berechneten Ergebnisse. Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Dafür wurden jeweils dieser Interaktionsterm sowie die Subgruppenvariable als Kovariablen zusätzlich in das statistische Modell aufgenommen.

So wurde für die Subgruppenauswertungen und die Berechnung der p-Werte für die Interaktionsterme für die Wirksamkeitsendpunkte (OS, PFS, PFS2, TFST) eine stratifizierte Cox-Regression verwendet. Für die Endpunkte zum Gesundheitsstatus und der Lebensqualität (FOSI, EQ-5D VAS, EROTC-QLQ-C30, EROTC-QLQ-OV28) wurden die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf den Auswertungen der mittleren Veränderung zu Baseline aller vorliegenden Daten (Gesamt) berechnet. Um valide Schätzungen mit dem verwendeten MMRM sicherzustellen wurden für diese Berechnungen alle Messzeitpunkte (Zyklen) ausgeschlossen bei denen Daten für weniger als 5 Patienten pro Behandlungsarm vorlagen. Für alle untersuchten unerwünschten Ereignisse wurden die p-Werte der Interaktionsterme, wegen

der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen, für die Zeit bis zum jeweiligen Ereignis unter Verwendung einer nicht adjustierten Cox-Regression berechnet.

Weitere Details zu den verwendeten statistischen Modellen und Kovariablen sind in den jeweiligen Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen beschrieben.

Für die Subgruppe Resttumor wurden Patientinnen mit FIGO-Stadium III und einer Primäroperation ausgeschlossen, da es auf Grund eines Einschlusskriteriums innerhalb dieser Patientengruppe nur Patientinnen mit Resttumor-Stadien R1/R2 und keine R0-Patientinnen gab. Diese Population wird im Weiteren als ITT-Resttumor und ITT-GVD-Resttumor bzw. SAF-Resttumor und SAF-GVD-Resttumor bezeichnet. Die genaue Verteilung der Merkmale zur Selektion für diese Populationen sind für die ITT/SAF und ITT-GVD/SAF-GVD Population in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Da nur die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, werden auch für die Subgruppenauswertungen keine Meta-Analysen durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind darüber hinaus jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt ([8]IQWiG, 2020), bedingt durch große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen (multiples Testen), sowie die generell geringe Power und die, auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung, eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-174 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.*

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

#### 4.3.1.3.10.1 Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-174: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| Gesamtüberleben | p=0,4183 | p=0,4810 | p=0,8948 | p=0,4066 | **p=0,0371** |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.185b)

Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| Gesamtüberleben | p=0,7798 | p=0,7875 | p=0,8196 | p=0,2860 | p=0,0906 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.2., 2.3, 2.4, 2.5, 2.186b)

In der Population ITT-Resttumor zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Resttumor. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Bei allen a priori geplanten Subgruppen (Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen, Startdosierung), für die kein p-Wert für den Interaktionsterm berechnet wurde, lagen für die ITT-Population numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile für Niraparib (HR <1) vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.15, 2.16, 2.18). Für die ITT-GVD-Population lagen statistisch nicht signifikante Ergebnisse mit jeweils unterschiedlichen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppen vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.11, 2.12, 2.14). Die a priori definierte Subgruppe

Region ist identisch mit der post-hoc definierten Subgruppe Region deren Ergebnisse zu den Interaktionstermen in obiger Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Gesamtüberleben (ITT-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=339** | **N=177** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 53 (15,6) | 29 (16,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,98 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,622; 1,546) | |
| p-Wert [3] | 0,9337 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **117** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 31 (13,9) | 12 (10,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,47 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,756; 2,877) | |
| p-Wert [3] | 0,2526 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **116** | **60** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 22 (19,0) | 17 (28,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,56 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,292; 1,076) | |
| p-Wert [3] | 0,0778 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (26,1; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Todesfall jeglicher Ursache<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.185a, 2.185b) | | |

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Weder in den Subgruppen R0 und R1/R2, noch in der gesamten ITT-Resttumor-Population zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein signifikanter Behandlungsunterschied. Während in der Subgruppe der Patientinnen mit R0 ein numerischer Vorteil für Placebo beobachtet wurde, lag in der Subgruppe der Patientinnen mit R1/R2 ein numerischer Vorteil für Niraparib vor.

Neben der multiplen Testproblematik ist zu beachten, dass der verwendete Datenschnitt vom 17.11.2020 mit einer Gesamtrate an Todesfällen von nur 15,3% in der ITT-Population, lediglich eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist erst nach Erreichen einer Gesamtrate der Todesfälle von 60% geplant.

#### 4.3.1.3.10.2 Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-177: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** | **Start-dosierung** |
| Progressionsfreies Überleben | p=0,8455 | p=0,0569 | p=0,0609 | **p=0,0125** | **p=0,0094** | p=0,4924 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)
Startdosierung (a priori): Feste Startdosierung (300 mg Niraparib) vs individuelle Startdosierung (300 mg oder 200 mg Niraparib, in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der Thrombozytenzahl)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.25, 2.26, 2.27, 2.28, 2.183b. 2.199)

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** | **Start-dosierung** |
| Progressionsfreies Überleben | p=0,6090 | p=0,4664 | **p=0,0126** | p=0,2713 | **p=0,0080** | **p=0,0401** |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)
Startdosierung (a priori): Feste Startdosierung (300 mg Niraparib) vs individuelle Startdosierung (300 mg oder 200 mg Niraparib, in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der Thrombozytenzahl)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.25, 2.26, 2.27, 2.28, 2.183b, 2.199)

In den Populationen ITT-Resttumor und ITT-GVD-Resttumor zeigen sich im Endpunkt Progressionsfreies Überleben Hinweise (p<0,05) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe Resttumor. Weiter zeigten sich in der Population ITT ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe HRD Status und in der Population ITT-

GVD ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe BRCA Status und Startdosierung. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Bei allen a priori geplanten Subgruppen, für die kein p-Wert für den Interaktionsterm berechnet wurde, lagen in der ITT-Population für 8 der untersuchten 10 Subgruppen (Rasse, ECOG Performance Status, Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF bzw. Randomisierung Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF bzw. Randomisierung, und HRD (außer für HRnd)) einheitlich numerische und statistisch signifikante Vorteile für Niraparib vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.43, 2.44, 2.47, 2.48, 2.49, 2.50, 2.54). Für die Subgruppen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und Baseline CA-125 Wert (Anhang 4-G, Tabellen 2.45, 2.52) lagen Vorteile für Niraparib vor, die in jeweils einer Subgruppenkategorie auch signifikant waren. Für die Subgruppe Primärtumorstelle (Anhang 4-G, Tabelle 2.46) lag für Ovarial und Eileiter ein Effekt zugunsten von Niraparib vor, der für Ovarial auch statistisch signifikant war. Einzig für Primärtumorstelle-Primär peritoneal zeigte sich eine umgekehrte, statistisch nicht signifikant Effektrichtung.

Für die ITT-GVD-Population lagen statistisch nicht signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Niraparib innerhalb der 6 von 10 untersuchten Subgruppen (Rasse, ECOG Performance Status, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Baseline CA-125 Wert, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß Randomisierung und HRD) vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.30, 2.31, 2.32, 2.35, 2.39, 2.41) bzw. bei der Subgruppe Primärtumorstelle mit unterschiedlicher Effektrichtung (Anhang 4-G, Tabelle 2.33). Numerische, statistisch signifikante Vorteile für Niraparib lagen bei allen Kategorien der Subgruppen Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF bzw. Randomisierung und Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.34, 2.36, 2.37).

Die a priori definierte Subgruppen Region und BRCA sind durch die post-hoc definierten Subgruppen Region und BRCA Status abgedeckt, deren Ergebnisse zu den Interaktionstermen in obiger Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Progressionsfreies Überleben (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **HRD Status: HRd, n** | **247** | **126** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 109 (44,1) | 90 (71,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,48 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,360; 0,632) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 24,2 | 11,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (16,7; NBB) | (8,4; 13,7) |
| **HRD Status: HRp, n** | **169** | **80** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 130 (76,9) | 68 (85,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,62 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,456; 0,835) | |
| p-Wert [3] | 0,0015 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 8,3 | 5,4 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (7,2; 10,5) | (4,5; 7,0) |
| **HRD Status: HRnd, n** | **71** | **40** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 49 (69,0) | 27 (67,5) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,622; 1,637) | |
| p-Wert [3] | 0,9654 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,0 | 8,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (7,8; 14,2) | (5,7; 16,5) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.28) | | |

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

In den Subgruppen HRd und HRp, sowie in der gesamten ITT-Population, zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen mit HRnd kein signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben (ITT-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=339** | **N=177** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 204 (60,2) | 135 (76,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,537; 0,836) | |
| p-Wert [3] | 0,0004 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 13,8 | 8,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,2; 16,1) | (7,3; 10,4) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **117** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 122 (54,7) | 81 (69,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,595; 1,070) | |
| p-Wert [3] | 0,1227 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 16,4 | 12,7 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (13,7; 19,4) | (8,2; 16,4) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **116** | **60** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 82 (70,7) | 54 (90,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,40 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,277; 0,586) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 10,7 | 5,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (8,1; 13,6) | (4,5; 7,0) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.183a, 2.183b) | | |

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

In der Subgruppe R1/R2, wie auch in der gesamten ITT-Resttumor-Population zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen mit R0 liegt ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib vor.

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Progressionsfreies Überleben (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 29 (38,2) | 23 (74,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,33 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,186; 0,570) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 25,7 | 11,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (16,6; NBB) | (9,4; 14,3) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 95 (66,4) | 64 (74,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,580; 1,108) | |
| p-Wert [3] | 0,1816 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 9,7 | 7,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (7,4; 11,4) | (6,5; 8,3) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 4 (44,4) | 5 (71,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,25 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,016; 3,997) | |
| p-Wert [3] | 0,2888 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 5,7 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (7,8; NBB) | (5,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.22) | | |

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In allen drei Subgruppen zeigte sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der in der Subgruppe BRCAmut wie auch in der gesamten ITT-GVD-Population signifikant ist.

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben (ITT-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 90 (57,7) | 62 (72,1) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,480; 0,935) | |
| p-Wert [3] | 0,0181 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 13,6 | 8,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (10,5;16,5) | (7,3; 11,2) |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 55 (52,4) | 33 (61,1) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,99 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,620; 1,575) | |
| p-Wert [3] | 0,9434 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 14,2 | 13,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (10,5; NBB) | (8,2; 19,2) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 35 (68,6) | 29 (90,6) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,31 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,169; 0,573) | |
| p-Wert [3] | 0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,0 | 6,7 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (8,0; 13,9) | (4,6; 7,6) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.184a, 2.184b) | | |

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

In der Subgruppe R1/R2, wie auch in der gesamten ITT-GVD-Resttumor-Population zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein signifikanter Behandlungsunterschied. In der Subgruppe der Patientinnen mit R0 liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Startdosierung“ für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Startdosierung“ für Progressionsfreies Überleben (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Feste Startdosierung, n** | **72** | **42** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 34 (47,2) | 35 (83,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,38 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,228; 0,627) | |
| p-Wert [3] | 0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 19,3 | 7,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,8; NBB) | (5,7; 11,2) |
| **Individuelle Startdosierung, n** | **156** | **82** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 94 (60,3) | 57 (69,5) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,72 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,514; 1,007) | |
| p-Wert [3] | 0.0547 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 12,2 | 8,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (9,7; 16,4) | (6,8; 12,7) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.200) | | |

Für die a priori geplante Subgruppe Startdosierung wurden keine Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

In beiden Subgruppen zeigte sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der in der Subgruppe Feste Startdosierung wie auch in der gesamten ITT-GVD-Population signifikant ist.

#### 4.3.1.3.10.3 Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression – RCT

Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | p=0,1411 | p=0,2303 | p=0,5744 | p=0,1149 | **p=0,0020** |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.61, 2.62, 2.63, 2.64, 2.178b) | | | | | |

Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | p=0,6640 | p=0,6477 | p=0,5568 | p=0,8480 | **p=0,0182** |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.56, 2.57, 2.58, 2.59, 2.188b) | | | | | |

In den Populationen ITT-Resttumor und ITT-GVD-Resttumor zeigen sich im Endpunkt Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression Hinweise (p<0,05) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppe Resttumor. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Bei allen a priori geplanten Subgruppen (Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen, Startdosierung), für die kein p-Wert für den Interaktionsterm berechnet wurde, lagen für die ITT-Population keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Diese zeigten, außer für die Subgruppe „Startdosierung-Individuell“, stets Vorteile für Niraparib (HR <1) (Anhang4-G, Tabellen 2.69, 2.70, 2.72). Für die ITT-GVD-Population lagen statistisch nicht signifikante

Ergebnisse mit jeweils unterschiedlichen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppen vor (Anhang4-G, Tabellen 2.65, 2.66, 2.68). Die a priori definierte Subgruppe Region ist identisch mit der post-hoc definierten Subgruppe Region deren Ergebnisse zu den Interaktionstermen in obiger Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=339** | **N=117** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 102 (30,1) | 54 (30,5) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,93 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,666; 1,299) | |
| p-Wert [3] | 0,6707 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 31,3 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (28,7; NBB) | (27,5; NBB) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **117** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 65 (29,1) | 25 (21,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,40 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,871; 2,255) | |
| p-Wert [3] | 0,1625 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 31,3 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (26,2; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **116** | **60** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 37 (31,9) | 29 (48,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,47 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,284; 0,788) | |
| p-Wert [3] | 0,0033 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 17,8 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (22,2; NBB) | (15,3; 27,5) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit zweiter Progression oder Tod | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.187a, 2.187b) | | |

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

In der Subgruppe R1/R2, wie auch in der gesamten ITT-Resttumor-Population, zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit R1/R2 signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit R0 liegt ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Placebo vor.

Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an PFS2-Ereignissen von 28,9% in der ITT bzw. 25,9% in der ITT-GVD sind zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung für diesen Endpunkt noch keine belastbaren Ergebnisse zu erwarten.

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 44 (28,2) | 19 (22,1) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,33 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,774; 2,290) | |
| p-Wert [3] | 0,2994 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 29 (27,6) | 6 (11,1) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,50 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,028; 6,059) | |
| p-Wert [3] | 0,0367 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (21,4; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 15 (29,4) | 13 (40,6) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,66 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,307; 1,430) | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (ITT-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| p-Wert [3] | 0,2916 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 19,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (16,7; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit zweiter Progression oder Tod<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.188a, 2.188b) | | |

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD-Resttumor)

In der Subgruppe R0, wie auch in der gesamten ITT-GVD-Resttumor-Population, zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression ein Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit R0 signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit R1/R2 liegt dagegen ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib vor.

Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an PFS2-Ereignissen von 28,9% in der ITT bzw. 25,9% in der ITT-GVD sind zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung für diesen Endpunkt noch keine belastbaren Ergebnisse zu erwarten.

#### 4.3.1.3.10.4 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT

Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | p=0,2228 | p=0,0885 | **p=0,0051** | **p=0,0046** | p=0,1008 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.79, 2.80, 2.81, 2.82, 2.189b)

Tabelle 4-189: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | p=0,7418 | p=0,2598 | **p=0,0006** | **p=0,0235** | p=0,1276 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65; Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd; HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.74, 2.75, 2.76, 2.77, 2.190b)

In den Populationen ITT und ITT-GVD zeigen sich im Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie Hinweise (p<0,05) auf mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppen

BRCA Status und HRD Status. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Bei allen a priori geplanten Subgruppen, für die kein p-Wert für den Interaktionsterm berechnet wurde, lagen bei den Subgruppen Neoadjuvante Chemotherapie gemäß CRF und Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie gemäß CRF der ITT-Population numerische, statistisch signifikante Vorteile für Niraparib (HR <1) vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.87, 2.88). Numerische, aber nicht-signifikante Vorteile für Niraparib lagen bei der Subgruppe Startdosierung vor (Anhang 4-G, Tabellen 2.90).

Für die genannten Subgruppen der ITT-GVD-Population lagen (Anhang 4-G, Tabellen 2.83, 2.84, 2.86) numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile für Niraparib vor.

Die a priori definierte Subgruppe Region ist identisch mit der post-hoc definierten Subgruppe Region deren Ergebnisse zu den Interaktionstermen in obiger Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **152** | **71** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 56 (36,8) | 46 (64,8) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,38 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,259; 0,571) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Todesfall (Monate) [4] | NBB | 14,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (24,7; NBB) | (11,6; 18,2) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **310** | **163** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 191 (61,6) | 106 (65,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,82 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,646; 1,042) | |
| p-Wert [3] | 0,1039 | |
| Median, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Todesfall (Monate) [4] | 13,7 | 10,4 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,9; 15,5) | (8,8; 13,2) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **25** | **12** |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 12 (48,0) | 6 (50,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,00 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,323; 3,072) | |
| p-Wert [3] | 0,9945 | |
| Median, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Todesfall (Monate) [4] | 11,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (7,4; NBB) | (6,7; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der oben genannten Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.81) | | |

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

In der Subgruppe BRCAmut und BRCAwt zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit BRCAmut, wie auch für die gesamte ITT-Population, signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit BRCAnd liegt kein Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=487** | **N=246** |
| **HRD Status: HRd, n** | **247** | **126** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 95 (38,5) | 77 (61,1) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,47 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,345; 0,633) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 13,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (24,7; NBB) | (11,4; 17,5) |
| **HRD Status: HRp, n** | **169** | **80** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 117 (69,2) | 57 (71,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,75 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,541; 1,026) | |
| p-Wert [3] | 0,0714 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,6 | 7,9 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (9,7; 13,9) | (6,6; 10,4) |
| **HRD Status: HRnd, n** | **71** | **40** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 47 (66,2) | 24 (60,0) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,20 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,721; 1,982) | |
| p-Wert [3] | 0,4874 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 13,3 | 13,8 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (10,4; 16,6) | (8,6; NBB) |
| Statistische Methode [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie | | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.82) | | |

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

In der Subgruppe HRd und HRp zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit HRd, wie auch für die gesamte ITT-Population, signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit HRnd liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 21 (27,6) | 23 (74,2) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,25 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,138; 0,464) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 14,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (10,8; 18,5) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | 143 | 86 |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 91 (63,6) | 53 (61,6) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,96 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,682; 1,356) | |
| p-Wert [3] | 0,8180 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,9 | 10,4 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (10,3; 14,3) | (8,6; 13,7) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | 9 | 7 |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 4 (44,4) | 5 (71,4) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,25 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,016; 3,997) | |
| p-Wert [3] | 0,2888 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 7,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (8,5; NBB) | (6,5; NBB) |
| Statistische Methode [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie | | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata<br>[3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.76) | | |

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In allen drei Subgruppen zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit BRCAmut, wie auch für die gesamte ITT-GVD-Population, signifikant ist.

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **HRD Status: HRd, n** | **120** | **56** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 40 (33,3) | 36 (64,3) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,39 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,249; 0,624) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | NBB | 14,1 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (20,6; NBB) | (11,1; 19,3) |
| **HRD Status: HRp, n** | **77** | **45** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 54 (70,1) | 31 (68,9) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,84 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,536; 1,314) | |
| p-Wert [3] | 0,4413 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,0 | 8,8 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (8,8; 13,6) | (7,0; 13,2) |
| **HRD Status: HRnd, n** | **31** | **23** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 22 (71,0) | 14 (60,9) |
| Stratifizierte Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,04 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,514; 2,123) | |
| p-Wert [3] | 0,9024 | |
| Median, Zeit bis zum Todesfall (Monate) [4] | 11,7 | 11,7 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (8,5; 15,7) | (6,7; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit erster Folgetherapie<br>[2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Neoadjuvante Chemotherapie, Bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie und HRD Status als Strata | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ITT-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.77) | | |

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach HRD Status: HRnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

In der Subgruppe HRd und HRp zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der für Patientinnen mit HRd, wie auch für die gesamte ITT-GVD-Population, signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit HRnd liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

#### 4.3.1.3.10.5 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT

Tabelle 4-194: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| FOSI | p=0,6297 | p=0,3724 | p=0,2492 | p=0,6277 | p=0,9494 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.97, 2.98, 2.99, 2.100, 2.191b) | | | | | |

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| FOSI | p=0,6637 | p=0,3251 | p=0,0530 | p=0,2659 | p=0,1940 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.92, 2.93, 2.94, 2.95, 2.192b) | | | | | |

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels FOSI zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

#### 4.3.1.3.10.6 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-196: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| EQ-5D VAS | p=0,8299 | p=0,0646 | p=0,2626 | p=0,4693 | p=0,7664 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.159, 2.160, 2.161, 2.162, 2.197b) | | | | | |

Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| EQ-5D VAS | p=0,3429 | p=0,1148 | p=0,3743 | p=0,5799 | p=0,1582 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.154, 2.155, 2.156, 2.157, 2.198b) | | | | | |

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

#### 4.3.1.3.10.7 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-198: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/ Lebensqualitäts-Skala | p=0,9241 | p=0,3680 | **p=0,0443** | p=0,8184 | p=0,7009 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.119, 2.120, 2.121, 2.122, 2.193b) | | | | | |

Tabelle 4-199: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/ Lebensqualitäts-Skala | p=0,9586 | p=0,9491 | p=0,3771 | p=0,8321 | p=0,3532 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65;<br>Region: Europa vs Nord Amerika;<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.114, 2.115, 2.116, 2.117, 2.194b) | | | | | |

In der Population ITT zeigt sich für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala ein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche

Effektmodifikation durch die Subgruppe BRCA Status. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **BRCA Status: BRCAmut** | | | |
| | n | 149 | 70 |
| | LS Mean (SE) [1] | 0,5 (0,99) | -3,4 (1,44) |
| | (95% KI) [1] | (-1,5; 2,4) | (-6,3; -0,6) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,9 (1,75) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (0,5; 7,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,0266 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,32 (0,04; 0,61) | |
| **BRCA Status: BRCAwt** | | | |
| | n | 304 | 161 |
| | LS Mean (SE) [1] | -0,9 (0,79) | 1,5 (1,09) |
| | (95% KI) [1] | (-2,4; 0,7) | (-0,6; 3,7) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,4 (1,35) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,1; 0,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0759 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,18 (-0,37; 0,02) | |
| **BRCA Status: BRCAnd** | | | |
| | n | 25 | 12 |
| | LS Mean (SE) [1] | -0,1 (2,18) | 1,8 (2,92) |
| | (95% KI) [1] | (-4,5; 4,3) | (-4,1; 7,7) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,9 (3,65) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-9,3; 5,5) | |
| | p-Wert [1] | 0,6085 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,18 (-0,87; 0,52) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| | | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.121) | | |

In der Subgruppe BRCAmut zeigte sich für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30-allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib. In den Subgruppen BRCAwt und BRCAnd zeigte sich jeweils ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

#### 4.3.1.3.10.8 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 – RCT

Tabelle 4-201: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| **EORTC-QLQ-OV28** | | | | | |
| Körperbild | p=0,2667 | p=0,8853 | p=0,0914 | p=0,1747 | p=0,7917 |
| Sexualität | p=0,8734 | p=0,2110 | p=0,2514 | p=0,6104 | p=0,4991 |
| Einstellung zu Krankheit/Behandlung | p=0,5224 | p=0,2460 | p=0,6392 | p=0,5042 | p=0,8509 |
| Abdominal/GI | p=0,4714 | p=0,1027 | **p=0,0402** | p=0,6556 | p=0,3371 |
| Periphere Neuropathie | **p=0,0289** | p=0,1758 | p=0,8695 | p=0,1732 | p=0,7698 |
| Hormonelle menopausale Symptome | p=0,5365 | p=0,3089 | p=0,1025 | p=0,6830 | p=0,7273 |
| Andere Chemotherapie Nebeneffekte | p=0,2713 | p=0,1283 | p=0,4672 | p=0,2309 | p=0,7628 |
| Haarausfall | p=0,4343 | **p=0,0110** | p=0,0539 | p=0,6337 | **p=0,0262** |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65;
Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.139, 2.140, 2.141, 2.142, 2.195b)

Tabelle 4-202: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28 für PR-30-5017-C (PRIMA) (ITT-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
| **EORTC-QLQ-OV28** | | | | | |
| Körperbild | p=0,7834 | p=0,8141 | p=0,0738 | p=0,3726 | p=0,4175 |
| Sexualität | p=0,8391 | p=0,1518 | p=0,9897 | p=0,6240 | p=0,7012 |
| Einstellung zu Krankheit/Behandlung | p=0,0965 | p=0,1000 | p=0,4814 | p=0,6005 | p=0,1232 |
| Abdominal/GI | p=0,1739 | **p=0,0146** | **p=0,0167** | p=0,4126 | p=0,9222 |
| Periphere Neuropathie | p=0,2095 | p=0,3184 | p=0,6408 | p=0,6322 | p=0,8390 |
| Hormonelle menopausale Symptome | p=0,2133 | p=0,2842 | p=0,2463 | p=0,3367 | p=0,5311 |
| Andere Chemotherapie Nebeneffekte | p=0,1685 | p=0,7094 | p=0,3089 | p=0,2295 | p=0,5797 |
| Haarausfall | p=0,2209 | p=0,2498 | p=0,5886 | p=0,3418 | p=0,8802 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65;
Region: Europa vs Nord Amerika;
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd;
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der ITT-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.134, 2.135, 2.136, 2.137, 2.196b)

Für die ITT-Population bzw. ITT-Resttumor-Population zeigte sich für die folgenden Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation:

- Alter bei EORTC-QLQ-OV28-Periphere Neuropathie
- Region bei EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall
- BRCA Status bei EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI
- Resttumor bei EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall

Für die ITT-GVD-Population zeigte sich für den Endpunkt EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI die Subgruppen Region und BRCA Status ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Periphere Neuropathie (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **Alter: <65** | | | |
| | n | 293 | 145 |
| | LS Mean (SE) [1] | -9,1 (1,01) | -8,9 (1,46) |
| | (95% KI) [1] | (-11,0; -7,1) | (-11,8; -6,1) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,1 (1,78) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-3,6; 3,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,9468 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,01 (-0,21; 0,19) | |
| **Alter: ≥65** | | | |
| | n | 187 | 99 |
| | LS Mean (SE) [1] | -5,6 (1,21) | -10,9 (1,70) |
| | (95% KI) [1] | (-8,0; -3,2) | (-14,2; -7,6) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 5,3 (2,09) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (1,2; 9,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,0113 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,32 (0,07; 0,57) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.139) | | | |

In der Subgruppe Alter ≥65 Jahre zeigte sich für den Endpunkt EORTC-QLQ-OV28-Periphere Neuropathie ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen mit Alter <65 Jahre, wie auch für die gesamte ITT-Population, liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **Region: Europa** | | | |
| | n | 263 | 129 |
| | LS Mean (SE) [1] | -25,7 (0,89) | -22,3 (1,29) |
| | (95% KI) [1] | (-27,5; -24,0) | (-24,8; -19,7) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,5 (1,56) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,5; -0,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,0273 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,24 (-0,45; -0,03) | |
| **Region: Nord Amerika** | | | |
| | n | 214 | 113 |
| | LS Mean (SE) [1] | -20,0 (0,75) | -20,5 (1,21) |
| | (95% KI) [1] | (-21,5; -18,5) | (-22,8; -18,1) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 0,4 (1,42) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,3; 3,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,7563 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,04 (-0,19; 0,27) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.140) | | | |

In der Subgruppe Europa Jahre zeigte sich für den EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall ein signifikanter Behandlungs-unterschied zugunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen aus Nord Amerika, wie auch für die gesamte ITT-Population, liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=487** | **N=246** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **BRCA Status: BRCAmut** | | | |
| | n | 150 | 70 |
| | LS Mean (SE) [1] | 2,5 (0,91) | 4,3 (1,37) |
| | (95% KI) [1] | (0,7; 4,2) | (1,6; 7,0) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -1,9 (1,65) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-5,1; 1,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,2578 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,17 (-0,45; 0,12) | |
| **BRCA Status: BRCAwt** | | | |
| | n | 306 | 162 |
| | LS Mean (SE) [1] | 4,8 (0,74) | 1,5 (1,03) |
| | (95% KI) [1] | (3,3; 6,2) | (-0,5; 3,6) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 3,2 (1,27) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (0,8; 5,7) | |
| | p-Wert [1] | 0,0106 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,25 (0,06; 0,44) | |
| **BRCA Status: BRCAnd** | | | |
| | n | 25 | 12 |
| | LS Mean (SE) [1] | -0,8 (2,29) | 2,7 (3,15) |
| | (95% KI) [1] | (-5,4; 3,9) | (-3,7; 9,2) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,5 (3,97) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-11,6; 4,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,3827 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,31 (-1,01; 0,39) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.141) | | |

In der Subgruppe BRCAwt zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In den Subgruppen der Patientinnen mit BRCAmut und BRCAnd, wie auch für die gesamte ITT-Population, liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall (ITT-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=339** | **N=177** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | |
| **Gesamt** | | |
| n | 332 | 173 |
| LS Mean (SE) [1] | -22,4 (0,64) | -20,2 (0,92) |
| (95% KI) [1] | (-23,6; -21,1) | (-22,0; -18,4) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,2 (1,12) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-4,4; 0,0) | |
| p-Wert [1] | 0,0507 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,19 (-0,37, 0,0) | |
| **Resttumor: R0** | | |
| n | 218 | 116 |
| LS Mean (SE) [1] | -21,9 (0,78) | -18,0 (1,08) |
| (95% KI) [1] | (-23,5; -20,4) | (-20,2; -15,9) |
| Differenz LS Mean (SE) [1] | -3,9 (1,33) | |
| Differenz (95% KI) [1] | (-6,5; -1,3) | |
| p-Wert [1] | 0,0037 | |
| Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,34 (-0,56; -0,11) | |
| **Resttumor: R1/R2** | | |
| n | 114 | 57 |
| LS Mean (SE) [1] | -23,9 (1,15) | -25,6 (1,72) |

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall (ITT-Resttumor) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | (95% KI) [1] | (-26,2; -21,7) | (-29,0; -22,2) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 1,7 (2,07) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-2,4, 5,8) | |
| | p-Wert [1] | 0,4096 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,14 (-0,19; 0,46) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.141) | | | |

In der Subgruppe R0 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Haarausfall, wie auch für die gesamte ITT-Resttumor-Population, ein Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib, der in der Subgruppe mit R0 signifikant ist. In der Subgruppe der Patientinnen mit R1/R2 liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT-GVD) | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **Region: Europa** | | | |
| | n | 123 | 62 |
| | LS Mean (SE) [1] | 4,5 (1,06) | -0,2 (1,52) |
| | (95% KI) [1] | (2,4; 6,6) | (-3,2; 2,8) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 4,7 (1,87) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (1,0; 8,4) | |
| | p-Wert [1] | 0,0126 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,40 (0,09; 0,71) | |
| **Region: Nord Amerika** | | | |
| | n | 103 | 62 |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | LS Mean (SE) [1] | 1,7 (1,01) | 4,4 (1,32) |
| | (95% KI) [1] | (-0,3; 3,7) | (1,8; 7,0) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -2,7 (1,66) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-6,0; 0,6) | |
| | p-Wert [1] | 0,1092 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,26 (-0,58; 0,06) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 5 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.135) | | | |

In der Subgruppe Europa Jahre zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen aus Nord Amerika, wie auch für die gesamte ITT-GVD-Population, liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | | **N=228** | **N=124** |
| **Veränderung zu Baseline Gesamt** | | | |
| **BRCA Status: BRCAmut** | | | |
| | n | 75 | 31 |
| | LS Mean (SE) [1] | -0,3 (1,26) | 4,1 (1,95) |
| | (95% KI) [1] | (-2,8; 2,2) | (0,2; 7,9) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -4.3 (2,33) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-9,0; 0,3) | |
| | p-Wert [1] | 0,0645 | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI (ITT-GVD)** | | |
|---|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | | **Niraparib** | **Placebo** |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,40 (-0,82; 0,03) | |
| **BRCA Status: BRCAwt** | | | |
| | n | 142 | 86 |
| | LS Mean (SE) [1] | 6,3 (1,09) | 0,9 (1,41) |
| | (95% KI) [1] | (4,1; 8,4) | (-1,9; 3,7) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | 5,4 (1,80) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (1,9; 8,9) | |
| | p-Wert [1] | 0,0029 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | 0,42 (0,14; 0,69) | |
| **BRCA Status: BRCAnd** | | | |
| | n | 9 | 7 |
| | LS Mean (SE) [1] | -0,1 (3,64) | 0,4 (4,00) |
| | (95% KI) [1] | (-7,9; 7,7) | (-8,2; 9,1) |
| | Differenz LS Mean (SE) [1] | -0,6 (5,46) | |
| | Differenz (95% KI) [1] | (-12,3; 11,2) | |
| | p-Wert [1] | 0,9210 | |
| | Hedges‘ g (95% KI) [2] | -0,05 (-1,04; 0,94) | |
| | statistische Methodik | [1] Basierend auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufälligen Effekten (Baseline (als stetige Kovariable), Interaktion zwischen Baseline und Visite, Patientin). Visiten mit weniger als 3 Patientinnen in einem Behandlungsarm auf Subgruppenebene sind im Modell nicht enthalten.<br>[2] Korrigierter Hedges‘ g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE) | |
| Quelle: ([64]GSK, 2020, Tabelle 2.136) | | | |

In der Subgruppe BRCAwt Jahre zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-OV28-Abdominal/GI ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In den Subgruppen der Patientinnen mit BRCAmut und BRCAnd, wie auch für die gesamte ITT-GVD-Population, liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

#### 4.3.1.3.10.9 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-209: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse | **p=0,0103** | p=0,3326 | p=0,4067 | p=0,0780 | **p=0,0016** |
| **Unerwünschte Ereignisse nach SOC**<br>**PT** | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,1408 | **p=0,0025** | p=0,1577 | p=0,9657 | p=0,1503 |
| Übelkeit | p=0,4000 | p=0,8838 | p=0,4270 | p=0,6346 | p=0,0800 |
| Durchfall | NB | NB | NB | NB | p=0,7448 |
| Verstopfung | p=0,4489 | p=0,2520 | **p=0,0116** | p=0,1612 | p=0,2325 |
| Abdominalschmerzen | p=0,7834 | p=0,1534 | p=0,9270 | p=0,6666 | p=0,7425 |
| Erbrechen | p=0,4591 | p=0,6082 | p=0,6672 | p=0,4951 | p=0,6767 |
| Abdominale Distension | p=0,6193 | p=0,3251 | p=0,4784 | p=0,8318 | p=0,6736 |
| Trockener Mund | p=0,5483 | p=0,9843 | p=0,9908 | p=0,9870 | p=0,3354 |
| Bauchwassersucht | p=0,9931 | p=0,8916 | p=0,8013 | p>0,9999 | NB |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | p=0,3986 | p=0,8018 | p=0,8460 | p=0,5631 | NB |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | p=0,5818 | p=0,5428 | p=0,5499 | p=0,4783 | **p=0,0445** |
| Anämie | p=0,3205 | p=0,4883 | p=0,7820 | p=0,7088 | p=0,0555 |
| Thrombozytopenie | p=0,8054 | p=0,5323 | p=0,9849 | p=0,2325 | p=0,1677 |
| Neutropenie | p=0,3798 | p=0,6125 | p=0,3145 | p=0,6571 | p=0,0760 |
| Leukopenie | p=0,4287 | p=0,9496 | p=0,1510 | p=0,4504 | p=0,1547 |
| Untersuchungen | p=0,3900 | p=0,7369 | p=0,8487 | p=0,0799 | p=0,6130 |
| Verminderte Thrombozytenzahl | p=0,9772 | p=0,2006 | p=0,9997 | p=0,9995 | NB |
| Verminderte Neutrophilenzahl | p=0,9814 | p=0,1839 | p=0,7058 | p=0,9997 | p=0,9868 |
| Verminderte Leukozytenzahl | p=0,9570 | p=0,4484 | p=0,9997 | p=0,3023 | p=0,8090 |
| Erhöhtes Kreatinin im Blut | p=0,6299 | p=0,1274 | p=0,7027 | p=0,4248 | p=0,9882 |
| Erhöhte Aspartataminotransferase | p=0,1244 | p=0,8490 | p=0,9720 | p=0,8628 | p=0,1132 |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut | p=0,6185 | p=0,0838 | p=0,8887 | **p=0,0178** | p=0,7787 |
| Gewichtszunahme | p=0,5274 | p=0,1410 | p=0,9795 | p=0,1297 | NB |
| Verminderte Lymphozytenzahl | p=0,2511 | p=0,3637 | p>0,9999 | p=0,8141 | p=0,9910 |
| Erhöhtes Kohlenhydrat-Antigen 125 | p=0,2435 | p=0,8013 | p=0,9610 | p=0,7351 | NB |
| Erkrankungen des Nervensystems | p=0,3067 | p=0,6924 | p=0,8076 | p=0,4187 | p=0,2375 |
| Kopfschmerzen | p=0,3948 | p=0,3385 | p=0,5613 | p=0,3766 | p=0,2904 |
| Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen | **p=0,0088** | p=0,5130 | p=0,1496 | p=0,1422 | p=0,2275 |
| Dyspnoe | **p=0,0090** | p=0,7224 | p=0,3003 | p=0,5239 | p=0,9823 |
| Epistaxis | p=0,9884 | p=0,9067 | p=0,9872 | p=0,9999 | p=0,4113 |
| Belastungsdyspnoe | p=0,9900 | p=0,7955 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | p=0,9197 | p=0,3634 | p=0,7844 | p=0,2035 | p= 0,1446 |
| Verminderter Appetit | p=0,3048 | p=0,4314 | p=0,2910 | p=0,4281 | **p=0,0010** |
| Hypokaliämie | p=0,8126 | p=0,7134 | p=0,9193 | p=0,9998 | NB |
| Hyponatriämie | p=0,9869 | p=0,9886 | p>0,9999 | p=0,4816 | NB |
| Trockene Haut | NB | NB | NB | NB | p=0,5691 |
| Pruritus | p=0,1168 | p=0,8854 | p=0,1948 | p=0,2374 | p=0,5362 |
| Photosensitivität | p=0,9880 | p=0,9864 | p=0,6494 | p=0,9676 | p=0,9921 |
| Psychiatrische Störungen | p=0,1213 | p=0,3095 | p=0,1713 | p=0,5539 | p=0,4577 |
| Schlaflosigkeit | p=0,0959 | p=0,4777 | p=0,3750 | p=0,5562 | p=0,8100 |
| Gefäßerkrankungen | p=0,9770 | p=0,5173 | p=0,2609 | p=0,8136 | p=0,7473 |
| Hypertonie | p=0,1845 | p=0,7775 | p=0,0594 | p=0,9463 | p=0,8490 |
| Herzerkrankungen | p=0,6108 | p=0,2907 | p=0,9191 | p=0,3796 | p=0,9842 |
| Herzklopfen | p=0,5441 | p=0,7865 | p=0,6655 | p=0,8344 | p=0,9890 |
| Schmerzen des Bewegungsapparates | NB | NB | NB | NB | p=0,9887 |
| Prellung | p=0,9884 | p=0,9925 | p=0,9682 | p=0,9909 | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
NB=Nicht berechnet

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC und PTs für die basierend auf der gesamten SAF bzw. SAF-Resttumor-Population ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.<br>Alter: <65 vs. ≥65<br>Region: Europa vs. Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd<br>Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.25, 3.27, 3.29, 3.31, 3.33, 3.34, 3.35, 3.36, 3.161b, 3.162b) | | | | | |

Tabelle 4-210: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse | **p=0,0485** | p=0,5616 | p=0,4349 | p=0,2490 | **p=0,0012** |
| **Unerwünschte Ereignisse nach**<br>**SOC**<br>**PT** | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,2548 | p=0,0688 | p=0,1373 | p=0,9962 | p=0,2997 |
| Übelkeit | p=0,8361 | p=0,9739 | p=0,1869 | p=0,6686 | p=0,1110 |
| Durchfall | NB | NB | NB | NB | p=0,9487 |
| Verstopfung | p=0,7327 | p=0,6108 | **p=0,0077** | p=0,0987 | p=0,3483 |
| Abdominalschmerzen | p=0,2598 | p=0,2324 | p=0,1485 | p=0,4316 | p=0,2164 |
| Erbrechen | p=0,6178 | p=0,1557 | p=0,5274 | p=0,8156 | NB |
| Trockener Mund | p=0,5755 | p=0,9893 | p=0,9971 | p=0,8388 | NB |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | p=0,8810 | p=0,3009 | p=0,4419 | p=0,6576 | p=0,2474 |
| Anämie | p=0,4206 | p=0,2573 | p=0,6493 | p=0,4610 | **p=0,0212** |
| Thrombozytopenie | p=0,8600 | p=0,6254 | p=0,9998 | p=0,9768 | p=0,5937 |
| Neutropenie | p=0,9532 | p=0,4397 | p=0,4345 | p=0,8332 | p=0,3174 |
| Leukopenie | p=0,7468 | p=0,4197 | p=0,4576 | p=0,8987 | p=0,2961 |
| Untersuchungen | p=0,4295 | p=0,4497 | p=0,9858 | p=0,3825 | p=0,3888 |
| Verminderte Thrombozytenzahl | p=0,9864 | p=0,9852 | p=0,9999 | p>0,9999 | NB |
| Verminderte Neutrophilenzahl | p=0,9887 | p=0,6851 | p>0,9999 | p=0,9998 | p=0,9995 |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Verminderte Leukozytenzahl | p=0,8097 | p=0,9991 | p>0,9999 | p=0,6285 | NB |
| Gewichtszunahme | p=0,9905 | p=0,9646 | p=0,6833 | p>0,9999 | NB |
| Erkrankungen des Nervensystems | p=0,4359 | p=0,7454 | p=0,6084 | p=0,6851 | NB |
| Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen | **p=0,0410** | p=0,3144 | p=0,2434 | p=0,8612 | p=0,2682 |
| Dyspnoe | NB | NB | NB | NB | p=0,6731 |
| Oropharyngeale Schmerzen | p=0,4768 | p=0,8256 | p=0,4829 | p=0,8643 | NB |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | p=0,3013 | p=0,7974 | p=0,3101 | p=0,1619 | NB |
| Verminderter Appetit | p=0,0613 | p=0,6332 | p=0,6536 | p=0,9209 | NB |
| Pruritus | p=0,2000 | p=0,4786 | p=0,3525 | p=0,9377 | p=0,3154 |
| Psychiatrische Störungen | **p=0,0338** | p=0,1506 | **p=0,0260** | p=0,5025 | NB |
| Hypertonie | p=0,3484 | p=0,8620 | **p=0,0188** | p=0,6957 | NB |
| Herzerkrankungen | p=0,9863 | p=0,5769 | p=0,4755 | p=0,0811 | p=0,9893 |
| Herzklopfen | p=0,9932 | p=0,9930 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | p=0,2389 | **p=0,0499** | p=0,4453 | p=0,1155 | NB |
| Muskelkrämpfe | p=0,8807 | p=0,7267 | p=0,9965 | p=0,2923 | NB |
| Prellung | p=0,9928 | p=0,9996 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben

NB=Nicht berechnet

SOC und PTs für die basierend auf der gesamten SAF-GVD-Population ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.

Alter: <65 vs. ≥65

Region: Europa vs. Nord Amerika

BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd

HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd

Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.26, 3.28, 3.30, 3.32, 3.39, 3.40, 3.41, 3.42, 3.163b, 3.164b)

Die Ergebnisse aller Subgruppen, für die sich eine Effektmodifikation gezeigt hat, sind im Folgenden detailliert dargestellt. Die zugehörigen Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-211: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **Alter: <65, n** | **294** | **145** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 290 (98,6) | 136 (93,8) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,65 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,340; 2,033) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,2) | (0,2; 0,5) |
| **Alter: ≥65, n** | **190** | **99** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 189 (99,5) | 89 (89,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,89 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,198; 3,802) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,2) | (0,5; 0,9) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.25) | | |

In beiden Subgruppen, Alter <65 und ≥65 Jahre, wie auch für die gesamte SAF-Population, zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 335 (99,1) | 161 (92,0) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,16 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,776; 2,631) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,2) | (0,3; 0,5) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 223 (100,0) | 105 (90,5) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,86 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,221; 3,672) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,1) | (0,4; 0,6) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 112 (97,4) | 56 (94,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,44 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,038; 2,008) | |
| p-Wert [3] | 0,0264 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,2 | 0,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,3) | (0,1; 0,5) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.161a, 3.161b) | | |

In den Subgruppen R0 und R1/R2, sowie für die gesamte SAF-Resttumor-Population zeigten sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niraparib | 115 | 5 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 59 | 10 | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **Alter: <65, n** | **294** | **145** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 119 (40,5) | 52 (35,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,10 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,794; 1,529) | |
| p-Wert [3] | 0,5650 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 25,0 | 15,0 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (17,3; NBB) | (10,6; NBB) |
| **Alter: ≥65, n** | **190** | **99** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 92 (48,4) | 24 (24,2) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,33 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,486; 3,657) | |
| p-Wert [3] | 0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 10,6 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (6,5; 23,9) | (18,0; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.33) | | |

In der Subgruppe Alter ≥65 Jahre, wie auch für die gesamte SAF-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Alter <65 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Dyspnoe (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **Alter: <65, n** | **294** | **145** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 47 (16,0) | 23 (15,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,02 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,617; 1,675) | |
| p-Wert [3] | 0,9499 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **Alter: ≥65, n** | **190** | **99** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 42 (22,1) | 7 (7,1) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 3,51 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,575; 7,818) | |
| p-Wert [3] | 0,0011 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.33) | | |

In der Subgruppe Alter ≥65 Jahre, wie auch für die gesamte SAF-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Dyspnoe ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Alter <65 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-215: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **Region: Europa, n** | **268** | **131** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 205 (76,5) | 96 (73,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,29 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,010; 1,643) | |
| p-Wert [3] | 0,0449 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,6 | 2,7 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,3; 1,0) | (1,2; 4,5) |
| **Region: Nord Amerika, n** | **216** | **113** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 195 (90,3) | 79 (69,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,37 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,816; 3,089) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,3 | 2,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,2; 0,3) | (1,4; 3,6) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.36) | | |

In den Subgruppen Europa und Nordamerika, wie auch für die gesamte SAF-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **152** | **70** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 57 (37,5) | 22 (31,4) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,26 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,771; 2,066) | |
| p-Wert [3] | 0,3569 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (16,2; NBB) | (14,6; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **307** | **162** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 126 (41,0) | 23 (14,2) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 3,51 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,250; 5,478) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 21,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (11,4; NBB) | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **25** | **12** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 10 (40,0) | 3 (25,0) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,70 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,467; 6,184) | |
| p-Wert [3] | 0,4169 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,6; NBB) | (1,0; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.34) | | |

Die Subgruppe BRCAwt, wie auch die gesamte SAF-Population weist einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib auf. In den Subgruppen BRCAmut und BRCAnd zeigten sich für das unerwünschte Ereignis Verstopfung keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **HRD Status: HRd, n** | **245** | **125** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 28 (11,4) | 2 (1,6) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 7,16 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,705; 30,093) | |
| p-Wert [3] | 0,0017 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **HRD Status: HRp, n** | **168** | **79** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 5 (3,0) | 4 (5,1) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,56 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,150; 2,087) | |
| p-Wert [3] | 0,3811 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **HRD Status: HRnd, n** | **71** | **40** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 11 (15,5) | 1 (2,5) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 6,77 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,872; 52,614) | |
| p-Wert [3] | 0,0342 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (23,0; NBB) | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert. | |

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „HRD Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut (SAF) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.35) | | |

In den Subgruppen HRd und HRnd, wie auch in der gesamten SAF-Population, zeigten sich für das unerwünschte Ereignis erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Die Subgruppe HRp wies einen nicht signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib auf.

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SAF-Resttumor) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 264 (78,1) | 43 (24,6) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 5,27 | |
| 95% Konfidenzintervall | (3,801; 7,293) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 1,0) | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 179 (80,3) | 26 (22,4) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 6,59 | |
| 95% Konfidenzintervall | (4,344; 9,991) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 0,9) | NBB |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 85 (73,9) | 17 (28,8) |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 3,42 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,024; 5,791) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,8; 1,9) | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.162a, 3.162b) | | |

In den Subgruppen R0 und R1/R2, sowie für die SAF-Resttumor-Population zeigten sich für das unerwünschte Ereignis Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Verminderter Appetit (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 70 (20,7) | 18 (10,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,17 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,294; 3,647) | |
| p-Wert [3] | 0,0026 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 51 (22,9) | 6 (5,2) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 4,99 | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse - Verminderter Appetit (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (2,139; 11,619) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 19 (16,5) | 12 (20,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,77 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,370; 1,581) | |
| p-Wert [3] | 0,4667 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.162a, 3.162b) | | |

In der Subgruppe R0, sowie für die SAF-Resttumor-Population zeigten sich für das unerwünschte Ereignis verminderter Appetit signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Der Behandlungsunterschied in der Subgruppe R1/R2 zugunsten von Niraparib ist nicht signifikant.

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Alter: <65, n** | **148** | **79** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 145 (98,0) | 76 (96,2) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,50 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,133; 1,987) | |
| p-Wert [3] | 0,0042 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,2) | (0,2; 0,5) |
| **Alter: ≥65, n** | **80** | **45** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 79 (98,8) | 40 (88,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,63 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,755; 3,949) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,3) | (0,3; 1,0) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.26) | | |

In der Subgruppe Alter <65 Jahre und ≥65 Jahre, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population, zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Alter ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 154 (98,7) | 82 (95,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,72 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,312; 2,267) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,2) | (0,2; 0,5) |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 105 (100,0) | 50 (92,6) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,45 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,715; 3,486) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,1 | 0,5 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,0; 0,1) | (0,2; 0,6) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 49 (96,1) | 32 (100,0) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,01 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,640; 1,580) | |
| p-Wert [3] | 0,9542 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 0,3 | 0,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,1; 0,5) | (0,1; 0,5) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.163a, 3.163b) | | |

Für die Subgruppe R0, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Resttumor-Population, zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. Für Patientinnen der Subgruppe R1/R2 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Alter: <65, n** | **148** | **79** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 53 (35,8) | 29 (36,7) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,90 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,569; 1,417) | |
| p-Wert [3] | 0,6434 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 25,6 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (19,4; NBB) | (9,2; NBB) |
| **Alter: ≥65, n** | **80** | **45** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 37 (46,3) | 12 (26,7) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,08 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,084; 3,994) | |
| p-Wert [3] | 0,0243 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 7,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (4,8; NBB) | (17,4; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.42) | | |

In der Subgruppe Alter ≥65 Jahre, wie auch in der gesamten SAF-GVD-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Alter <65 Jahre zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Alter: <65, n** | **148** | **79** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 50 (33,8) | 23 (29,1) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,13 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,689; 1,860) | |
| p-Wert [3] | 0,6243 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 27,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (20,2; NBB) | (17,8; NBB) |
| **Alter: ≥65, n** | **80** | **45** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 26 (32,5) | 5 (11,1) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 3,68 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,411; 9,588) | |
| p-Wert [3] | 0,0044 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (14,5; NBB) | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.42) | | |

In der Subgruppe Alter ≥65 Jahre, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis psychiatrische Störungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. Zuungunsten von Niraparib zeigte sich für die Subgruppe Alter <65 Jahre ein nicht-signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **Region: Europa, n** | **124** | **62** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 34 (27,4) | 25 (40,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,61 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,367; 1,030) | |
| p-Wert [3] | 0,0625 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | 20,6 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (6,9; NBB) |
| **Region: Nord Amerika, n** | **104** | **62** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 64 (61,5) | 33 (53,2) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,17 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,771; 1,790) | |
| p-Wert [3] | 0,4477 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 6,0 | 6,2 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (3,9; 7,4) | (3,1; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.41) | | |

In der Subgruppe Europa, Nord Amerika, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Verstopfung (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 20 (26,3) | 10 (32,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,82 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,385; 1,767) | |
| p-Wert [3] | 0,6168 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (13,1; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 58 (40,6) | 11 (12,8) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 3,93 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,063; 7,502) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 21,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (10,7; NBB) | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 5 (55,6) | 1 (14,3) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 4,39 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,508; 37,908) | |
| p-Wert [3] | 0,1424 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 9,4 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,2; NBB) | (1,0; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.39) | | |

Für die Subgruppe BRCAwt, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib errechnet. In der Subgruppe BRCAmut und BRCAnd zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Verstopfung kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 23 (30,3) | 12 (38,7) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,399; 1,621) | |
| p-Wert [3] | 0,5333 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (6,5; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 50 (35,0) | 13 (15,1) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,60 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,408; 4,787) | |
| p-Wert [3] | 0,0015 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 27,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (14,5; NBB) | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 3 (33,3) | 3 (42,9) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,91 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,184; 4,537) | |
| p-Wert [3] | 0,9125 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | 16,3 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,5; NBB) | (2,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert. | |

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Psychiatrische Störungen (SAF-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.39) | | |

Für die Subgruppe BRCAwt, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib errechnet. In der Subgruppe BRCAmut und BRCAnd zeigte sich für das unerwünschte Ereignis psychiatrische Störungen kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-227: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Hypertonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Hypertonie (SAF-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 13 (17,1) | 7 (22,6) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 0,73 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,292; 1,842) | |
| p-Wert [3] | 0,5089 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (12,9; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 30 (21,0) | 4 (4,7) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 5,09 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,791; 14,446) | |
| p-Wert [3] | 0,0007 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 27,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 0 | 1 (14,3) |
| Analyse | | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse - Hypertonie (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Hazard Ratio [2] | NBB | |
| 95% Konfidenzintervall | NBB | |
| p-Wert [3] | NBB | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (4,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.39) | | |

Für die Subgruppe BRCAwt, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib errechnet. In der Subgruppe BRCAmut und BRCAnd zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Hypertonie kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-228: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse – Anämie (SAF-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 81 (51,9) | 21 (24,4) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 2,59 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,598; 4,188) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 3,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,0; NBB) | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 58 (55,2) | 10 (18,5) |
| Analyse | | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse – Anämie (SAF-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Hazard Ratio [2] | 4,05 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,063; 7,949) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 3,0 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,9; NBB) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 23 (45,1) | 11 (34,4) |
| Analyse | | |
| Hazard Ratio [2] | 1,24 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,600; 2,548) | |
| p-Wert [3] | 0,5832 | |
| Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4] | 18,4 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,5; NBB) | (4,9; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.164a, 3.164b) | | |

Für die Subgruppe R0, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Resttumor-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis Anämie ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. Für Patientinnen der Subgruppe R1/R2 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

#### 4.3.1.3.10.10 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 – RCT

Tabelle 4-229: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 | p=0,6061 | p=0,6591 | p=0,4684 | p=0,0858 | p=0,3460 |
| **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach**<br>**SOC**<br>**PT** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | p=0,7691 | p=0,0582 | p=0,9372 | p=0,9032 | p=0,1728 |
| Anämie | p=0,1591 | p=0,3511 | p=0,9751 | p=0,8919 | p=0,2948 |
| Thrombozytopenie | p=0,9842 | p=0,9786 | p=0,9997 | p=0,9997 | p=0,9835 |
| Neutropenie | p=0,5939 | p=0,2302 | p=0,7464 | p=0,8036 | p=0,9877 |
| Untersuchungen | p=0,6334 | p=0,0583 | p=0,4850 | p=0,8776 | p=0,3079 |
| Gefäßerkrankungen | p=0,6565 | p=0,2289 | p=0,9587 | p=0,8569 | p=0,7523 |
| Hypertonie | p=0,9264 | p=0,3060 | p=0,7679 | p=0,9228 | p=0,9916 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | p=0,9881 | p=0,8347 | p=0,1302 | p=0,9999 | NB |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | p=0,9896 | p=0,9890 | p=0,9998 | p>0,9999 | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
NB=Nicht berechnet

SOC und PTs für die basierend auf der gesamten SAF-Population ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.
Alter: <65 vs. ≥65
Region: Europa vs. Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd
HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd
Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.57, 3.59, 3.61, 3.63, 3.68, 3.70, 3.72, 3.74, 3.167b, 3.168b)

Tabelle 4-230: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 | p=0,5140 | p=0,6055 | p=0,6971 | p=0,1729 | p=0,7024 |
| **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC**<br>**PT** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | p=0,9837 | p=0,9110 | p=0,9998 | p=0,9998 | p=0,9855 |
| Anämie | p=0,9862 | p=0,8479 | p=0,9998 | p=0,9998 | p=0,9879 |
| Thrombozytopenie | p=0,9909 | p=0,9863 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9906 |
| Neutropenie | p=0,9925 | p=0,9909 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9935 |
| Untersuchungen | p=0,9863 | p=0,1340 | p=0,8007 | p=0,8811 | p=0,8744 |
| Gefäßerkrankungen | p=0,7474 | p=0,3443 | p=0,2301 | p=0,9311 | NB |
| Hypertonie | p=0,8427 | p=0,5570 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
NB=Nicht berechnet

SOC und PTs für die basierend auf der gesamten SAF-GVD-Population ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.
Alter: <65 vs. ≥65
Region: Europa vs. Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd
HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd
Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.58, 3.60, 3.62, 3.64, 3.65, 3.69, 3.71, 3.73, 3.169b, 3.170b)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation.

#### 4.3.1.3.10.11 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-231: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | p=0,8663 | p=0,8532 | p=0,6783 | p=0,5019 | p=0,3803 |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach**<br>**SOC**<br>**PT** | | | | | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen) | p=0,3354 | p=0,9077 | p=0,9978 | p=0,9143 | p=0,3354 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br><br>SOC und PTs für die basierend auf der gesamten SAF-Population ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.<br>Alter: <65 vs. ≥65<br>Region: Europa vs. Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd<br>Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.127, 3.129, 3.131, 3.133, 3.137, 3.139, 3.141, 3.143, 3.179b) | | | | | |

Tabelle 4-232: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | p=0,8673 | p=0,5735 | p=0,9989 | p=0,7257 | p=0,0511 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br><br>Alter: <65 vs. ≥65<br>Region: Europa vs. Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd<br>Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor) | | | | | |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.128, 3.130, 3.132, 3.134, 3.181b) | | | | | |

Für die SAF-GVD-Population zeigten sich keine berechenbaren signifikanten Unterschiede auf SOC/PT-Ebene.

Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation.

#### 4.3.1.3.10.12 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – RCT

Tabelle 4-233: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | p=0,9959 | p=0,9955 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>NB=Nicht berechnet<br><br>Alter: <65 vs. ≥65<br>Region: Europa vs. Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd<br>Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.105, 3.109, 3.111, 3.113) | | | | | |

Tabelle 4-234: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | p=0,9993 | p=0,9994 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
NB=Nicht berechnet

Alter: <65 vs. ≥65
Region: Europa vs. Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd
HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd
Resttumor: R0 vs. R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.108, 3.110, 3.112, 3.114)

Für den Endpunkt Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (tödlich) zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation. Auf Grund der geringen Ereigniszahlen für tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zwei Todesfälle unter Niraparib und ein Todesfall unter Placebo, wurden keine Subgruppenauswertungen auf SOC/PT-Ebene für diesen Endpunkt durchgeführt.

#### 4.3.1.3.10.13 Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-235: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | p=0,3322 | p=0,6130 | p=0,8530 | p=0,8726 | p=0,4363 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben

Alter: <65 vs. ≥65
Region: Europa vs. Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd
HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd
Resttumor: R0 vs. R1/R2

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.45, 3.47, 3.49, 3.51, 3.165b) | | | | | |

Tabelle 4-236: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | p=0,2016 | p=0,6344 | p>0,9999 | p=0,9465 | p=0,5191 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br><br>Alter: <65 vs. ≥65<br>Region: Europa vs. Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs. BRCAwt vs. BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs. HRp vs. HRnd<br>Resttumor: R0 vs. R1/R2<br><br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.46, 3.48, 3.50, 3.52, 3.166b) | | | | | |

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation.

#### 4.3.1.3.10.14 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Tabelle 4-237: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | p=0,9043 | p=0,2435 | p=0,2610 | p=0,9218 | **p=0,0413** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,3114 | p=0,5601 | p=0,7344 | p=0,7573 | p=0,0521 |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,3636 | p=0,6741 | p=0,7586 | p=0,7567 | p=0,1411 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,5724 | p=0,2679 | p=0,8474 | p=0,9964 | p=0,1817 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,4002 | p=0,5997 | p=0,4336 | p=0,6705 | p=0,0982 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,1769 | p=0,7928 | p=0,0896 | p=0,9900 | p=0,7986 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,5006 | p=0,9934 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9653 |
| Pneumonitis Ereignisse | p=0,9999 | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9985 |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9953 | p=0,9944 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9986 |
| Panzytopenie-Ereignisse | p=0,9962 | p=0,9961 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Embryo-fötale Toxizität | p=0,9973 | p=0,9974 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9971 |
| MDS-/AML-Ereignisse | p=0,9961 | p=0,9977 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.77, 3.79, 3.81, 3.83, 3.171b)

Tabelle 4-238: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | p=0,4806 | p=0,5062 | **p=0,0213** | p=0,8789 | p=0,1380 |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,4488 | p=0,2989 | p=0,6137 | p=0,5200 | **p=0,0186** |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,8281 | p=0,5303 | p=0,9997 | p=0,5812 | p=0,2717 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,7559 | p=0,8517 | p=0,9222 | p=0,5095 | p=0,1929 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,9964 | p=0,4043 | p=0,3017 | p=0,9134 | p=0,1139 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,3283 | p=0,8996 | **p=0,0183** | p=0,8208 | p=0,8324 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,9998 | p=0,9989 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Pneumonitis Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9989 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9990 |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9992 | p=0,9992 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9992 |
| Panzytopenie-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Embryo-fötale Toxizität | p=0,9995 | p=0,9993 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9996 |
| MDS-/AML-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)
NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen
Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.70, 3.80, 3.82, 3.84, 3.173b)

Die Ergebnisse aller Subgruppen, für die sich eine Effektmodifikation gezeigt hat, sind im Folgenden detailliert dargestellt. Die zugehörigen Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Gruppen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 295 (87,3) | 52 (29,7) |
| Hazard Ratio [2] | 6,00 | |
| 95% Konfidenzintervall | (4,429; 8,118) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 0,7) | (24,0; NBB) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 200 (89,7) | 33 (28,4) |
| Hazard Ratio [2] | 7,40 | |
| 95% Konfidenzintervall | (5,053;10,830) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,5; 0,7) | (24,0; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 95 (82,6) | 19 (32,2) |
| Hazard Ratio [2] | 3,98 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,415; 6,564) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 0,9) | (10,1; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.171a, 3.171b) | | |

Für die Subgruppe R0 und R1/R2, wie auch für die gesamte SAF-Resttumor-Population, zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Number of Patients at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niraparib | 338 | 57 | 38 | 29 | 23 | 19 | 14 | 13 | 9 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 | | |
| Placebo | 175 | 135 | 111 | 91 | 72 | 53 | 47 | 38 | 34 | 30 | 25 | 16 | 7 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Number of Patients at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niraparib | 223 | 32 | 22 | 15 | 11 | 9 | 9 | 8 | 6 | 5 | 5 | 2 | 1 | 0 | | |
| Placebo | 116 | 93 | 77 | 68 | 55 | 43 | 40 | 35 | 31 | 28 | 23 | 15 | 7 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 62 (81,6) | 17 (54,8) |
| Hazard Ratio [2] | 2,22 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,291; 3;832) | |
| p-Wert [3] | 0,0034 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,8 | 11,1 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 1,2) | (1,8; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 119 (83,2) | 24 (27,9) |
| Hazard Ratio [2] | 5,05 | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| 95% Konfidenzintervall | (3,235; 7,893) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 0,8) | (NBB; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 7 (77,8) | 1 (14,3) |
| Hazard Ratio [2] | 7,84 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,952; 64,563) | |
| p-Wert [3] | 0,0231 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 1,0 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,0; NBB) | (0,3; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.80) | | |

Für die Subgruppen BRCAmut, BRCAwt und BRCAnd, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population, zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie Ereignisse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 14 (18,4) | 7 (22,6) |
| Hazard Ratio [2] | 0,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,322; 1,980) | |
| p-Wert [3] | 0,6263 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (12,9; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 32 (22,4) | 4 (4,7) |
| Hazard Ratio [2] | 5,49 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,942; 15,545) | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie Ereignisse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| p-Wert [3] | 0,0003 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 27,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (21,2; NBB) | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 0 | 1 (14,3) |
| Hazard Ratio [2] | NBB | |
| 95% Konfidenzintervall | NBB | |
| p-Wert [3] | NBB | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (4,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.80) | | |

Für die Subgruppen BRCAwt, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse Hypertonie signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Für BRCAmut und BRCAnd war der Behandlungsunterschied nicht signifikant bzw. nicht berechenbar.

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anämie Ereignisse (SAF-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 82 (52,6) | 21 (24,4) |
| Hazard Ratio [2] | 2,64 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,628; 4,264) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 3,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,0; NBB) | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 59 (56,2) | 10 (18,5) |
| Hazard Ratio [2] | 4,17 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,125; 8,177) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 2,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,9; NBB) | NBB |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 23 (45,1) | 11 (34,4) |
| Hazard Ratio [2] | 1,24 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,600; 2,548) | |
| p-Wert [3] | 0,5832 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 18,4 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,5; NBB) | (4,9; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.173a, 3.173b) | | |

Für die Subgruppe R0, wie auch für die SAF-GVD-Resttumor-Population, zeigte sich für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse Anämie signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Für die Subgruppe R1/R2 war der Behandlungsunterschied nicht signifikant.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1 und 2

Tabelle 4-243: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | p=0,8217 | p=0,3875 | p=0,2284 | p=0,8809 | **p=0,0209** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach mit CTCAE Grad 1,2**<br>**Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,5781 | p=0,5417 | p=0,7428 | p=0,7764 | **p=0,0397** |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,3705 | p=0,6280 | p=0,7644 | p=0,7333 | p=0,1239 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,5186 | p=0,4664 | p=0,6580 | p=0,9593 | p=0,2453 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,3222 | p=0,6807 | p=0,2439 | p=0,4970 | p=0,1945 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,0797 | p=0,6224 | **p=0,0436** | p=0,9146 | p=0,9834 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,5944 | p=0,9936 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9952 |
| Pneumonitis Ereignisse | p=0,9999 | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9985 |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9992 | p=0,9993 | p>0,9999 | p>0,9999 | NB |
| Panzytopenie-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Embryo-fötale Toxizität | p=0,9994 | p=0,9993 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9995 |
| MDS-/AML-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben

Alter: <65 vs ≥65

Region: Europa vs Nord Amerika

BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd

HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd

Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)

NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen

Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.87, 3.89, 3.91, 3.93, 3.172b)

Tabelle 4-244: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | p=0,6065 | p=0,4609 | **p=0,0348** | p=0,9177 | p=0,0877 |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach mit CTCAE Grad 1,2**<br>**Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,6650 | p=0,2374 | p=0,5946 | p=0,5843 | **p=0,0244** |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,7980 | p=0,5433 | p=0,9997 | p=0,5371 | p=0,2745 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,9547 | p=0,6254 | p=0,8606 | p=0,6782 | p=0,4303 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,6829 | p=0,6231 | p=0,2388 | p=0,7204 | p=0,3260 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,2269 | p=0,8117 | **p=0,0208** | p=0,6597 | p=0,8228 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p>0,9999 | p=0,9988 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9999 |
| Pneumonitis Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9989 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9990 |
| Thromboembolische Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Panzytopenie-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Embryo-fötale Toxizität | p=0,9995 | p=0,9993 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9996 |
| MDS-/AML-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)

NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen
Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.88, 3.92, 3.94, 3.174b)

Die Ergebnisse aller Subgruppen, für die sich eine Effektmodifikation gezeigt hat, sind im Folgenden detailliert dargestellt. Die zugehörigen Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Gruppen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-245: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 290 (85,8) | 47 (26,9) |
| Hazard Ratio [2] | 6,14 | |
| 95% Konfidenzintervall | (4,482; 8,407) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 0,7) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 199 (89,2) | 29 (25,0) |
| Hazard Ratio [2] | 8,08 | |
| 95% Konfidenzintervall | (5,408; 12,059) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,7 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,6; 0,7) | (NBB; NBB) |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 91 (79,1) | 18 (30,5) |
| Hazard Ratio [2] | 3,72 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,234; 6,210) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 1,0) | (NBB; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.172a, 3.172b) | | |

Für die Subgruppen R0 und R1/R2, wie auch für die gesamte SAF-Resttumor-Population zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Number of Patients at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niraparib | 338 | 65 | 42 | 34 | 27 | 22 | 18 | 16 | 11 | 9 | 7 | 2 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 175 | 137 | 112 | 91 | 73 | 54 | 49 | 38 | 33 | 29 | 24 | 15 | 7 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor: R0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach Resttumor: R1/R2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse (SAF)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=484** | **N=244** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **152** | **70** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 27 (17,8) | 9 (12,9) |
| Hazard Ratio [2] | 1,28 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,597; 2,730) | |
| p-Wert [3] | 0,5266 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 35,0 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (35,0; NBB) | (NBB; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **307** | **162** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 45 (14,7) | 6 (3,7) |
| Hazard Ratio [2] | 4,22 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,801; 9,903) | |
| p-Wert [3] | 0,0003 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (27,8; NBB) | (NBB; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **25** | **12** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 2 (8,0) | 2 (16,7) |
| Hazard Ratio [2] | 0,55 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,078; 3,948) | |
| p-Wert [3] | 0,5498 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (NBB; NBB) | (4,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.89) | | |

Für die Subgruppe BRCAwt, wie auch für die gesamte SAF-Population zeigte sich für Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 - Hypertonie Ereignisse signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Für die Subgruppen BRCAmut und BRCAnd war der Behandlungsunterschied nicht signifikant.

Tabelle 4-247: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse (SAF-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=338** | **N=175** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 209 (61,8) | 32 (18,3) |
| Hazard Ratio [2] | 4,78 | |
| 95% Konfidenzintervall | (3,287; 6,941) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 2,0 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,9; 2,8) | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **223** | **116** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 147 (65,9) | 19 (16,4) |
| Hazard Ratio [2] | 6,28 | |
| 95% Konfidenzintervall | (3,886; 10,160 | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 1,9 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,0; 2,5) | NBB |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **115** | **59** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 62 (53,9) | 13 (22,0) |
| Hazard Ratio [2] | 2,80 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,538; 5,108) | |
| p-Wert [3] | 0,0004 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 3,6 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,0; 18,4) | NBB |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test | |

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse (SAF-Resttumor) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.172a, 3.172b) | | |

Für die Subgruppen R0 und R1/R2, wie auch für die gesamte SAF-Resttumor-Population zeigte sich für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 Anämie Ereignisse signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 (SAF-GVD) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 62 (81,6) | 17 (54,8) |
| Hazard Ratio [2] | 2,22 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,290; 3;828) | |
| p-Wert [3] | 0,0035 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,8 | 11,1 |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 1,2) | (1,8; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 115 (80,4) | 23 (26,7) |
| Hazard Ratio [2] | 4,85 | |
| 95% Konfidenzintervall | (3,078; 7,628) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 0,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,7; 1,0) | (NBB; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 7 (77,8) | 1 (14,3) |
| Hazard Ratio [2] | 8,52 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,018; 71,388) | |
| p-Wert [3] | 0,0186 | |

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 1,3 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (0,0; 2,8) | (0,3; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.90) | | |

Für die Subgruppen BRCAmut, BRCAwt und BRCAnd, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population zeigte sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib.

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAmut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAwt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 nach BRCA Status: BRCAnd aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „BRCA Status“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 - Hypertonie Ereignisse (SAF-GVD)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=228** | **N=124** |
| **BRCA Status: BRCAmut, n** | **76** | **31** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 12 (15,8) | 7 (22,6) |
| Hazard Ratio [2] | 0,67 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,263; 1,700) | |
| p-Wert [3] | 0,3947 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (12,9; NBB) |
| **BRCA Status: BRCAwt, n** | **143** | **86** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 27 (18,9) | 4 (4,7) |
| Hazard Ratio [2] | 4,50 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,572; 12,856) | |
| p-Wert [3] | 0,0021 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 27,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | NBB |
| **BRCA Status: BRCAnd, n** | **9** | **7** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 0 | 1 (14,3) |
| Hazard Ratio [2] | NBB | |
| 95% Konfidenzintervall | NBB | |
| p-Wert [3] | NBB | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | NBB | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | NBB | (4,6; NBB) |
| Statistische Methode | [1] Patientinnen mit einem Ereignis<br>[2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.90) | | |

Für die Subgruppe BRCAwt zeigte sich für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 Hypertonie Ereignisse ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. Für die Subgruppen BRCAmut und BRCAnd, wie auch für die gesamte SAF-GVD-Population zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied bzw. dieser konnte nicht berechnet werden.

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-GVD-Resttumor)

| **Studie** | **Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse (SAF-GVD-Resttumor)** | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | **N=156** | **N=86** |
| **Gesamt** | | |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 80 (51,3) | 21 (24,4) |
| Hazard Ratio [2] | 2,54 | |
| 95% Konfidenzintervall | (1,569; 4,118) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 3,9 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,1; NBB) | NBB |
| **Resttumor: R0, n** | **105** | **54** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 57 (54,3) | 10 (18,5) |
| Hazard Ratio [2] | 3,95 | |
| 95% Konfidenzintervall | (2,012; 7,765) | |
| p-Wert [3] | <0,0001 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 2,8 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (1,9; NBB) | NBB |
| **Resttumor: R1/R2, n** | **51** | **32** |
| Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1] | 23 (45,1) | 11 (34,4) |
| Hazard Ratio [2] | 1,24 | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,600; 2,544) | |
| p-Wert [3] | 0,5859 | |
| Median, Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) [4] | 18,4 | NBB |
| 95% Konfidenzintervall [5] | (2,7; NBB) | (4,9; NBB) |
| Statistische Methode [1] Patientinnen mit einem Ereignis | | |

| Studie | Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Resttumor“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 – Anämie Ereignisse (SAF-GVD-Resttumor) | |
|---|---|---|
| **PR-30-5017-C (PRIMA)** | **Niraparib** | **Placebo** |
| | [2] Cox Proportional Hazards Model. Bei keinen Ereignissen oder niedrigen Ereignisraten in einer Behandlungsgruppe wird die Proportionalitätsannahme verletzt. Das Hazard Ratio ist nicht definiert.<br>[3] Log-Rank Test<br>[4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median<br>[5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation | |
| NBB=Nicht berechenbar<br>Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.172a, 3.172b) | | |

Für die Subgruppen R0, wie auch für die SAF-GVD-Resttumor-Population zeigte sich für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 Anämie signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Niraparib. Für die Subgruppe R1/R2 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3

Tabelle 4-251: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | p=0,6330 | p=0,6836 | p=0,8552 | p=0,4349 | p=0,8288 |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,1591 | p=0,3511 | p=0,9751 | p=0,8919 | p=0,2948 |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,9814 | p=0,9831 | p=0,9996 | p=0,9997 | p=0,9811 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,5103 | p=0,9125 | p=0,9984 | p=0,7725 | p=0,5139 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,7702 | p=0,5463 | p=0,9343 | p=0,9123 | p=0,9855 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,8764 | p=0,2855 | p=0,8113 | p=0,9197 | p=0,9917 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9977 |
| Pneumonitis Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9986 |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Panzytopenie-Ereignisse | p=0,9962 | p=0,9961 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Embryo-fötale Toxizität | p=0,9992 | p=0,9992 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9995 |
| MDS-/AML-Ereignisse | p=0,9961 | p=0,9977 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |

p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben
Alter: <65 vs ≥65
Region: Europa vs Nord Amerika
BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd
HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd
Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)

NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen
Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.97, 3.99, 3.101, 3.103, 3.175b)

Tabelle 4-252: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | p=0,0956 | p=0,7042 | p=0,7921 | p=0,8403 | p=0,2145 |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie-Ereignisse | p=0,9862 | p=0,8479 | p=0,9998 | p=0,9998 | p=0,9879 |
| Thrombozytopenie-Ereignisse | p=0,9885 | p=0,9893 | p=0,9999 | p=0,9999 | p=0,9889 |
| Leukopenie Ereignisse | p=0,9903 | p=0,9873 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9915 |
| Neutropenie-Ereignisse | p=0,9905 | p=0,9874 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9873 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,8427 | p=0,5570 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9940 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,9993 | p=0,9991 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9992 |
| Pneumonitis Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9992 | p=0,9992 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9992 |
| Panzytopenie-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Embryo-fötale Toxizität | NB | NB | NB | NB | NB |
| MDS-/AML-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65<br>Region: Europa vs Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)<br><br>NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen<br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.98, 3.100, 3.102, 3.104,3.176b) | | | | | |

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

### Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-253: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | p=0,2704 | p=0,2251 | p=0,9996 | p=0,4654 | p=0,9265 |
| **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie Ereignisse | p=0,9999 | p=0,9996 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Thrombozytopenie Ereignisse | p=0,9998 | p=0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9998 |
| Leukopenie Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9999 |
| Neutropenie Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9999 |
| Hypertonie Ereignisse | p=0,9992 | p=0,9992 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9992 |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,7356 | p=0,9946 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9653 |
| Pneumonitis Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9987 |
| Thromboembolische Ereignisse | p=0,9992 | p=0,9993 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9992 |
| Panzytopenie Ereignisse | p=0,9962 | p=0,9961 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Embryo-fötale Toxizität | NB | NB | NB | NB | NB |
| MDS-/AML Ereignisse | p=0,9961 | p=0,9977 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65<br>Region: Europa vs Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-Resttumor)<br><br>NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen<br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.146, 3.149, 3.151, 3.153, 3.183b) | | | | | |

Tabelle 4-254: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5017-C (PRIMA) (SAF-GVD)

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | p=0,3925 | p=0,9845 | p>0,9999 | p=0,6150 | p=0,5605 |
| **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Gruppe** | | | | | |
| Anämie Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9998 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Thrombozytopenie Ereignisse | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9996 |
| Leukopenie Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9987 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9988 |
| Neutropenie Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9987 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9988 |
| Hypertonie Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Neue maligne Erkrankungen außer MDS/AML | p=0,9998 | p=0,9989 | p>0,9999 | p>0,9999 | p>0,9999 |
| Pneumonitis Ereignisse | p>0,9999 | p=0,9989 | p>0,9999 | p>0,9999 | p=0,9990 |
| Thromboembolische Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Panzytopenie Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| Embryo-fötale Toxizität | NB | NB | NB | NB | NB |
| MDS-/AML-Ereignisse | NB | NB | NB | NB | NB |
| p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben<br>Alter: <65 vs ≥65 | | | | | |

| **PR-30-5017-C (PRIMA)**<br>**SAF-GVD**<br>**Endpunkt** | **Alter** | **Region** | **BRCA Status** | **HRD Status** | **Resttumor** |
|---|---|---|---|---|---|
| Region: Europa vs Nord Amerika<br>BRCA Status: BRCAmut vs BRCAwt vs BRCAnd<br>HRD Status: HRd vs HRp vs HRnd<br>Resttumor: R0 vs R1/R2 (basierend auf der SAF-GVD-Resttumor)<br><br>NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen<br>Quellen: ([64]GSK, 2020, Tabelle 3.148, 3.150, 3.152, 3.154, 3.184b) | | | | | |

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich kein Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*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 4-255: Liste der eingeschlossenen Studien

| **Studie** | **Publikation [Quelle]** | **Registriereintrag [Quelle]** | **Studienprotokoll [Quelle]** | **Studienbericht [Quelle]** |
|---|---|---|---|---|
| PR-30-5017-C (PRIMA) | Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer<br>A. González-Martín NEJM 2019<br>([40]González-Martín, et al., 2019)<br>Supplementary Appendix<br>A. González-Martín NEJM 2019<br>([66]González-Martín, et al., 2019)<br>Cochrane*:<br>EUCTR2015-000952-11-BE ([57]ICTRP, 2020)<br><br>EUCTR2015-000952-11-SE ([58]ICTRP, 2020)<br><br>NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020) | ClinicalTrials.gov: NCT02655016 ([54]ClinicalTrials.gov, 2020)<br>EU-CTR:<br>- 2015-000952-11<br>([55]EUCTR, 2016)<br>WHO-ICTRP:<br>- 2015-000952-11<br>([55]EUCTR, 2016)<br>- NCT02655016<br>([54]ClinicalTrials.gov, 2020) | 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 ([60]Tesaro, 2020) | NIRAPARIB<br>PR-30-5017-C<br>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<br>([56]Tesaro, 2019) |

### 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer***

***Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-256: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei 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 4-257: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2><br><Studie 3> | ●<br>● | | ●<br>● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-258: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-259: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-260: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*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).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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 4-261: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| **Studie** | **Zeitliche Parallelität der Gruppen** | **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** | **Verblindung** | | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Patient** | **Behandelnde Personen** | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-262: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

##### 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 4-263: 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 4-264: 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 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).*

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-265: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

##### 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 4-266: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.*

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 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*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).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Nutzenbewertung von Niraparib liegt für die vorliegende Indikation „Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-

Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben“ die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte bibliografische Literaturrecherche, eine Studienregistersuche, sowie deiner Suche auf den Internetseiten des G-BA sichergestellt (Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1.1). In der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) 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 Studie 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.*

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT/SAF-Populationen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-GVD/SAF-GVD-Subpopulationen ergänzend dargestellt.

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben, wie auch die Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur zweiten Progression und zur ersten Folgetherapie werden mittels Überlebenszeitanalysen ausgewertet. Ebenso die unerwünschten Ereignisse, für die die Zeit bis zum Auftreten des jeweilig ersten Ereignisses ausgewertet wird. Zusätzlich werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse für alle untersuchten Kategorien dargestellt. Für die Endpunkte FOSI, EQ-5D VAS, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-OV28 werden die jeweiligen Hauptergebnisse für die mittlere Veränderung zu Baseline für die gesamten Beobachtungen dargestellt. Darüber hinaus werden für diese Endpunkte Responder- und Überlebenszeitanalysen, basierend auf relevanten patientenindividuellen Verbesserungen und Verschlechterungen durchgeführt.

***Mortalität***

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigte sich bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes in beiden betrachteten Populationen kein Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (ITT: HR [95%-KI]: 0,90 [0,608; 1,326]; ITT-GVD: HR [95%-KI]: 0,96 [0,516; 1,773]. Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an Todesfällen von 15,3% in der ITT bzw. 12,8% in der ITT-GVD sind die Analysen noch wenig aussagekräftig. Zu diesem frühen Zeitpunkt der Studienauswertung war daher kein Unterschied zu erwarten. Die finale Auswertung für das Gesamtüberleben ist geplant sobald 60% der Patientinnen verstorben sind.

***Morbidität***

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigt sich eine deutliche und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in beiden betrachteten Studienpopulationen. Im Vergleich zu Placebo verlängert sich das mediane PFS um 5,6 (ITT) bzw. um 5,7 Monate (ITT-GVD), d.h. um mehr als 68,1% bzw. 69,2%. Dies zeigt sich entsprechend in einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression um 36% in der ITT- bzw. um 39% in der ITT-GVD-Population. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich durch die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität. Eine detaillierte Darstellung zur Patientenrelevanz von PFS in der PRIMA-Studie wird in 4.1 gegeben.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) steht einer Verlängerung unter Niraparib um 5,1 in der ITT und 6,4 Monate in der ITT-GVD

Population (ca. 50%) der Behandlung mit Placebo gegenüber. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug in der ITT Population unter Niraparib 17,1 Monate im Vergleich zu 12,0 Monaten unter Placebo (in der ITT-GVD Population waren es 18,0 Monate im Vergleich zu 11,6 Monaten). 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 dar. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil von dem Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ab. Das progressionsfreie Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung stellt hierfür einen etablierten Surrogatendpunkt dar.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Gesundheitszustand***

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, EQ-5D VAS und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel ist. Demzufolge stellt die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität unter aktiver Therapie im Vergleich zur ZVT, beobachtendes Abwarten, ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Messinstrumente FOSI und EQ-5D VAS sind zwar vorrangig der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen 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 Studien-Intervention 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.

Bei sieben der acht Items des EORTC-QLQ-OV28 ergeben sich für die ITT Population, wie auch bei allen 8 Items für die ITT-GVD, bei der Betrachtung über den gesamten Beobachtungzeitraum keine signifikanten Unterschiede für die mittlere Veränderung zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Für hormonelle menopausale Symptome zeigte sich in der ITT Population eine signifikante Veränderung (p=0,0047, Hedges‘ g (95% KI): 0,23

(0,07; 0,38)) zuungunsten von Niraparib. Auch zeigten sich zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen dem Ende der Behandlung und dem Follow-Up Woche 24 signifikante Behandlungsunterschiede für die mittlere Veränderung zu Baseline zugunsten von Niraparib (Körperbild (ITT) zu Follow-Up in Woche 12, hormonelle menopausale Symptome (ITT) zu Follow-Up in Woche 12, Haarausfall (ITT-GVD) zu Follow-Up in Woche 12 und 24), wie auch zuungunsten von Niraparib (periphere Neuropathie (ITT) zum Ende der Behandlung, Sexualität (ITT) zu Follow-Up in Woche 24). Bei der Betrachtung der Verbesserung und Verschlechterung anhand des Responsekriteriums (≥10 für Symptomskalen bzw. ≤-10 bei Funktionsskalen) für die ITT Population zeigte sich bei den Respondern mit Verschlechterung an Follow-Up Woche 12 ein signifikanter Vorteil für Niraparib bezüglich Abdominal/GI, während sich bei der Zeit bis zur Verbesserung ein signifikanter Nachteil für Niraparib zeigte.

***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie PRIMA zur Erstlinientherapie, sondern auch bereits zuvor in den Studien NOVA und NORA zur Erhaltungstherapie nach der Zweitlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat ([9]Mirza, et al., 2016;[10]Del Campo, et al., 2019;[11]Zhang, et al., 2020;[12]Wu, et al., 2020).

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE) oder den Schweregrad deren Ausprägung gering zu halten, ist unmittelbar patientenrelevant und daher ein wichtiges Therapieziel. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass im vorliegenden Fall Niraparib als eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wird.

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwere unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) und Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. In der ITT-GVD-Population wurden zudem häufiger UE von besonderem Interesse (incl. CTCAE Grad 1,2 und CTCAE Grad ≥3) beobachtet, sowie schwerwiegende UE von besonderem Interesse (wie z.B. Thrombozytopenie).

Die unter der Therapie mit Niraparib am häufigsten auftretenden UE sind bekannte, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind.

Es ist hervorzuheben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter einem höheren Progressionsrisiko stehen. Insgesamt traten unter Niraparib im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die jedoch zum Großteil leicht bis mittelschwer waren und zudem von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar sind. Unter Niraparib wurden insbesondere hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Thrombozytopenie, beobachtet. Bereits in der Studie NOVA konnten das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie

identifiziert werden (RADAR-Analysen ([13]Berek, et al., 2018)). Auf Grund dieser Ergebnisse wurde die Startdosierung von Niraparib, durch ein Amendment zum Studienprotokoll, in der PRIMA-Studie individualisiert. Für Patientinnen mit <77 kg Körpergewicht oder einer Thrombozytenzahl <150.000/µL wurde die Startdosis von 300mg auf 200mg reduziert, während Patientinnen mit ≥77kg Körpergewicht und einer Thrombozytenzahl ≥150.000/µL weiterhin eine Startdosis von 300mg pro Tag erhalten. Durch die individualisierte Startdosierung konnte die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu UEs der ITT-Population mit der ITT-GVD-Population zeigt, dass die durch die patientenindividuelle Startdosierung die Inzidenz der UEs gesenkt werden konnte. Die auftretenden UEs waren unabhängig von der Schwere der Ausprägung durch aktives Therapiemanagement (Therapieunterbrechung oder Dosismodifikation) gut beherrschbar. Lediglich 12,2% (SAF) bzw. 13,6% (SAF-GVD) der Patientinnen brachen die Therapie daraufhin ab im Vergleich zu 2,9% bzw. 2,4% im Placebo-Arm.

Die Fachinformation zu Zejula empfiehlt zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen der hämatologischen Parameter während des ersten Monats der Behandlung die einmal wöchentliche Anfertigung eines vollständigen Blutbilds, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ([5]GSK, 2020).

Bei der monatsweisen Betrachtung der hämatologischen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, zeigt sich, dass die Inzidenz mit fortschreitender Behandlungsdauer abnimmt. Dies spricht für ein wirksames Therapiemanagement und das Erreichen der optimalen Erhaltungsdosis von Niraparib für die Patientin nach der initialen Phase. Durch die geringere Inzidenz in den Folgemonaten, ist eine wichtige Voraussetzung für eine langanhaltende Therapie mit Niraparib erfüllt. Die Nebenwirkungsrate lag in der longitudinalen Betrachtung nach der stabilen Therapieeinstellung der Patientin annähernd auf Placeboniveau sowohl in der Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen als auch in der Therapieabbruchquote.

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.22)
[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Abbildung 4-112: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-Population) (Niraparib)

Quelle: ([14]GSK, 2020, Tabelle 3.21)
[1] UEs werden nur in dem Monat berücksichtigt, in dem sie erstmals aufgetreten sind. Doppelte UEs werden nicht berücksichtigt. Wenn eine Patientin mehrere UEs in einer bestimmten Gruppe hatte, wird diese Patientin einmal für diese Gruppe gezählt.

Abbildung 4-113: Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach dem Monat des ersten Auftretens (SAF-GVD-Population) (Niraparib)

### *Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA)*

Die nachfolgende Tabelle 4-267 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für beide betrachteten Populationen, ITT und SAF, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammen.

Tabelle 4-267: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| **PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| **Mortalität** | | | |
| Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache | HR: 0,90 (0,608; 1,326) | 0,5873 | |
| **Morbidität** | | | |
| Progressionsfreies Überleben | **HR: 0,64 (0,528; 0,766)** | **<0,0001** | beträchtlich |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | HR: 0,89 (0,666; 1,178) | 0,4031 | - |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | **HR: 0,69 (0,563; 0,839)** | **0,0002** | beträchtlich |
| Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt) | MD: 0,0 (-0,4; 0,5) | 0,9740 | - |
| FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,04 (0,853; 1,280) | 0,6741 | - |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt) | MD: -0,2 (-2,0; 1,6) | 0,8360 | - |
| EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,05 (0,851; 1,290) | 0,6564 | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt) | MD: -0,3 (-2,3; 1,8) | 0,7811 | - |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,01 (0,827; 1,244) | 0,8925 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt) | MD: 1,3 (-0,5; 3,1) | 0,1438 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,15 (0,926; 1,421) | 0,2019 | - |
| **Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)** | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | **HR: 2,02 (1,715; 2,383)** | **<0,0001** | geringer |

| **PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3 | **HR: 5,75 (4,264; 7,741)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | **HR: 2,62 (1,821; 3,783)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | HR: 0,96 (0,087; 10,651) | 0,9755 | - |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | **HR: 4,26 (1,943; 9,321)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 5,59 (4,370; 7,159)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | **HR: 5,42 (4,209; 6,972)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | **HR: 17,21 (10,063; 29,432)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 16,20 (5,975; 43,906)** | **<0,0001** | geringer |
| HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline | | | |

Ergänzend werden in der nachfolgenden Tabelle 4-268 die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für die beiden Subpopulationen, ITT-GVD und SAF-GVD, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammengefasst.

Tabelle 4-268: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| **PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| **Mortalität** | | | |
| Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache | HR: 0,96 (0,516; 1,773) | 0,8876 | - |
| **Morbidität** | | | |
| Progressionsfreies Überleben | **HR: 0,61 (0,468; 0,808)** | **0,0004** | beträchtlich |
| Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression | HR: 1,07 (0,689; 1,667) | 0,7596 | - |
| Zeit bis zur ersten Folgetherapie | **HR: 0,67 (0,502; 0,892)** | **0,0058** | beträchtlich |
| Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt) | MD: 0,3 (-0,3; 1,0) | 0,2924 | - |
| FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,01 (0,751; 1,347) | 0,9648 | - |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt) | MD: 0,7 (-1,9; 3,3) | 0,5917 | - |
| EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,03 (0,754; 1,404) | 0,8504 | - |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt) | MD: 0,7 (-2,2; 3,6) | 0,6349 | - |
| EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 0,86 (0,637; 1,165) | 0,3356 | - |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt) | MD: 1,4 (-1,1; 3,9) | 0,2804 | - |

| **PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Patientenrelevanter Endpunkt** | **Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)** | **p-Wert** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
| EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung | HR: 1,07 (0,792; 1,454) | 0,6086 | - |
| **Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD-Population)** | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | **HR: 1,80 (1,435; 2,269)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥3 | **HR: 4,70 (3,021; 7,317)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) | **HR: 1,68 (1,012; 2,802)** | **0,0428** | geringer |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) | HR: NBB | - | - |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | **HR: 5,80 (1,772; 18,970)** | **0,0010** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 4,08 (2,906; 5,742)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 | **HR: 3,96 (2,805; 5,583)** | **<0,0001** | geringer |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 | **HR: 17,54 (7,159; 42,957)** | **<0,0001** | geringer |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | **HR: 6,98 (2,147; 22,704)** | **0,0002** | geringer |
| HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline<br>NBB=Nicht berechenbar | | | |

**Subgruppenanalysen**

Wie in der Dossiervorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt ([8]IQWiG, 2020) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus

kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Es wurden insgesamt 1011 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die Populationen ITT/SAF/Resttumor und ITT-GVD/SAF-GVD/Resttumor berechnet (576 bzw. 435). Darüber hinaus war in 45 bzw. 96 Fällen die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Von den insgesamt 1011 berechneten Interaktionstests resultierten 47 (4,6%) in p-Werten kleiner als 0,05 (24 von 576 (4,2 %) in ITT/SAF/Resttumor, 23 von 435 (5,3%) in ITT-GVD/SAF-GVD/Resttumor). Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist insgesamt keine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ($p<0,05$) die über die statistische Erwartung hinausgeht, festzustellen.

Insgesamt konnten aus den durchgeführten Interaktionstests keine Effektmodifikationen mit Auswirkungen auf den Zusatznutzen identifiziert werden.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### *Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten*

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich für Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten eine deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression.

Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an.

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit CTCAE-Grad≥3, schwere, nicht tödliche UE und

Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. Die unter Therapie mit Niraparib auftretenden UE sind bekannte, zum Großteil leichte bis mittelschwere, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind. Ein Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Niraparib tritt temporär zu Beginn der Behandlung auf, obwohl die Therapie dauerhaft eingesetzt wird. Durch patientenindividuelle Dosisanpassung können unerwünschte Ereignisse reduziert werden.

Es ist hervorzuheben, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter höherem Progressionsrisiko stehen. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das wichtige Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands wird somit gewährleistet.

Auf der Basis dieser Daten leitet GSK einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ab.

### 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 4-269: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms | Anhaltspunkt für 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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.

(Burzykowski 2006[19]) 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[20]) 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:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

## 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA, European Medicines agency. 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. 2013 05.03.2013.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2. EMA, European Medicines agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Natpar (parathyroid hormone) for the treatment of hypoparathyroidism. 2017 26.04.2017.

3. EMA, European Medicines agency. Orphan Maintenance Assessment Report Zejula (niraparib) Treatment of ovarian cancer 2020 16.11.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/zejula-orphan-maintenance-assessment-report-ii-019_en.pdf.

4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-178. 2020 16.10.2020.

5. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln 2020 23.10.2020. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852.

6. GSK, GlaxoSmithKline. Niraparib (PRIMA) 90-day Safety Update. 2020 16.03.2020.

7. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss 2020 02.11.2020. Available from: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

8. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 2020 05.11.2020. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

9. Mirza MR; Monk BJ; Herrstedt J; Oza AM; Mahner S; Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2016; 375(22): 2154-64.

10. Del Campo JM; Matulonis UA; Malander S; Provencher D; Mahner S; Follana P, 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. 2019.

11. Zhang J; Zheng H; Gao Y; Lou G; Yin R; Ji D, et al. Phase I pharmacokinetic study of niraparib in Chinese patients with epithelial ovarian cancer. The Oncologist. 2020; 25(1): 19.

12. Wu X; Zhu J; Yin R; Yang J; Liu J; Wang J, et al. LBA29 Individualized starting dose of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (NORA). Annals of Oncology. 2020; 31: S1160-S1.

13. Berek J; Matulonis U; Peen U; Ghatage P; Mahner S; Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of Oncology. 2018; 29(8): 1784-92.

14. GSK, GlaxoSmithKline. GVD Auswertungen PR-30-5017-C (Safety). 2020 27.08.2020.

15. Du Bois A; Reuss A; Pujade-Lauraine E; Harter P; Ray-Coquard I; Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009; 115(6): 1234-44.

16. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: https://wwwleitlinienprogramm-onkologiede/leitlinien/ovarialkarzinom/Stand. 2019; 10.

17. Herschbach P; Dinkel A. Fear of progression 2014 03.11.2020. Available from: http://europepmc.org/article/med/24305766.

18. Beesley VL; Clavarino AM; Webb PM; Wyld DK; Francesconi AB; Horwood KR, et al. Ranked importance of outcomes of first-line versus repeated chemotherapy among ovarian cancer patients. Supportive care in cancer. 2010; 18(8): 943-9.

19. Havrilesky LJ; Alvarez Secord A; Ehrisman JA; Berchuck A; Valea FA; Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. Cancer. 2014; 120(23): 3651-9.

20. Rohr I; Alavi S; Richter R; Keller M; Chekerov R; Oskay-Özcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). International Journal of Gynecologic Cancer. 2020; 30(4).

21. Sjoquist KM; Lord SJ; Friedlander ML; John Simes R; Marschner IC; Lee CK. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis. Therapeutic advances in medical oncology. 2018; 10: 1758835918788500.

22. Karam A; Ledermann J; Kim J; Sehouli J; Lu K; Gourley C, et al. Participants of the 5th ovarian cancer consensus conference fifth ovarian cancer consensus conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. Ann Oncol. 2017; 28: 711-7.

23. Fasching P; Brucker S; Fehm T; Overkamp F; Janni W; Wallwiener M, et al. Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT study network. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015; 75(1): 41.

24. Müller V; Nabieva N; Häberle L; Taran F-A; Hartkopf AD; Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. The Breast. 2018; 37: 154-60.

25. Novartis, Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®) Modul 4 A Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie 2020 17.11.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3554/2020-02-28_Modul4A_Ribociclib.pdf.

26. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) 2020 17.11.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf.

27. Bonett DG. Interval estimation of standardized mean differences in paired-samples designs. Journal of Educational and Behavioral Statistics. 2015; 40(4): 366-76.

28. GSK, GlaxoSmithKline. GVD Auswertungen PR-30-5017-C (all_PRO. 2020 29.09.2020.

29. Tew WP; Lacchetti C; Ellis A; Maxian K; Banerjee S; Bookman M, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(30): 3468-93.

30. Ledermann J; Raja F; Fotopoulou C; Gonzalez-Martin A; Colombo N; Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2013; 24(suppl_6): vi24-vi32.

31. NCCN, National Comprehensive Cancer Networt. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 1.2020 2020 18.11.2020. Available from: https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#ovarian.

32. Burger RA; Brady MF; Bookman MA; Fleming GF; Monk BJ; Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2011; 365(26): 2473-83.

33. Perren TJ; Swart AM; Pfisterer J; Ledermann JA; Pujade-Lauraine E; Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2011; 365(26): 2484-96.

34. Oza AM; Cook AD; Pfisterer J; Embleton A; Ledermann JA; Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2015; 16(8): 928-36.

35. Burger RA; Brady MF; Rhee J; Sovak MA; Kong G; Nguyen HP, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecologic oncology. 2013; 131(1): 21-6.

36. Stark D; Nankivell M; Pujade-Lauraine E; Kristensen G; Elit L; Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. The lancet oncology. 2013; 14(3): 236-43.

37. Roche, Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® 2020 10.08.2020. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726.

38. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a AGB V Modul 4 2019 18.11.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_Anl2_6_Modul4.pdf.

39. Norquist BM; Brady MF; Harrell MI; Walsh T; Lee MK; Gulsuner S, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. Clinical Cancer Research. 2018; 24(4): 777-83.

40. González-Martín A; Pothuri B; Vergote I; DePont Christensen R; Graybill W; Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2019; 381(25): 2391-402.

41. Tewari KS; Burger RA; Enserro D; Norquist BM; Swisher EM; Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37(26): 2317-28.

42. P. Harter; J. Pfisterer; Hilpert F; J. Sehouli; C. Lamparter; M. Kerkmann, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Der Frauenarzt. 2020; 61: 182-8.

43. Pothuri B. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Trial (ESMO Congress 2020). 2020 20.09.2020.

44. Enzmann H; Broich K. Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013; 107(2): 120-8.

45. EMA, European Medicines agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017 18.09.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

46. FDA, Food and drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry 2018 18.09.2019. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download.

47. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990; 16(3): 199-208.

48. Greiner W; Claes C; Busschbach J; von der Schulenburg J-MG. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European journal of health economics. 2005; 6(2): 124-30.

49. EMA, European Medicines agency. Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the use of Health-related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products 2005 09.10.2017.

50. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung

nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) 2018 17.12.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf.

51. Cella D; Paul D; Yount S; Winn R; Chang C-H; Banik D, et al. What Are the Most Important Symptom Targets When Treating Advanced Cancer? A Survey of Providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ORIGINAL ARTICLE. Cancer investigation. 2003; 21(4): 526-35.

52. Beaumont J; Yount S; Lalla D; Lubeck D; Derynck M; Karlan B, et al. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(18_suppl): 16021-.

53. Maringwa J; Quinten C; King M; Ringash J; Osoba D; Coens C, et al. EORTC PROBE Project and Brain Cancer Group. Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. Ann Oncol. 2011; 22(9): 2107-12.

54. ClinicalTrials.gov. Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy (NCT02655016) 2020 25.09.2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016.

55. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Studyof Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer FollowingResponse on Front-Line Platinum-Base... (2015-000952-11) 2016 12.10.2020. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11.

56. Tesaro, Tesaor Inc. NIRAPARIB PR-30-5017-C A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF NIRAPARIB MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH DVANCED OVARIAN CANCER FOLLOWING RESPONSE ON FRONT-LINE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY. 2019 27.11.2019.

57. ICTRP, International Clinical Trials Regitry Platform. 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 (EUCTR2015-000952-11-BE) 2020 25.09.2020. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000952-11-BE.

58. ICTRP, International Clinical Trials Regitry Platform. 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 (EUCTR2015-000952-11-SE) 2020 25.09.2020. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000952-11-SE.

59. GSK, GlaxoSmithKline. GVD Auswertungen PR-30-5017-C (All-StudyPop). 2020 12.08.2020.

60. Tesaro, Tesaor 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 (PRIMA, App-16.1.1 - Amend 5). 2020 19.08.2020.

61. Tesaro, Tesaor Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with HRD-Positive Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy (PRIMA, App 16.1.1). 2015 27.10.2015.

62. Tesaro, Tesaor 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 (PRIMA, App-16.1.1 - Amend 1). 2016 22.11.2016.

63. Tesaro, Tesaor 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 (PRIMA, App-16.1.1 - Amend 2). 2017 16.11.2017.

64. GSK, GlaxoSmithKline. GVD Auswertungen PR-30-5017-C (Efficacy). 2020 12.08.2020.

65. Tesaro, Tesaor 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 Protocol PR-30-5017-C (Report Analysis Plan). 2019 19.06.2019.

66. González-Martín A; Pothuri B; Vergote I; Christensen RD; Graybill W; Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Supplementary Appendix. 2019 04.10.2019.

## 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** | 07.11.2016 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2016 November 04 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

[21] 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** | 23.09.2020 | |
| **Zeitsegment** | - | |
| **Suchfilter** | Kein Filter | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Niraparib OR Zejula | 231 |
| 2 | MK-4827 OR 1038915-60-4 | 232 |
| 3 | #1 OR #2 | 233 |
| 4 | "Ovarian neoplasms" [MeSH Terms] | 84.294 |
| 5 | "Fallopian tube neoplasms" [MeSH Terms] | 2.895 |
| 6 | "peritoneal neoplasms" [MeSH Terms] | 16.005 |
| 7 | #4 OR #5 OR #6 | 99.090 |
| 8 | (Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malig* or tumor) | 229.002 |
| 9 | #7 OR #8 | 232.040 |
| 10 | #3 and #9 | 160 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Embase | |
| **Suchoberfläche** | Embase | |
| **Datum der Suche** | 23.09.2020 | |
| **Zeitsegment** | - | |
| **Suchfilter** | Kein Filter | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | zejula OR niraparib | 1.194 |
| 2 | 'mk 4827' OR '1038915 60 4' | 1.078 |
| 3 | #1 OR #2 | 1.199 |
| 4 | 'peritoneal neoplasms'/exp OR 'ovary neoplasms'/exp OR 'fallopian tube neoplasms'/exp | 29.653 |
| 5 | (ovar* OR tube OR perito*) AND (cancer OR neoplasm* OR carcinoma* OR malig* OR tumor) | 326.416 |
| 6 | #4 OR #5 | 328.470 |
| 7 | #3 AND #6 | 805 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| **Suchoberfläche** | Cochrane Library (Search Manager) | |
| **Datum der Suche** | 23.09.2020 | |
| **Zeitsegment** | - | |
| **Suchfilter** | Kein Filter | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Niraparib or Zejula | 120 |
| 2 | MK-4827 OR “MK 4827” OR MK*4827 OR 1038915*60*4 | 12 |
| 3 | #1 OR #2 | 120 |
| 4 | MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees | 1.961 |
| 5 | MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees | 245 |
| 6 | MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees | 325 |
| 7 | #4 OR #5 OR#6 | 2.149 |
| 8 | (Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malig* or tumor) | 12.453 |
| 9 | #7 OR #8 | 12.477 |
| 10 | #3 and #11 | 99 |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank** | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 07.11.2016 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | linagliptin OR BI 1356 |
| **Treffer** | 169 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 23.09.2020 |
| **Suchstrategie** | Zejula OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827” OR 1038915-60-4 [Other terms] |
| **Treffer** | **106** |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU Clinical Trials Register |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| **Datum der Suche** | 23.09.2020 |
| **Suchstrategie** | Zejula OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827” OR 1038915-60-4 |
| **Treffer** | **244** |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) |
| **Internetadresse** | https://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 23.09.2020 |
| **Suchstrategie** | Zejula OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827”OR 1038915-60-4 |
| **Treffer** | **124** |

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

## Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

## Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov) | Titel | Journal / Datenbank | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Gourd, E. | Niraparib improves progression-free survival in ovarian cancer | Lancet Oncol | A1 |
| 2 | Mirza, M. R., Åvall Lundqvist, E., Birrer, M. J., dePont Christensen, R., Nyvang, G. B., Malander, S., Anttila, M., Werner, T. L., Lund, B., Lindahl, G., Hietanen, S., Peen, U., Dimoula, M., Roed, H., Ør Knudsen, A., Staff, S., Krog Vistisen, A., Bjørge, L. and Mäenpää, J. U. | Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial | Lancet Oncol | E3 |
| 3 | 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., Mądry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dørum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., González-Martín, A., Follana, P., Benigno, B., Rosenberg, P., Gilbert, L., Rimel, B. J., Buscema, J., Balser, J. P., Agarwal, S. and Matulonis, U. A. | Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer | N Engl J Med | E1 |
| 4 | 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. and Mirza, M. R. | 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 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | Shi, T., Yin, S., Zhu, J., Zhang, P., Liu, J., Zhu, Y., Wu, S., Chen, X., Wang, X., Teng, Y., Zhu, T., Yu, A., Zhang, Y., Feng, Y., Huang, H., Bao, W., Li, Y., Jiang, W., Zhang, P., Li, J., Ai, Z., Zhang, W., Jia, H., Zhang, Y., Jiang, R., Zhang, J., Gao, W., Luan, Y. and Zang, R. | A phase II, randomized study of cytoreductive surgery combined with niraparib maintenance in platinum-sensitive, secondary recurrent ovarian cancer: SGOG SOC-3 study | J Gynecol Oncol | E1 |
| 6 | Concin, N., Lorusso, D., Braicu, L., Ray-Coquard, I. L., Joly, F., Harter, P., Wimberger, P., Lotz, J. P., Zeimet, A. G., Scambia, G., Schmalfeldt, B., Zamagni, C., Raspagliesi, F., Mustea, A., Ulmer, H., Kramer, D., Dobbelstein, M., Pujade-Lauraine, E., Sehouli, J. and Vergote, I. | EUDARIO/ENGOTov-48: A European multicenter randomised phase II trial on the combination of the HSP90 inhibitor ganetespib with carboplatin followed by maintenance treatment with niraparib (+/-ganetespib) compared to platinum-based combination-chemotherapy followed by niraparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer patients | Journal of Clinical Oncology | E1 |
| 7 | Gonzalez Martin, A., Rojas, L. A., Braly, P. S., Barter, J., O'Malley, D. M., Oza, A. M., Haggerty, A. F., Vulsteke, C., Provencher, D. M., Graybill, W., Li, Y., Malinowska, I. A., Mirza, M. R., Vergote, I., Pothuri, B. and Monk, B. J. | A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter phase 3 trial of niraparib maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following frontline chemotherapy | Annals of Oncology | A1 |
| 8 | González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., Christensen, R. D., 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-Pérez, M. J., Shahin, M. S., Mangili, G., Bradley, W. H., Bruchim, I., Sun, K., Malinowska, I., Li, Y., Gupta, D. and Monk, B. J. | Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer after chemotherapy: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study | International Journal of Gynecological Cancer | A1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9 | González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., Christensen, R. D., 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-Pérez, M. J., Shahin, M. S., Mangili, G., Bradley, W. H., Bruchim, I., Sun, K., Malinowska, I. A., Li, Y., Gupta, D. and Monk, B. J. | Niraparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer | Obstetrical and Gynecological Survey | A1 |
| 10 | EUCTR2014-004269-26-NO | Niraparib and niraparib-bevacizumab combination against bevacizumab alone in Women with Homologous Recombination Deficient (HRD) platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E1 |
| 11 | NCT03783949 | European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E3 |
| 12 | NCT03709316 | A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer | Cochrane Central Register of Controlled Trials | A1 |
| 13 | NCT03705156 | Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E1 |
| 14 | NCT03602859 | 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 | Cochrane Central Register of Controlled Trials | A1 |
| 15 | NCT03891576 | Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer) | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E3 |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

## Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Tabelle 4-270 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

| Nr. | Register ID | Titel | URL | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|---|
| 1 | NCT03695380 | 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 | E2 |
| 2 | NCT02826512 | A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826512 | E1 |
| 3 | NCT01847274 | A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274 | E1 |
| 4 | NCT04185831 | A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185831 | E5 |
| 5 | NCT04194554 | A Multi-Center Trial of Androgen Suppression With Abiraterone Acetate, Leuprolide, PARP Inhibition and Stereotactic Body Radiotherapy in Prostate Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194554 | E1 |
| 6 | NCT03602859 | A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602859 | A1 |
| 7 | NCT01226901 | A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226901 | E5 |
| 8 | NCT03945721 | A Phase I Study of Niraparib Administered Concurrently With Postoperative RT in Triple Negative Breast Cancer Patients | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945721 | E1 |
| 9 | NCT01905592 | A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905592 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 | NCT04221061 | A Pilot Study Evaluating in Vivo PARP-1 Expression with18F-FluorThanatrace Positron Emission Tomography (PET/CT) in Glioblastoma | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221061 | E1 |
| 11 | NCT04473339 | A Randomized Prospective Trail of HIPEC in Recurrent Ovarian Cancer Patients With HRR Mutation | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473339 | E1 |
| 12 | NCT02924766 | A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766 | E1 |
| 13 | NCT03840967 | A Study Evaluating Safety and Efficacy of Niraparib in Patients With Previously Treated Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Junction/Proximal Gastric Adenocarcinoma | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840967 | E1 |
| 14 | NCT03869190 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869190 | E1 |
| 15 | NCT01244009 | A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244009 | E1 |
| 16 | NCT01110603 | A Study of MK-4827 in Combination With Standard Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4827-008 AM1) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110603 | E2 |
| 17 | NCT00749502 | A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749502 | E5 |
| 18 | NCT03516084 | A Study of Niraparib as Maintenance Therapy Following First-Line Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516084 | E1 |
| 19 | NCT03497429 | A Study of Niraparib as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497429 | E5 |
| 20 | NCT03431350 | A Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431350 | E1 |
| 21 | NCT03326193 | A Study of Niraparib Combined With Bevacizumab Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326193 | E5 |
| 22 | NCT04178460 | A Study of Niraparib Combined With MGD013 in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178460 | E1 |
| 23 | NCT04497844 | A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497844 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) | | |
| 24 | NCT03748641 | A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748641 | E1 |
| 25 | NCT03895788 | A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895788 | E2 |
| 26 | NCT02354586 | A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354586 | E1 |
| 27 | NCT04392102 | A Study of Niraparib in Patients With Relapsed Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392102 | E5 |
| 28 | NCT03709316 | A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709316 | A1 |
| 29 | NCT03871816 | A Study to Determine Frequency of DNA-repair Defects in Men With Metastatic Prostate Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871816 | E1 |
| 30 | NCT03574779 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants With Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574779 | E1 |
| 31 | NCT03207347 | A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207347 | E5 |
| 32 | NCT04288687 | A Trial of Niraparib in Platinum-Sensitive Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288687 | E1 |
| 33 | NCT04481113 | Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04481113 | E1 |
| 34 | NCT02476552 | Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476552 | E5 |
| 35 | NCT02854436 | An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854436 | E1 |
| 36 | NCT04376073 | Anlotinib and Niraparib Dual Therapy Evaluation in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376073 | E5 |
| 37 | NCT04267939 | ATR Inhibitor BAY 1895344 Plus Niraparib Phase 1b Study in Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267939 | E5 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 38 | NCT03088059 | Biomarker-based Study in R/M SCCHN | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088059 | E1 |
| 39 | NCT03944902 | CB-839 in Combination With Niraparib in Platinum Resistant BRCA -Wild-type Ovarian Cancer Patients | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944902 | E5 |
| 40 | NCT03705156 | Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705156 | E1 |
| 41 | NCT04508803 | Combination of HX008 And Niraparib in GErm-line-mutAted Metastatic Breast Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508803 | E5 |
| 42 | NCT03329001 | Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Niraparib Tablet Compared to Niraparib Capsule | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329001 | E1 |
| 43 | NCT04544995 | Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544995 | E1 |
| 44 | NCT03308942 | Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308942 | E1 |
| 45 | NCT04556071 | Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Bevacizumab in Platinum Refractory/Resistant Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556071 | E5 |
| 46 | NCT04217798 | Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Oral Etoposide in Platinum Resistant/Refractory Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217798 | E5 |
| 47 | NCT03925350 | Efficacy and Safety Study of Niraparib in Melanoma With Genetic Homologous Recombination (HR) Mutation | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925350 | E1 |
| 48 | NCT04462809 | Efficacy of a Maintenance Treatment With TALAzoparib Following First Line Platinum-based Chemotherapy in Malignant MESOthelioma | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462809 | E1 |
| 49 | NCT02500901 | Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901 | E1 |
| 50 | NCT02044120 | ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide and/or Irinotecan Patients With Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044120 | E5 |
| 51 | NCT03783949 | European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783949 | E3 |
| 52 | NCT03154281 | Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154281 | E5 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 53 | NCT03025867 | Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025867 | E1 |
| 54 | NCT03759587 | Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Participants With Relapsed Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759587 | E5 |
| 55 | NCT03759600 | Japan Phase 2 Study of Niraparib in Participants With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759600 | E5 |
| 56 | NCT03945084 | Maintenance With Niraparib In Patients With Advanced Urothelial Cancer After 1st-line Platinum-based Chemotherapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945084 | E1 |
| 57 | NCT01227941 | 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 | E5 |
| 58 | NCT04295577 | Multi-Centre Observational Study of Maintenance Niraparib in Treatment of Ovarian CanceR | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295577 | E5 |
| 59 | NCT04326023 | Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Related to PARP Inhibitors (MyeloRIB) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326023 | E1 |
| 60 | NCT03891576 | Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891576 | E3 |
| 61 | NCT04409002 | Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409002 | E1 |
| 62 | NCT03404960 | Niraparib + Ipilimumab or Nivolumab in Progression Free Pancreatic Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404960 | E1 |
| 63 | NCT03586661 | Niraparib and Copanlisib in Treating Patients With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586661 | E5 |
| 64 | NCT04493060 | Niraparib and Dostarlimab for Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493060 | E1 |
| 65 | NCT04502602 | Niraparib and Neratinib in Advanced Solid Tumors With Expansion Cohort in Advanced Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502602 | E5 |
| 66 | NCT03983993 | Niraparib and Panitumumab in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983993 | E1 |
| 67 | NCT03752216 | NIraparib and Quality Of LifE is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752216 | E5 |
| 68 | NCT03830918 | Niraparib and Temozolomide in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830918 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 69 | NCT04546373 | Niraparib as Maintenance Therapy in Patients With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546373 | E5 |
| 70 | NCT04030559 | Niraparib Before Surgery in Treating Patients With High Risk Localized Prostate Cancer and DNA Damage Response Defects | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030559 | E1 |
| 71 | NCT04395612 | Niraparib Combined With Brivanib in Patients With Cervical Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395612 | E2 |
| 72 | NCT04507841 | Niraparib for the Neoadjuvant Treatment of Unresectable Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507841 | E5 |
| 73 | NCT03425201 | Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425201 | E1 |
| 74 | NCT04068753 | Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068753 | E2 |
| 75 | NCT03891615 | Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891615 | E1 |
| 76 | NCT02657889 | Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889 | E2 |
| 77 | NCT03368729 | Niraparib in Combination With Trastuzumab in Metastatic HER2+ Breast Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368729 | E1 |
| 78 | NCT03553004 | Niraparib in Metastatic Pancreatic Cancer After Previous Chemotherapy (NIRA-PANC): a Phase 2 Trial | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553004 | E1 |
| 79 | NCT03601923 | Niraparib in Patients With Pancreatic Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601923 | E1 |
| 80 | NCT04284852 | Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04284852 | E5 |
| 81 | NCT04240106 | Niraparib Plus Aromatase Inhibitors for Luminal-like(HER2-negative,ER-positive) and gBRCA or HDR-positive Metastatic Breast Cancer(LUZERN) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240106 | E2 |
| 82 | NCT03209401 | Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209401 | E2 |
| 83 | NCT02354131 | Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354131 | E2 |
| 84 | NCT04037254 | Niraparib With Standard Combination Radiation Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Treating Patients With High Risk Prostate Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04037254 | E1 |
| 85 | NCT04221503 | Niraparib/TTFields in GBM | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221503 | E1 |
| 86 | NCT03359850 | Pharmacokinetic and Safety Study of Niraparib With Normal or Moderate Hepatic Impairment Patients | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359850 | E5 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 87 | NCT04235101 | Phase I Study of SYD985 With Niraparib in Patients With Solid Tumors | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235101 | E5 |
| 88 | NCT03076203 | Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203 | E1 |
| 89 | NCT04475939 | Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo and Pembrolizumab as Maintenance Therapy | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475939 | E2 |
| 90 | NCT04423185 | PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423185 | E1 |
| 91 | NCT03598270 | Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270 | E2 |
| 92 | NCT04341181 | ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341181 | E5 |
| 93 | NCT03651206 | Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651206 | E2 |
| 94 | NCT03329937 | Study Evaluating the Antitumor Activity and Safety of Niraparib as Neoadjuvant Treatment in Participants With Breast Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329937 | E1 |
| 95 | NCT04313504 | Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313504 | E1 |
| 96 | NCT03016338 | Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016338 | E5 |
| 97 | NCT03644342 | Study of Niraparib With Radiotherapy for Treatment of Metastatic Invasive Carcinoma of the Cervix | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644342 | E1 |
| 98 | NCT03307785 | Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785 | E1 |
| 99 | NCT01294735 | Study of the Safety and Efficacy of MK-4827 Given With Temozolomide in Participants With Advanced Cancer (MK-4827-014 AM1) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294735 | E2 |
| 100 | NCT03955471 | Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955471 | E2 |
| 101 | NCT03983226 | Surgery and Niraparib in Secondary Recurrent Ovarian Cancer (SOC-3 Trial) | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983226 | A1 |
| 102 | NCT03551171 | The Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ZL-2306 (Niraparib) in Patients With Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551171 | E5 |
| 103 | NCT03806049 | Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806049 | E2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 104 | NCT04149145 | Trial of M4344 and Niraparib in Patients With Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Resistant Recurrent Ovarian Cancer | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04149145 | E2 |
| 105 | NCT04080284 | Trial of Maintenance With Niraparib- Uterine Serous Carcinoma | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080284 | E5 |

Tabelle 4-271 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

| Nr. | Register ID | Titel | URL | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|---|
| 106 | 2010-021377-36 | "Estudio de fase III en dos etapas, abierto, internacional, multicéntrico, aleatorizado y controlado para investigar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de rituximab s.c. conjuntamente c | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021377-36 | E2 |
| 107 | 2008-004831-39 | "Estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de búsqueda de dosis para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de MK-0736 añadido al tratam | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004831-39 | E2 |
| 108 | 2009-014729-18 | "Un Ensayo de Fase IIb, Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo y Comparador Activo, de Determinación del Rango de Dosis para Evaluar los Efectos de MK-5442 en la Densidad Mineral Ósea | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014729-18 | E1 |
| 109 | 2014-000400-99 | 10-day decitabine, fludarabine and 2 Gray TBI as conditioning strategy for poor and very poor risk AML in CR1 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000400-99 | E1 |
| 110 | 2008-007504-28 | A 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate Metered Dose Inhaler in the Treatment of Children Ages 5 to 11 Years With Persistent Asthma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007504-28 | E1 |
| 111 | 2013-005500-33 | A 26-week open label, randomised, 2-armed, parallel group, multi-centre trial investigating efficacy and safety of insulin detemir versus insulin Neutral Protamine Hagedorn in combination with the | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005500-33 | E1 |
| 112 | 2011-003148-39 | A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-Labelled, Randomised, Parallel, Efficacy and Safety Comparison of Insulin Degludec and Insulin Detemir in children and adolescents 1 to less than 18 yea | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003148-39 | E1 |
| 113 | 2013-003086-34 | A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Ind | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003086-34 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 114 | 2005-001511-22 | A 5-Year Open Label Extension to: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) in the Treatment of Postmenopausal W | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001511-22 | E1 |
| 115 | 2011-001643-79 | A 6-month safety and benefit study of inhaled fluticasone propionate/ salmeterol combination versus inhaled fluticasone propionate in the treatment of 6,200 pediatric subjects 4-11 years old with p | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001643-79 | E1 |
| 116 | 2008-004829-42 | A Cancer Research UK Phase I/IIa Trial of an Oral Notch Inhibitor (MK-0752) in Combination with Gemcitabine in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004829-42 | E1 |
| 117 | 2008-004753-14 | A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004753-14 | E1 |
| 118 | 2014-004917-10 | A Double-Blind Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Clinical Trial To Evaluate Efficacy And Safety Of Mometasone Furoate Nasal Spray In Children With Adenoid Hypertrophy. SNO | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004917-10 | E1 |
| 119 | 2012-003138-17 | A double-blind, placebo-controlled, randomised, Phase II study evaluating the efficacy and safety of addition of continuous multiple line bevacizumab treatment to lomustine in second (2nd)-line f | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003138-17 | E1 |
| 120 | 2017-001548-36 | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase Iii Study of Ipatasertib in Combination with Paclitaxel as a Treatment for Patients with Pik3ca/Akt1/Pten-Altered, Locally Advanced or Metastati | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001548-36 | E1 |
| 121 | 2012-003554-83 | A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III study evaluating the efficacy and safety of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-p | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003554-83 | E1 |
| 122 | 2015-000632-15 | A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-1420 Versus Humira® in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (PsOsim) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000632-15 | E1 |
| 123 | 2017-005062-21 | A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK 1654 in Pre-Term and Full-Term Infants | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005062-21 | E1 |
| 124 | 2016-001852-23 | A feasibility study of niraparib for advanced, BRCA1-like, HER2-negative breast cancer patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001852-23 | E1 |
| 125 | 2012-002232-85 | A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 126 | 2018-004623-36 | A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial – a multicenter, basket and umbrella explorative trial on the efficacy and safety of molecular profile selected commercially available target | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004623-36 | E1 |
| 127 | 2017-003370-13 | A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with b | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003370-13 | E1 |
| 128 | 2006-004257-14 | A Multicenter, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral MK-0974 With Placebo and Zolmitriptan for the Acute Treatment of Migraine | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004257-14 | E1 |
| 129 | 2005-001059-39 | A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting with | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001059-39 | E1 |
| 130 | 2011-005021-48 | A multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacodynamic profiles of TL011 infusions compared with MabTher | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005021-48 | E1 |
| 131 | 2006-003109-23 | A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK- 0518 Versus Efavirenz in Treatment Naïve HIV-Infected Patients, Each in Co | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003109-23 | E1 |
| 132 | 2005-005127-34 | A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Opt | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005127-34 | E1 |
| 133 | 2018-003736-77 | A multicenter, open-label phase II trial of a new customized dosing (Rational Adjustment of Dose to reduce Adverse Reactions “RADAR” dosing) of niraparib as maintenance therapy in platinum sensitiv | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003736-77 | E3 |
| 134 | 2013-000087-29 | A multicenter, open-label, single-arm, phase IIIb, international study evaluating the safety of Obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy in patients with previously untreated or relap | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000087-29 | E1 |
| 135 | 2010-024132-41 | A Multicenter, Phase Iii, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of Ga101 (Ro5072759) Plus Chemotherapy C | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41 | E1 |
| 136 | 2012-003626-24 | A Multicenter, Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003626-24 | E1 |
| 137 | 2013-002513-35 | A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002513-35 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 138 | 2004-000614-39 | A multicenter, randomized, double blind study comparing the clinical effects of intravenous montelukast with palcebo in patients with acute asthma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000614-39 | E1 |
| 139 | 2005-000093-50 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50 | E1 |
| 140 | 2012-003670-11 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11 | E1 |
| 141 | 2005-005094-30 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, "Factorial" Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety of MK-0524B Combination Tablet in Patients With Primary Hypercholesterolemia or | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005094-30 | E1 |
| 142 | 2007-002516-26 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, “Crossover” Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety of MK-0524B Combination Tablet Compared to MK 0524A + Simvastatin Coadministrati | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002516-26 | E1 |
| 143 | 2005-004504-36 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Comparative Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of 2 Dosing Regimens of Caspofungin in the Treatment of Invasive Candidiasis in Adults | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004504-36 | E1 |
| 144 | 2009-012759-12 | A multi-center, randomized, double-blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy a | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012759-12 | E1 |
| 145 | 2007-000037-19 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, 12 Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-0524B (dosed as coadministered MK-0524A and Simvastatin Tablets) Versus Atorvastatin | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000037-19 | E1 |
| 146 | 2008-006333-27 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006333-27 | E1 |
| 147 | 2007-003684-41 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active- Controlled Study to Assess the Efficacy and Tolerability of MK-6213 Co-Administered With Atorvastatin in Patients with Primary Hypercho | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003684-41 | E1 |
| 148 | 2008-000465-37 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Release (ER) Niacin/Laropiprant When Added to Ongoing Lipid-Modifying Ther | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000465-37 | E1 |
| 149 | 2007-002515-75 | A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 36-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Release (ER) Niacin/Laropiprant in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002515-75 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 150 | 2016-000393-37 | A Multicenter, Subject-Blind, Investigator-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety/Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Intravenous Doses of Bimekizuma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000393-37 | E1 |
| 151 | 2014-001017-61 | A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 | E1 |
| 152 | 2017-004058-40 | 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 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40 | E2 |
| 153 | 2019-002662-12 | A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12 | E3 |
| 154 | 2009-015815-42 | A multinational, multicenter, open-label, single-assignment extension of the MS-LAQ-302 (BRAVO) study, to evaluate the long-term safety, tolerability and effect on disease course of daily oral laqu | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015815-42 | E1 |
| 155 | 2012-003647-30 | A multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by an active treatment period, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two dos | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003647-30 | E1 |
| 156 | 2011-005550-57 | A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, saf | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005550-57 | E1 |
| 157 | 2018-000284-93 | A multinational, multicenter, randomized, Phase III, double blind, parallel group, placebo controlled study in subjects with Relapsing forms of Multiple Sclerosis (RMS) to assess the efficacy, safe | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000284-93 | E1 |
| 158 | 2012-001711-23 | A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23 | E1 |
| 159 | 2019-004095-19 | A pharmacodynamic, randomised, single dose, cross-over study to compare the bronchodilator effect of a new formulation of Tiotropium DPI versus Spiriva® 18 µg Handihaler® | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004095-19 | E1 |
| 160 | 2014-000185-22 | A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22 | E1 |
| 161 | 2017-004927-56 | A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56 | E2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 162 | 2017-003552-23 | A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23 | E1 |
| 163 | 2016-002057-38 | A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38 | E1 |
| 164 | 2014-002839-33 | A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human C1 Inhibitor in the Prophylaxis of Angioedema | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002839-33 | E1 |
| 165 | 2017-003134-85 | A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab-(MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85 | E1 |
| 166 | 2012-001730-33 | A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Crossover, Controlled, Multi-Center, Subject Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with Metastatic Renal Cell | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001730-33 | E1 |
| 167 | 2012-003507-35 | A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Arm, Multi-Center Study Comparing Tivozanib Hydrochloride In Combination With Paclitaxel Versus Placebo In Combination With Paclitaxel in t | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003507-35 | E1 |
| 168 | 2015-002406-37 | A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37 | E1 |
| 169 | 2017-003703-22 | A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe u | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003703-22 | E1 |
| 170 | 2017-001082-24 | A Phase 2, Open Label, Multicenter Study of ALN-CC5 Administered Subcutaneously in Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001082-24 | E1 |
| 171 | 2017-002195-13 | A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Seve | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13 | E1 |
| 172 | 2018-001098-26 | A Phase 2a, Proof of Concept, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial, to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Women with Moderate to Severe Endometriosis-related Pain | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001098-26 | E1 |
| 173 | 2019-003999-39 | A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Pf-06826647 in Participants with Moderate to Sever | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003999-39 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 174 | 2013-000685-11 | A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11 | E1 |
| 175 | 2011-003938-14 | A Phase 3 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Posaconazole versus Voriconazole for the Treatment of Invasive Aspergillosis in Adults and Adolescents (Phase 3; Protocol No. MK-5592-069) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003938-14 | E1 |
| 176 | 2020-002209-25 | A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Parti | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002209-25 | E1 |
| 177 | 2017-003364-12 | 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 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003364-12 | E1 |
| 178 | 2010-022099-29 | A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous LY2127399 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (ILLUMIN | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022099-29 | E1 |
| 179 | 2009-013219-37 | A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013219-37 | E1 |
| 180 | 2014-002272-88 | A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88 | E1 |
| 181 | 2016-004364-20 | A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20 | E1 |
| 182 | 2017-003966-29 | A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29 | E1 |
| 183 | 2013-000951-42 | A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000951-42 | E1 |
| 184 | 2010-022101-18 | A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneous LY2127399 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (ILLUMINATE-X) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022101-18 | E1 |
| 185 | 2018-001303-36 | A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TRC101 in Delaying Chronic Kidney Disease Progression in Subjects with Metabolic Acidosis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001303-36 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 186 | 2007-003674-26 | A Phase I Dose Escalation of MK-0457 in Combination With Dasatinib in Patients With Refractory Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003674-26 | E1 |
| 187 | 2013-003785-14 | A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14 | E1 |
| 188 | 2014-004776-27 | A Phase Ib Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Bronchodilatory Effect of MK-0476 in Patients with Chronic Asthma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004776-27 | E1 |
| 189 | 2017-004634-28 | A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOC | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28 | E1 |
| 190 | 2014-002206-20 | A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20 | E1 |
| 191 | 2013-002169-21 | A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Ge | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21 | E1 |
| 192 | 2014-003034-42 | A Phase II Multicenter, Open-Label Extension Study Assessing the Long-Term Efficacy and Safety of Subcutaneous ALX-0061 in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis who Have Completed O | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003034-42 | E1 |
| 193 | 2009-013053-15 | A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Cl | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15 | E1 |
| 194 | 2017-003947-39 | A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 | E1 |
| 195 | 2009-012000-10 | A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Rib | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012000-10 | E1 |
| 196 | 2006-004535-30 | A Phase II Study of MK-0457 in Patients With BCR-ABL T315I Mutant Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004535-30 | E1 |
| 197 | 2006-002669-38 | A Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0822 (Cathepsin-K Inhibitor) in the Treatment of Women with Breast Cancer and Established Bone Metastases (MBD) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002669-38 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 198 | 2011-005686-20 | A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005686-20 | E1 |
| 199 | 2013-001999-38 | A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Efficacy of Neovacs' TNF-Kinoid in Adult Subjects with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001999-38 | E1 |
| 200 | 2015-001483-19 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19 | E1 |
| 201 | 2014-003347-35 | A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35 | E1 |
| 202 | 2013-003858-25 | A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney D | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25 | E1 |
| 203 | 2006-005122-23 | A Phase II/III Randomized, Double-Blind Study of Paclitaxel plus Carboplatin in Combination with Vorinostat (MK-0683) or Placebo in Patients with Stage IIIB (with pleural effusion) or Stage IV Non | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005122-23 | E1 |
| 204 | 2007-002383-95 | A Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0773 in Patients with Sarcopenia | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002383-95 | E1 |
| 205 | 2007-006074-28 | A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0893 in Combination With Sitagliptin or in Combination With Me | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28 | E1 |
| 206 | 2008-005616-40 | A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40 | E1 |
| 207 | 2012-002181-12 | A Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Worldwide, Proof-of-Concept Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-8457 in S | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002181-12 | E1 |
| 208 | 2014-003012-36 | A Phase IIb Multicenter, Randomized, Double-blind Study of ALX-0061 Administered Subcutaneously as Monotherapy, in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis who are Intolerant to Methot | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003012-36 | E1 |
| 209 | 2014-003033-26 | A Phase IIb Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Dose-Range Finding Study of ALX-0061 Administered Subcutaneously in Combination with Methotrexate, in Subjects with Moderate to | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003033-26 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 210 | 2009-015773-12 | A Phase IIb, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Period Adaptive Crossover Polysomnography Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK 6096 in Patients with Primary Ins | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015773-12 | E1 |
| 211 | 2012-002340-24 | A Phase IIb, Partially-Blinded, Randomized, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Fosaprepitant in Pediatric Patients for | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002340-24 | E1 |
| 212 | 2011-001007-12 | A Phase III Multicenter, Double-Blind, Crossover Design Study to Evaluate Lipid-Altering Efficacy and Safety of 1 g/10 mg Extended-Release Niacin/Laropiprant/Simvastatin Combination Tablets in Pati | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001007-12 | E1 |
| 213 | 2014-005550-18 | A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005550-18 | E1 |
| 214 | 2014-000342-30 | A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30 | E1 |
| 215 | 2014-002009-40 | A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40 | E1 |
| 216 | 2014-000824-12 | A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12 | E1 |
| 217 | 2014-001749-26 | A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26 | E1 |
| 218 | 2011-003399-36 | A Phase III Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-4214 (filgrastim) and Neupogen™ as an Adjunct to Combination Chemotherapy with Doxorubi | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003399-36 | E1 |
| 219 | 2016-004309-15 | A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004309-15 | E1 |
| 220 | 2018-000366-11 | 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 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11 | E1 |
| 221 | 2007-002693-66 | A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-0822 to Reduce the Risk of Fracture in Osteoporotic Postmenopausal Women Treated With Vitamin D an | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002693-66 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 222 | 2010-019454-41 | A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) in the treatment of Men with Osteoporosis Treated with Vitamin D and Calcium | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019454-41 | E1 |
| 223 | 2015-004567-36 | A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36 | E1 |
| 224 | 2017-004367-12 | A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12 | E1 |
| 225 | 2014-003583-20 | A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo -Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20 | E1 |
| 226 | 2012-001258-25 | A phase III, multi-center, open label, uncontrolled trial to investigate the efficacy and safety of MK-8962 (corifollitropin alfa) in combination with human Chorionic Gonadotropin (hCG) in inducing | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001258-25 | E1 |
| 227 | 2012-002332-85 | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3102 Versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with Moderate or Severe Chronic Kidn | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002332-85 | E1 |
| 228 | 2012-002612-10 | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10 | E1 |
| 229 | 2009-015565-31 | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Long Term Safety Study of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015565-31 | E1 |
| 230 | 2014-003836-38 | A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38 | E1 |
| 231 | 2017-004331-37 | A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib (Tumors | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004331-37 | E1 |
| 232 | 2008-003923-21 | A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-0826/Ertapenem and Meropenem in Patients with Complicated Urinary Tract Infections | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003923-21 | E1 |
| 233 | 2011-002678-21 | A Phase Iii, Randomized, Active Controlled, Assessorblinded Study of Safety and Efficacy of Pegylated Apofilgrastim Versus Us and Eu Licensed Neulasta® in Subjects with Stage Iia, Iib or Iiia Brea | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002678-21 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 234 | 2007-004043-30 | A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Single Dose of I | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004043-30 | E1 |
| 235 | 2012-001868-29 | A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431D (a fixed-dose combination FDC of sitagliptin and simvastatin) for the Treatment of Patients With | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29 | E1 |
| 236 | 2007-002997-72 | A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL vs. PLACEBO + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL IN PREVIOU | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72 | E1 |
| 237 | 2011-004994-94 | A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94 | E1 |
| 238 | 2005-000949-11 | A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Suberoylanilide Hydroxamic Acid (L-001079038) in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma Previously Treated Wit | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000949-11 | E1 |
| 239 | 2011-004590-90 | A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of a Single Infusion of MK-3415 (Human Monoclonal Antibody to Clostridium | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004590-90 | E1 |
| 240 | 2008-003706-33 | A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33 | E1 |
| 241 | 2013-000684-85 | A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician’s choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85 | E1 |
| 242 | 2008-004732-20 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Dose-Ranging Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-0954/Losartan Potassium in Pediatric Patients With Hypertension | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004732-20 | E1 |
| 243 | 2012-000575-17 | A phase III, two-armed, randomised, double blind, parallel study to compare the efficacy and safety in high CHD-risk patients with mixed dyslipidaemia of a 12-week administration of a fixed dose co | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000575-17 | E1 |
| 244 | 2010-019871-31 | A Phase III, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Clinical Trial to Assess the Relative Efficacy and Tolerability of Two Doses of MK- 0663/Etoricoxib in Patients wit | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019871-31 | E1 |
| 245 | 2011-000049-19 | A Phase IIIb randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension evaluating the efficacy, safety and immunogenicity of recombinant human C1 inhibitor for the treatment o | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000049-19 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 246 | 2017-000086-74 | A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck "UPSTREAM" | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000086-74 | E1 |
| 247 | 2020-001264-28 | A Prospective, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of IMU-838 as Addition to Investigator's Choice of Standard of Ca | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001264-28 | E1 |
| 248 | 2012-004162-17 | A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 µg (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 µg (2 puffs BID) vers | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004162-17 | E1 |
| 249 | 2013-000013-20 | A randomised, open-labelled, active-controlled, multinational, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of long-acting growth | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000013-20 | E1 |
| 250 | 2008-007345-31 | A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women With Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007345-31 | E1 |
| 251 | 2014-000323-25 | A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25 | E1 |
| 252 | 2013-002210-12 | A randomized, comparative effectiveness study of complete versus culprit-only revascularization strategies to treat multi-vessel disease after primary percutaneous coronary intervention for ST-segm | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002210-12 | E1 |
| 253 | 2016-004045-81 | A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Ne | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004045-81 | E1 |
| 254 | 2016-004046-28 | A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004046-28 | E1 |
| 255 | 2012-003076-39 | A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patien | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39 | E1 |
| 256 | 2015-005532-18 | A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Tolerability and Safety of Intramuscular Injections of PLX-PAD for the Treatmen | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005532-18 | E1 |
| 257 | 2018-000413-20 | 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 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20 | E2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 258 | 2017-000070-11 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Infusion of Bezlotoxumab (MK 6072, Human Monoclonal An | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000070-11 | E1 |
| 259 | 2016-001272-29 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29 | E1 |
| 260 | 2016-001424-55 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with heredi | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55 | E1 |
| 261 | 2011-005698-21 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recentl | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21 | E1 |
| 262 | 2017-002644-32 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate the Effects of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes, Ca | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002644-32 | E1 |
| 263 | 2018-004489-32 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32 | E1 |
| 264 | 2016-004163-39 | A randomized, open-label, multicentric phase II trial of PEMBROLIZUMAB (Ketruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amen | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004163-39 | E2 |
| 265 | 2009-013407-66 | A Rollover Protocol to allow continued access to Tivozanib Hydrochloride (AV-951) for subjects enrolled in other Tivozanib Hydrochloride Protocols | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013407-66 | E1 |
| 266 | 2014-004922-16 | A study of long-term (12-24 weeks) administration of mometasone furoate nasal spray in pediatric subjects with perennial allergic rhinitis (Protocol No. P06333) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004922-16 | E1 |
| 267 | 2016-004656-30 | A Study of the Comparative Bioavailability of Two Second-Generation Investigational Pediatric Oral Granule Formulations of MK-1439 Compared to the Adult Formulation. Additional PIP decision nu | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004656-30 | E1 |
| 268 | 2006-000799-33 | A Study of the efficacy and safety of Rizatriptan 10 mg PRD in the treatment of acute migraine in patients with non satisfactory response to previous pharmacologic treatment | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000799-33 | E1 |
| 269 | 2012-003566-41 | A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart once daily plus insulin aspart for the remaining meals versus insulin detemir once or twice daily plus meal time ins | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003566-41 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 270 | 2009-017054-12 | A Two Part, Phase I-IIa Study Evaluating MK-1775 in Combination With Topotecan/Cisplatin in Adult Patients With Cervical Cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017054-12 | E1 |
| 271 | 2004-004131-57 | A two year multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the fracture efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg annually for the treatmen | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004131-57 | E1 |
| 272 | 2011-005249-12 | A Two Year, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Teriflunomide Administered Orally Onc | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005249-12 | E1 |
| 273 | 2006-003107-39 | A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy of MK-0524 to Improve Tolerability of Extended Release Niacin | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003107-39 | E1 |
| 274 | 2005-005093-70 | A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy, Safety and Tolerability of MK-0524A in Patients With Primary Hypercho | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005093-70 | E1 |
| 275 | 2012-002434-37 | A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Anacetrapib When Added to Ongoing Lipid-Lowering Therapy in Adult Pa | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002434-37 | E1 |
| 276 | 2006-002090-47 | An Efficacy and Tolerability Study of MK-0533 in Patients with Type II Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002090-47 | E1 |
| 277 | 2009-015987-32 | An Extension Treatment Protocol for Subjects who have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib vs. Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015987-32 | E1 |
| 278 | 2020-001366-11 | An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11 | E1 |
| 279 | 2007-005941-39 | An Open Label, Randomized Phase I/IIa Trial Evaluating MK-0646 in Combination With Erlotinib (TARCEVA™) for Patients With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer" | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005941-39 | E1 |
| 280 | 2017-003281-27 | An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27 | E1 |
| 281 | 2010-021067-32 | An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 282 | 2014-002048-42 | An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-l | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42 | E5 |
| 283 | 2017-000487-15 | CLEAR SYNERGY (OASIS 9) A 2x2 factorial randomized controlled trial of CoLchicine and spironolactonE in patients with ST elevation myocARdial infarction/SYNERGY Stent Registry – Organization to Ass | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000487-15 | E1 |
| 284 | 2011-004955-38 | Controlling Glucose during Elective hip Surgery to study the influence on Coagulation | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004955-38 | E1 |
| 285 | 2015-004505-16 | CONVINCE - (COlchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic stroke) – a randomised clinical trial of low-dose colchicine for secondary prevention after stroke | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004505-16 | E1 |
| 286 | 2016-004501-14 | Cool-Ami Eu Pivotal Trial: A Multicenter, Prospective, Randomized- Controlled Trial to Assess the Safety and Effectiveness of Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention Inp a Tie | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004501-14 | E1 |
| 287 | 2014-004923-40 | Double blind, placebo controlled trial, evaluating the role of Nasonex® in the management of nasal obstruction secondary to adenoids hypertrophy in children | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004923-40 | E1 |
| 288 | 2009-011360-10 | Efectos de ivabradina en pacientes con arteriopatía coronaria estable sin insuficiencia cardíaca clínica. Estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo St | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011360-10 | E1 |
| 289 | 2017-003219-20 | Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to metformin and optimised insulin glargine (U100) in subjects with type 2 diabetes A 52-week, multi-ce | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003219-20 | E1 |
| 290 | 2015-005405-36 | Efficacy and Safety Assessment of T1580 Versus Vehicle in Dry Eye Disease Treatment | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005405-36 | E1 |
| 291 | 2014-004925-42 | Efficacy and Safety of 200 mcg BID Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) vs Placebo as Adjunctive Treatment to Antibiotics in Relief of Symptoms of Acute Bacterial Sinusitis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004925-42 | E1 |
| 292 | 2011-002605-29 | Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002605-29 | E1 |
| 293 | 2018-002952-34 | Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo both in combination with metformin and/or basal insulin in children and adolescents with type 2 diabetes | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002952-34 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 294 | 2015-004561-85 | Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway P | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85 | E1 |
| 295 | 2013-004392-12 | Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12 | E1 |
| 296 | 2014-000217-30 | Efficacy of Orm-12741 on Agitation/Aggression Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre Study of 12 Weeks | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000217-30 | E1 |
| 297 | 2017-004341-24 | Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): the effect of pain on cognitive function, sleep and quality of life (BLOSSOM) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004341-24 | E1 |
| 298 | 2014-005541-50 | ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP inhibitor, Niraparib and Temozolomide and/or Irinotecan in Patients with Previously Treated, incurable Ewing Sarcoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005541-50 | E1 |
| 299 | 2007-000162-20 | Essai randomisé de non-infériorité comparant une stratégie de maintien du traitement antirétroviral en cours à une stratégie de substitution de l'enfuvirtide par un inhibiteur de l'intégrase (MK 05 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000162-20 | E1 |
| 300 | 2007-000974-22 | Essai thérapeutique de phase II séquentiel non randomisé non contrôlé, multicentrique de traitement par everolimus de la maladie de Kaposi classique ou endémique | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000974-22 | E1 |
| 301 | 2010-018414-69 | Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia de MK-4305 en pacientes con insomnio primario -Es | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018414-69 | A3 |
| 302 | 2010-018413-30 | Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia de MK-4305 en pacientes con insomnio primario- Es | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018413-30 | E1 |
| 303 | 2010-023526-21 | Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido, de RO5185426 en pacientes con melanoma metastásico An open-label, multicenter expanded access study of RO5185426 in patients with metastatic me | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023526-21 | E1 |
| 304 | 2009-014616-36 | Etude pilote de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité du raltégravir associé à deux molécules actives parmi les analogues nucléosi(ti)diques et l'enfuvirtide, avant et après tran | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014616-36 | E1 |
| 305 | 2010-019525-34 | Global Study to Assess the Addition of Bevacizumab to Carboplatin and Paclitaxel as Front-Line Treatment of Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Carcinoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019525-34 | E2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 306 | 2006-001885-17 | HPS2-THRIVE (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events): A randomized trial of the long-term clinical effects of raising HDL cholesterol with niacin and MK-0524 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001885-17 | E1 |
| 307 | 2010-021638-72 | HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmo | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72 | E1 |
| 308 | 2013-005357-79 | Long Term Administration of Inhaled Mannitol in Cystic Fibrosis – A Safety and Efficacy Trial in Adult Cystic Fibrosis Subjects | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005357-79 | E1 |
| 309 | 2011-000443-24 | Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection due to Pseudomonas aeruginosa | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000443-24 | E1 |
| 310 | 2017-001834-25 | MAnagement of high bleeding risk patients post bioresorbable polymer coated STEnt implantation with an abbReviated versus prolonged DAPT regimen – MASTER DAPT | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001834-25 | E1 |
| 311 | 2014-000305-13 | Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolism Risk (MARINER) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000305-13 | E1 |
| 312 | 2011-002529-23 | MK-0431A Protocol 170-04: “A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Si | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23 | E1 |
| 313 | 2014-004921-41 | Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of mometasone furoate nasal spray in pediatric subjects with perennial allergic rhinitis | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004921-41 | E1 |
| 314 | 2007-000755-33 | Multicenter, open, pragmatic, randomized trial comparing the efficacy of 3 different lifestyle interventions after addition of sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequ | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33 | E1 |
| 315 | 2017-004323-72 | Multicenter, Open-label, Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib plus Aromatase Inhibitors for Hormone Receptor (HR)-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004323-72 | E1 |
| 316 | 2008-002072-10 | Multicenter, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard pemetrexed therapy compared to placebo plus standard pemetrexed therapy | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002072-10 | E1 |
| 317 | 2013-002483-84 | Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients w | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 318 | 2013-001191-38 | Multicentric, randomized, open-label, controlled study, of 12 months of follow-up to assess the effect in renal function of a immunosuppressive treatment based on tacrolimus minimization in combin | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001191-38 | E2 |
| 319 | 2014-004269-26 | Niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 1: AVANOVA1 - A phase I study to evaluate the saf | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004269-26 | E1 |
| 320 | 2011-000987-92 | Open-label, phase II, single arm study to evaluate the safety, immunogenicity, pharmacokinetics and efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in pediatric patien | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000987-92 | E1 |
| 321 | 2016-004611-13 | Phase 1b/2a Safety and Pharmacokinetic Study of G1T28 in Patients with Previously Treated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) Receiving Topotecan Chemotherapy | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004611-13 | E1 |
| 322 | 2016-004466-26 | Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of G1T28 in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer Receiving Gemcitabine and Carboplatin Chemotherapy | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004466-26 | E1 |
| 323 | 2018-002983-26 | Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26 | E1 |
| 324 | 2014-004919-36 | Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (Mfns) 200 Mcg Qd in the Relief of Nasal Congestion Associated with Seasonal Allergic Rhinitis (Sar) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004919-36 | E1 |
| 325 | 2014-004918-28 | PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05528) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004918-28 | E1 |
| 326 | 2014-004920-23 | PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05583) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23 | E1 |
| 327 | 2014-004875-21 | Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05067) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004875-21 | E1 |
| 328 | 2014-004916-12 | Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05106) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004916-12 | E1 |
| 329 | 2009-017978-21 | Prospective observational long-term safety registry of Multiple Sclerosis patients who have participated in cladribine clinical trials (PREMIERE) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017978-21 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 330 | 2014-002986-30 | Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002986-30 | E1 |
| 331 | 2012-000452-34 | Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephRopathy In TYpe 2 diabetic patients with normoalbuminuria | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000452-34 | E1 |
| 332 | 2014-004065-25 | Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25 | E1 |
| 333 | 2013-003191-12 | Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of in-duction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003191-12 | E1 |
| 334 | 2007-003705-27 | Randomized, Controlled Biomarker Study Evaluating the Anti-Angiogenic Activity of Sunitinib in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients Treated by Docetaxel | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003705-27 | E1 |
| 335 | 2012-001886-33 | Randomized, Controlled, Parallel Group, Double Blind Trial to Compare the Use of Deep or Standard Neuromuscular Blockade in Combination With Low or Standard Insufflation Pressures Using a 2x2 Fact | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001886-33 | E1 |
| 336 | 2009-016568-36 | Randomized, double-blind, triple-dummy trial to compare the efficacy of otamixaban with Unfractionated Heparin + eptifibatide, in patients with Unstable angina/Non ST segment Elevation Myocardial i | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016568-36 | E1 |
| 337 | 2011-000441-20 | Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aerug | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000441-20 | E1 |
| 338 | 2019-003051-11 | Randomized, placebo-controlled, double blind, multi-centre Phase IIb study to evaluate the efficacy and safety of HepaStem in patients with Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) - DHELIVER | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003051-11 | E1 |
| 339 | 2011-000442-38 | Randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas Aer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000442-38 | E1 |
| 340 | 2011-004553-60 | Safety and dose finding study of different MOD-4023 dose levels compared to daily r-hGH therapy in pre-pubertal growth hormone deficient children | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004553-60 | E1 |
| 341 | 2008-005945-46 | Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005945-46 | E1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 342 | 2010-023072-17 | Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 | E1 |
| 343 | 2011-001644-29 | SAS115359, a Safety and Efficacy Study of Inhaled Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination versus Inhaled Fluticasone Propionate in the Treatment of Adolescent and Adult Subjects with Asthma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001644-29 | E1 |
| 344 | 2006-002488-20 | Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20 | E1 |
| 345 | 2012-000773-23 | Study of the Safety and Efficacy of LY2623091 in Chronic Kidney Disease Patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000773-23 | E1 |
| 346 | 2004-000405-22 | TE23: Randomised Phase II trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP chemotherapy in poor prognosis male germ cell tumours | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000405-22 | E1 |
| 347 | 2010-022134-89 | The efficAcy and safety of Trimetazidine in Patients with angina pectoris having been treated by percutaneous Coronary Intervention. ATPCI study An international, multicentre, randomised, doub | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022134-89 | E1 |
| 348 | 2012-000140-97 | The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97 | E1 |

Tabelle 4-272 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

| Nr. | Titel | URL | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 349 | 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 | E3 |
| 349 | 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 | E3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 350 | A controlled study with Niraparib versus physician's choice in patients with previously-treated, HER2 negative, BRCA mutation-positive breast cancer | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85 | E1 |
| 351 | A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02826512 | E1 |
| 352 | A feasibility study of niraparib for advanced, BRCA1-like, HER2-negative breast cancer patients | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001852-23 | E1 |
| 353 | 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 | E1 |
| 354 | 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 | A3 |
| 355 | A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274 | A3 |
| 356 | A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04185831 | E5 |
| 357 | A MULTICENTER TRIAL OF A NEW CUSTOMIZED DOSING (RATIONAL ADJUSTMENT OF DOSE TO REDUCE ADVERSE REACTIONS “RADAR” DOSING) OF NIRAPARIB AS MAINTENANCE THERAPY IN PLATINUM SENSITIVE OVARIAN, FALLOPIAN TUBE OR PRIMARY PERITONEAL RECURRENT CANCER PATIENTS | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003736-77 | E1 |
| 358 | A Multi-Center Trial of Androgen Suppression With Abiraterone Acetate, Leuprolide, PARP Inhibition and Stereotactic Body Radiotherapy in Prostate Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194554 | E1 |
| 359 | 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 | E3 |
| 360 | A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12 | E1 |
| 361 | A phase 1b study for cisplatin in combination with niraparib and sintilimab in the treatment of patients with advanced solid cancer | http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40735 | E2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 362 | A Phase 1b/2 Trial of SRA737 in Combination with Niraparib in Subjects with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56 | E1 |
| 363 | A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies | http://www.drks.de/DRKS00011169 | E1 |
| 364 | A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859 | E2 |
| 365 | A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005) | http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226901 | E5 |
| 366 | A Phase I Study of Niraparib Administered Concurrently With Postoperative RT in Triple Negative Breast Cancer Patients | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945721 | E1 |
| 367 | A phase I trial of the combination of niraparib and/or temozolomide or irinotecan in patients with incurable Ewing sarcoma | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005541-50 | E1 |
| 368 | A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905592 | E1 |
| 369 | A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924766 | E1 |
| 370 | A Study Evaluating Safety and Efficacy of Niraparib in Patients With Previously Treated Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Junction/Proximal Gastric Adenocarcinoma | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03840967 | E1 |
| 371 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure with Platinum Containing Chemotherapy (Morpheus-mUC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28 | E1 |
| 372 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure with Platinum Containing Chemotherapy (Morpheus-mUC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28 | A3 |
| 373 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure with Platinum Containing Chemotherapy (Morpheus-mUC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28 | E1 |
| 374 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869190 | E1 |
| 375 | A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01244009 | E1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 376 | A Study of MK-4827 in Combination With Standard Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4827-008 AM1) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110603 | E5 |
| 377 | A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8) | http://clinicaltrials.gov/show/NCT00749502 | E1 |
| 378 | A Study of Niraparib as Maintenance Therapy Following First-Line Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516084 | E1 |
| 379 | A Study of Niraparib as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors | https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183911 | E5 |
| 380 | A Study of Niraparib Combined With Bevacizumab Maintenance Treatment in Participants With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326193 | E2 |
| 381 | A Study of Niraparib Combined With MGD013 in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04178460 | E1 |
| 382 | A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04497844 | E1 |
| 383 | A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03748641 | E1 |
| 384 | A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03895788 | E2 |
| 385 | A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354586 | E1 |
| 386 | A Study of Niraparib in Patients With Relapsed Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04392102 | E1 |
| 387 | 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 | E2 |
| 388 | 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 | E2 |
| 389 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants With Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779 | E2 |
| 390 | A study to evaluate the tolerability, safety and anti-tumor effect of Niraparib in combination with different anticancer agents in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23 | E1 |
| 391 | A study to evaluate the tolerability, safety and anti-tumor effect of Niraparib in combination with JNJ-63723283 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23 | E1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 392 | A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207347 | E1 |
| 393 | A Trial of Niraparib in Platinum-Sensitive Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04288687 | E1 |
| 394 | Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04481113 | E1 |
| 395 | Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476552 | E5 |
| 396 | An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02854436 | E1 |
| 397 | An open-label, single arm, phase II trial of niraparib in combination with anlotinib in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer (ovarian cancer) | http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48739 | E5 |
| 398 | An open-label, single arm, phase II trial of niraparib plus anlotinib in patients with recurrent, metastatic Endometrial Cancer | http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=58844 | E1 |
| 399 | Anlotinib and Niraparib Dual Therapy Evaluation in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376073 | E2 |
| 400 | ATR Inhibitor BAY 1895344 Plus Niraparib Phase 1b Study in Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267939 | E2 |
| 401 | Biomarker-based Study in R/M SCCHN | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088059 | E1 |
| 402 | CB-839 in Combination With Niraparib in Platinum Resistant BRCA -Wild-type Ovarian Cancer Patients | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944902 | E2 |
| 403 | 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 | E5 |
| 404 | Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03705156 | E1 |
| 405 | Clinical Trial to evaluate the efficacy and safety of Niraparib + Endocrin Therapy in luminal metastatic breast cancer patients. | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004323-72 | E1 |
| 406 | Combination of HX008 And Niraparib in GErm-line-mutAted Metastatic Breast Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04508803 | E1 |
| 407 | Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Niraparib Tablet Compared to Niraparib Capsule | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329001 | E3 |
| 408 | Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995 | E1 |
| 409 | Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308942 | E1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 410 | Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Oral Etoposide in Platinum Resistant/Refractory Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04217798 | E2 |
| 411 | Efficacy and Safety Study of Niraparib in Melanoma With Genetic Homologous Recombination (HR) Mutation | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03925350 | E1 |
| 412 | Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500901 | E1 |
| 413 | ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide and/or Irinotecan Patients With Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02044120 | E1 |
| 414 | European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03783949 | E3 |
| 415 | Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154281 | E1 |
| 416 | Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025867 | E5 |
| 417 | 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 | E5 |
| 418 | Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Patients With Relapsed Ovarian Cancer | https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184225 | E5 |
| 419 | Japan Phase 2 Study of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer | https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184224 | E5 |
| 420 | Japan Phase 2 Study of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03759600 | E1 |
| 421 | Maintenance With Niraparib In Patients With Advanced Urothelial Cancer After 1st-line Platinum-based Chemotherapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945084 | E1 |
| 422 | MEGALiT - a study in which the effect of established cancer drugs is investigated on new cancers that have a specific molecular signature | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004623-36 | E5 |
| 423 | 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 | E2 |
| 424 | Multi-Centre Observational Study of Maintenance Niraparib in Treatment of Ovarian CanceR | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04295577 | E5 |
| 425 | Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891576 | E3 |
| 426 | 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 | E5 |
| 427 | Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002 | E1 |
| 428 | Niraparib + Ipilimumab or Nivolumab in Progression Free Pancreatic Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03404960 | E1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 429 | Niraparib and Copanlisib in Treating Patients With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586661 | E1 |
| 430 | Niraparib and Dostarlimab for Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060 | E1 |
| 431 | Niraparib and Neratinib in Advanced Solid Tumors With Expansion Cohort in Advanced Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04502602 | E5 |
| 432 | Niraparib and Panitumumab in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983993 | E1 |
| 433 | NIraparib and Quality Of LifE is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib. | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752216 | E5 |
| 434 | Niraparib and Temozolomide in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03830918 | E1 |
| 435 | Niraparib Before Surgery in Treating Patients With High Risk Localized Prostate Cancer and DNA Damage Response Defects | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030559 | E1 |
| 436 | Niraparib Combined With Brivanib in Patients With Cervical Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04395612 | E1 |
| 437 | Niraparib for the Neoadjuvant Treatment of Unresectable Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04507841 | E1 |
| 438 | Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425201 | E1 |
| 439 | Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753 | E1 |
| 440 | Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891615 | E1 |
| 441 | Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657889 | E2 |
| 442 | Niraparib in Combination With Trastuzumab in Metastatic HER2+ Breast Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368729 | E1 |
| 443 | Niraparib in Metastatic Pancreatic Cancer After Previous Chemotherapy (NIRA-PANC): a Phase 2 Trial | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553004 | E1 |
| 444 | Niraparib in Patients With Pancreatic Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601923 | E1 |
| 445 | Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04284852 | E5 |
| 446 | Niraparib Plus Aromatase Inhibitors for Luminal-like(HER2-negative,ER-positive) and gBRCA or HDR-positive Metastatic Breast Cancer(LUZERN) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04240106 | E1 |
| 447 | Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03209401 | E1 |
| 448 | Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354131 | E3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 449 | Niraparib With Standard Combination Radiation Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Treating Patients With High Risk Prostate Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04037254 | E1 |
| 450 | Niraparib/TTFields in GBM | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221503 | E1 |
| 451 | Pharmacokinetic and Safety Study of Niraparib With Normal or Moderate Hepatic Impairment Patients | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03359850 | E1 |
| 452 | Phase I Study of SYD985 With Niraparib in Patients With Solid Tumors | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04235101 | E1 |
| 453 | Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03076203 | E1 |
| 454 | Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo and Pembrolizumab as Maintenance Therapy | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04475939 | E1 |
| 455 | PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04423185 | E1 |
| 456 | Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598270 | E3 |
| 457 | ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341181 | E5 |
| 458 | Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206 | E1 |
| 459 | Study Evaluating the Antitumor Activity and Safety of Niraparib as Neoadjuvant Treatment in Participants With Breast Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329937 | E1 |
| 460 | Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504 | E1 |
| 461 | Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338 | E1 |
| 462 | Study of Niraparib With Radiotherapy for Treatment of Metastatic Invasive Carcinoma of the Cervix | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644342 | E1 |
| 463 | Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785 | E2 |
| 464 | Study of the Safety and Efficacy of MK-4827 Given With Temozolomide in Participants With Advanced Cancer (MK-4827-014 AM1) | http://clinicaltrials.gov/show/NCT01294735 | E1 |
| 465 | Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471 | E2 |
| 466 | Surgery and Niraparib in Secondary Recurrent Ovarian Cancer (SOC-3 Trial) | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983226 | E1 |
| 467 | The Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ZL-2306 (Niraparib) in Patients With Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551171 | E5 |
| 468 | Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049 | E2 |
| 469 | Trial of M4344 and Niraparib in Patients With Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Resistant Recurrent Ovarian Cancer | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04149145 | E2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 470 | Trial of Maintenance With Niraparib- Uterine Serous Carcinoma | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04080284 | E1 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-273 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 4-273 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR-30-5017-C (PRIMA)

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Ziel:<br>• Beurteilung der Wirksamkeit von Niraparib versus Placebo als Erhaltungstherapie (gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges Ansprechen).<br>Sekundäre Ziele:<br>• Beurteilung weiterer Messungen des klinischen Nutzens von Niraparib versus Placebo als Erhaltungstherapie, wie Gesamtüberleben (OS), PROs, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) und Zeit bis zu CA-125 Progression<br>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib versus zu Placebo |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.<br>Die Randomisierung erfolgte 2:1 (Niraparib:Placebo) |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Amendment 1 vom 22.11.2016**<br>• Die Einschlusskriterien wurden erweitert, um alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV nach einer Front-Line-Chemotherapie auf Platinbasis einzubeziehen, und nicht auf Personen mit HR-defizitärem Status zu beschränken.<br>• Als sekundäre Endpunkte wurden die Ergebnisse für die nächste Krebstherapie nach der Studienbehandlung und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie hinzugefügt<br>• Die Beziehung zwischen dem HRD-Status und der Platinsensitivität bei Ovarialkarzinom-Patienten, die anfänglich auf eine Platin-Fronttherapie ansprechen, wurde als Untersuchungsziel hinzugefügt.<br>• Die Stratifikationsfaktoren wurden überarbeitet, um der CR/PR die Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie (ja oder nein) und den HRD-Status hinzuzufügen.<br>• MDS und AML wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse hinzugefügt.<br>• Die Einschlusskriterien wurden revidiert, um hochgradige und vorwiegend seröse oder endometrioide |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | Ovarialkarzinome anzuzeigen, um eine spezifischere Anleitung zu den Operations- und Chemotherapie-Kriterien zu geben.<br>• Die Ausschlusskriterien wurden spezifiziert.<br><br>**Amendment 2 vom 16.11.2017**<br>• Überarbeitung des Dosierungsschemas, um eine Option für eine feste Dosis und eine Option für eine individualisierte Dosis auf der Grundlage des Gewichts des Probanden und/oder der Anzahl der Blutplättchen aufzunehmen.<br>• Die Stichprobengröße wurde von 330 erwarteten Probanden auf 468 erwartete Probanden auf der Grundlage einer reduzierten medianen PFS revidiert.<br>• Sekundäre Krebserkrankungen (neue bösartige Erkrankungen außer MDS/AML), Pneumonitis und Toxizität bei Embryonen und Föten wurden als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse hinzugefügt.<br>• Die Regeln für Dosisänderungen wurden auf der Grundlage der neuen festen und individualisierten Ausgangsdosisstruktur klargestellt.<br><br>**Amendment 3 vom 12.02.2018**<br>Die Stichprobengröße wurde von 468 erwarteten Probanden auf 620 erwartete Probanden revidiert, basierend auf der für Patientinnen mit gBRCA-Mutationen erwarteten längeren medianen PFS.<br>**Amendment 4 vom 27.08.2019**<br>-<br>**Amendment 5 vom 19.08.2020**<br>**(nach Erstellung des Studienberichts)**<br>Pneumonitis wurde aus der Liste der unerwünschten Ereignisse gestrichen. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien</u><br>1. Frauen ≥18 Jahre, in der Lage die Studienprozedur zu verstehen und mit der Teilnahme an der Studie einverstanden (Vorliegen einer Einverständniserklärung)<br>2. Histologische und Staging Kriterien:<br>Patientinnen mit diagnostizierter histologisch hochgradiger seröser oder endometrioider oder hochgradiger überwiegend seröser oder endometrioider Ovarialkarzinom, Eileiterkrebs oder primärer Peritonealkrebs im Stadium III oder IV nach den Kriterien der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | Hinweis: Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden möglicherweise in die Studie eingeschlossen, wenn der Tumorgrad nach der Chemotherapie nicht auswertbar war.<br>3. Chirurgische Kriterien:<br>- Patientinnen mit inoperabler Erkrankung der Stadien III und IV<br>- Alle hatten ≥6 und ≤9 Zyklen einer platinbasierten Therapie<br>- Patientinnen im Stadium IV mit operabler Erkrankung.<br>- Patientinnen mit einer Erkrankung im Stadium III oder IV, die mit neoadjuvanter Chemotherapie und einer Intervall-Debulking-Operation behandelt wurden.<br>- Patientinnen mit Stadium III, die nach einer primären Debulking-Operation sichtbare Resterkrankung hatten.<br>- Patientinnen mit Stadium III, die nach einer primären Debulking-Operation sichtbare Resterkrankung hatten.<br>4. Chemotherapie Kriterien:<br>- Patientinnen, die eine intraperitoneale Chemotherapie erhielten.<br>- Patientinnen mit ≥6 und ≤9 Zyklen einer platinbasierten Therapie<br>- Patientinnen mit ≥2 post-operative Zyklen einer platinbasierten Therapie nach einer Intervall-Debulking-Operation<br>- Patientinnen die nach ≥3 Therapiezyklen CR oder PR vom Arzt beurteilen lassen<br>- Patientinnen die entweder einen Rückgang von CA-125 im Normalbereich oder einen Rückgang von CA-125 um mehr als 90% während ihrer Frontlinientherapie hatten, die mindestens 7 Tage lang stabil war (d.h. keine Zunahme >15% vom Nadir)<br>5. Patientinnen die innerhalb von 12 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Chemotherapiezyklus randomisiert wurden<br>6. Patientinnen die bereit waren, sich einem HRD Test zu unterziehen.<br>- Das HRD-Testergebnis war für die Randomisierung erforderlich, da es sich um einen Stratifikationsfaktor handelte. Versuchspersonen mit dokumentierter gBRCA1- oder gBRCA2-Mutation oder sBRCA1/2-Mutation durch lokale Tests durften vor Erhalt der Testergebnisse der klinischen Prüfung randomisiert werden. Alle diese Probanden reichten jedoch auch Gewebe für den HDR Test zur Bestätigung ein.<br>- Eine Tumorprobe konnte vor der Screening-Periode für HRD Tests eingereicht worden sein, wenn sich herausstellte, dass die Testperson wahrscheinlich andere Eignungskriterien erfüllen würde. Probanden mussten nicht erneut auf HDR getestet werden, wenn |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | das Ergebnis "nicht bestimmt" war (z.B. aufgrund einer unzureichenden Tumorprobe).<br>- Patientinnen mit bekannten HRD Testergebnissen aus allen kommerziell verfügbaren Quellen, einschließlich Myriad Genetics, durften an der Studie teilnehmen; sie mussten jedoch eine Tumorprobe für zentrale HRD Tests einreichen. Die Ergebnisse HRD Tests mussten vor der Randomisierung verfügbar gewesen sein und zur Stratifizierung verwendet worden.<br>7. Patientinnen im gebärfähigen Alter mit negativem Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (beta humanes Choriongonadotropin [hCG]) innerhalb von 7 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung.<br>8. Postmenopausale Patientinnen, seit >1 Jahr menstruationsfrei, chirurgisch sterilisiert oder bereit, angemessene Verhütungsmittel zur Verhinderung einer Schwangerschaft zu verwenden, oder sie sich bereit erklärt hatten, während der gesamten Studie, beginnend mit der Einschreibung bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, auf Aktivitäten zu verzichten, die zu einer Schwangerschaft führen konnten.<br>9. Patientinnen mit ECOG 0 oder 1.<br>10. Patientinnen mit angemessener Organfunktion, die wie folgt definiert wurde:<br>- Absolute Neutrophilenzahl ≥1,500/µl;<br>- Blutplättchen ≥100,000/µl<br>- Hämoglobin ≥10 g/dl;<br>- Serum Kreatinin ≤1,5 × Obergrenze von normalem (ULN) oder berechnetem Kreatinin<br>- Clearance ≥60 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung;<br>- Gesamt-Bilirubin ≤1,5 × ULN;<br>- Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ≤2,5 × ULN, es sei denn, es liegen Lebermetastasen vor; in diesem Fall müssen sie ≤5 × ULN sein.<br>Hinweis: Ein vollständiges Blutbild sollte ohne Transfusion oder Erhalt von stimulierenden Faktoren innerhalb von 2 Wochen vor Erhalt der Screeningblutprobe durchgeführt werden.<br>11. Patientinnen die bereit waren, PROs während der Studie und dann 4, 8, 12 und 24 Wochen nach Behandlungsende (EOT) unabhängig von der nachfolgenden Behandlung abzuschließen;<br>12. Patientinnen haben formalinfixierten, in Paraffin eingebettete Tumorproben vom Primärkarzinom oder sind bereit, sich vor Beginn der Studienbehandlung einer frischen Biopsie zu unterziehen;<br>13. Patientinnen durften orale Medikamente einnehmen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | Ausschlusskriterien<br>1. Patientinnen mit schleimige oder klarzellige Subtypen von epithelialem Ovarialkarzinom, Karzinosarkom oder undifferenziertem Ovarialkarzinom;<br>2. Patientinnen im Stadium III mit vollständiger Zytoreduktion (d.h. keine sichtbare Resterkrankung) nach primärer Debulking-Operation;<br>3. Patientinnen mit mehr als zwei Debulking-Operationen;<br>4. Patientinnen, die während der Studienbehandlung und bis zu 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung schwanger waren, gestillt haben oder in der Erwartung, Kinder zu bekommen;<br>5. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Niraparib oder eines der Hilfsstoffen;<br>6. Gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Niraparib oder eine andere Untersuchungstherapie<br>7. Patientinnen, die zuvor eine Behandlung mit einem bekannten PARP-Inhibitor erhalten oder an einer Studie teilgenommen hatten, bei der in einem Behandlungsarm die Verabreichung eines bekannten PARP-Inhibitors vorgesehen war;<br>8. Patientinnen, die Bevacizumab als Erhaltungstherapie erhalten sollten. Patientinnen, die Bevacizumab als Erstlinientherapie auf Platinbasis erhalten hatten, aber aufgrund von AEs oder aus anderen Gründen nicht in der Lage waren, Bevacizumab als Erhaltungstherapie zu erhalten, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, solange die letzte Dosis Bevacizumab erhalten wurde ≥28 Tage vor der Unterzeichnung der Haupteinwilligungserklärung;<br>9. Patientinnen, die die Prüftherapie innerhalb von 4 Wochen oder innerhalb eines Zeitintervalls von weniger als 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats vor dem ersten geplanten Dosierungstag in dieser Studie erhalten hatten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war;<br>10. Patientinnen mit bekannte ≥Grade 3 Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie aufgrund einer vorangegangenen Chemotherapie, die >4 Wochen anhielt;<br>11. Patientinnen mit bekannter Vorgeschichte oder aktueller Diagnose des myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder der akuten myeloischen Leukämie (AML);<br>12. Patientinnen, die sich innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Studie einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen hatten (laut Urteil des Prüfarztes), oder Patientinnen, die sich von den Auswirkungen eines größeren chirurgischen Eingriffs nicht erholt hatten;<br>13. Patientinnen mit Drainage des Aszites innerhalb von 4 Wochen vor der Einschreibung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | 14. Patientinnen, die sich innerhalb einer Woche nach der ersten Dosis der Studienbehandlung einer palliativen Strahlentherapie unterzogen hatten, die >20% des Knochenmarks umfasste;<br>15. Patientinnen mit einer Erkrankung (z.B. transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie), Therapie oder Laboranomalie, die die Studienergebnisse verfälscht oder die Teilnahme der Versuchsperson während der gesamten Dauer der Studienbehandlung, einschließlich der Behandlung, beeinträchtigen könnte:<br>- Transfusion (Thrombozyten oder rote Blutkörperchen) innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung;<br>- Koloniestimulierende Faktoren (z.B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF], Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor [GM-CSF] oder rekombinantes Erythropoietin) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung;<br>16. Geplantes Blutspenden während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung;<br>17. Invasiver Krebs diagnostiziert und/oder behandelt weniger als 5 Jahre vor der Aufnahme in die Studie;<br>Hinweis: Patientinnen mit definitiv behandeltem Gebärmutterhals- oder Harntraktkarzinom in situ, nicht-melanomatösem Hautkrebs oder duktalem Karzinom in situ der Brust wurden nicht ausgeschlossen.<br>18. Patientinnen mit bekannter Hirn- oder leptomeningeale Metastasen, die unbehandelt oder unkontrolliert waren (d.h. neue oder sich verschlechternde Symptome oder Anzeichen oder instabiler Steroidbedarf);<br>Hinweis: Ein Scan zur Bestätigung der Abwesenheit von Hirnmetastasen war nicht erforderlich. Probanden mit Rückenmarkkompression hätten in Betracht gezogen werden können, wenn sie eine definitive Behandlung dafür erhalten und den Nachweis einer klinisch stabilen Erkrankung über 28 Tage erbracht hätten.<br>19. Patientinnen, die ein geringes medizinisches Risiko aufgrund einer schweren, unkontrollierten medizinischen Störung, einer nicht bösartigen systemischen Erkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion betrachtet wurden;<br>Beispiele hierfür waren unter anderem unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmie, ein kürzlich (innerhalb von 90 Tagen) erlittener Myokardinfarkt, eine unkontrollierte schwere Anfallserkrankung, eine instabile Rückenmarkkompression, das Vena-cava-Superior-Venen-Syndrom oder jede psychiatrische Störung, die die Einholung einer informierten Zustimmung verbietet; |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | 20. Patientinnen, die immungeschwächt waren (Patientinnen mit Splenektomie wurden nicht ausgeschlossen);<br>21. Patientinnen mit bekannter, aktiver Lebererkrankung (d.h. Hepatitis B oder C);<br>22. Patientinnen mit korrigierter QT-Intervallverlängerung (QTc) von >480 Millisekunden beim Screening;<br>Hinweis: Wenn eine Patientin ein verlängertes QTc-Intervall hatte und die Verlängerung bei der Beurteilung durch den Untersucher als Folge eines Herzschrittmachers angesehen wurde (d.h. der Proband wies ansonsten keine Herzanomalien auf), konnte die Patientin nach Besprechung mit dem Medizinischen Monitor zur Teilnahme an der Studie berechtigt sein. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | **Leitende Prüfärzte:**<br>Antonio Gonzalez Martin, MD; Bradley J. Monk, MD<br><br>**Studienzentren:**<br>Weltweit 220 Zentren: Vereinigte Staaten von Amerika (67 Standorte), Spanien (19), Deutschland (16), Russland (15), Ukraine (12), Belgien (11), Kanada (10), Italien (10), Vereinigtes Königreich (10), Frankreich (9), Israel (7), Tschechien (5), Polen (5), Dänemark (4), Finnland (4), Ungarn (4), Irland (4), Schweiz (4), Norwegen (2) und Schweden (2). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Niraparib oder Placebo QD in 28-Tage-Zyklen.<br>Niraparib<br>Niraparib wurde als 100 mg Kapseln verabreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts basierte die Startdosierung der Studienbehandlung auf dem Körpergewicht der Patientin zu Baseline oder der Thrombozytenzahl zu Baseline. Patientinnen, die zur aktiven Behandlung randomisiert wurden, erhielten während der 28-Tage-Zyklen Niraparib 300 mg (3×100 mg Niraparib-Kapseln) oder 200 mg (2×100 mg Niraparib-Kapseln) QD im Doppelblindverfahren.<br>Nach dem Amendment basierte die Startdosis der Studienbehandlung auf dem Körpergewicht der Patientinnen zu Baseline oder der Thrombozytenzahl zu Baseline (individualisierte Dosis): 300 mg (3×100 mg Kapseln für Patienten mit einem Körpergewicht zu Baseline von ≥77 kg und einer Thrombozytenzahl zu Baseline von ≥150,000/µL) oder 200 mg (2×100 mg Kapseln für Patienten mit einem Körpergewicht zu Baseline von <77 kg oder einer Thrombozytenzahl zu Baseline von <150,000/µL). Bei Patientinnen, deren Anfangsdosis 2 Kapseln QD betrug, war eine Eskalation auf 3 Kapseln QD zulässig, wenn während der ersten beiden Therapiezyklen keine Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung erforderlich war. Die Patientinnen erhielten die erste Verabreichung des Studienmedikaments am Studienort. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | Placebo<br>Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden, erhielten während den 28-tägigen Zyklen 2 oder 3 Placebo-Kapseln QD im Doppelblindverfahren. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primärer Endpunkt<br>• Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Sekundäre Endpunkte<br>• Gesamtüberleben (OS)<br>• Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI)<br>• European Quality of Life scale, 5 Dimensions (EQ-5D-5L)<br>• European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30)<br>• EORTC-QLQ ovarian module (EORTC-QLQ-OV28)<br>• Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)<br>• Therapieergebnisse der nächsten Tumorbehandlung nach der Studienmedikation<br>• Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Änderungen zwischen den protokolldefinierten statistischen Analysen und dem endgültigen SAP:<br>• Die Auswertung des Fragebogens zur Neuropathie mit Patientenberichten wurde im Amendment 1 des Protokolls entfernt.<br>• Auf der Grundlage des Amendment 1 des Protokolls wurden die Einschlusskriterien dahingehend erweitert, dass sie alle Probanden mit Eierstockkrebs im Stadium III oder IV nach einer Front-Line-Chemotherapie auf Platinbasis einschlossen und sich nicht auf Probanden mit HRD Status beschränkten. Die vom SAP spezifizierten Analysepopulationen wurden dahingehend präzisiert, dass sie eine HRD Population einschlossen, die sich aus Patientinnen aus der zuvor spezifizierten ITT-Population zusammensetzte, die einen HRD-Teststatus hatten, der im Test positiv war.<br>• Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen für Startdosierung-Subgruppen wurden durchgeführt.<br><br>Änderungen zwischen den im SAP definierten und den in diesem Bericht dargestellten Analysen:<br>• Das vom Protokoll und SAP definierte exploratorische Ziel um den Zusammenhang zwischen dem HRD Status und der Platinsensitivität bei Patientinnen mit Eierstockkrebs, die anfänglich auf eine Erstlinientherapie mit Platin ansprechen, zu untersuchen, wurde nicht analysiert, da der Platinsensitivitätsstatus für die Studienpopulation, die |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| | | früher als 6 Monate nach der Erstlinien-Chemotherapie mit Platin aufgenommen wurde, nicht definiert werden konnte.<br>• Der im Studienprotokoll spezifizierte sekundäre Endpunkt Zeit bis zur CA-125-Progression wurde nicht durchgeführt, da die CA-125-Progression Teil der klinischen Bewertung der PFS ist; die Zeit bis zur CA-125-Progression allein hat nur eine begrenzte klinische Interpretation; daher wurde sie nicht analysiert.<br>• Das vom Studienprotokoll spezifizierte explorative Analyse zur Schätzung der PK-Parameter für den Hauptmetaboliten von Niraparib (M1) wurde nicht abgeschlossen. Als Begründung wurde angeführt, dass M1 keine pharmakologische Aktivität gegen PARP aufwies, sowie abgeschlossene nicht-klinische Sicherheitsbewertungen, die seinen vernachlässigbaren Beitrag zur Gesamtsicherheit und Toxizität im Vergleich zu Niraparib untermauerten. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Laut Protokoll war die Stichprobengröße auf etwa 305 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (als homologe HRD Tumore bezeichnet) geplant, wie sie mit einem zentralisierten homologen Rekombinationsmangeltest identifiziert wurden, und die ein hohes PD-Risiko aufweisen, wie durch das Krebsstadium und das vorherige Ansprechen auf die Operation festgestellt wurde. Die Stichprobengröße wurde auf 330 Probanden angepasst, um allen Probanden (einschließlich Probanden mit HR-profizienten und HR-nicht determinierten Tumoren) mit Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV mit einem CR- oder PR-Risiko im Anschluss an eine vordergründige platinbasierte Chemotherapie gemäß Protokolländerung 1 zu ermöglichen. Eine weitere Anpassung des Stichprobenumfangs erfolgte bei Protokoll Amendment 2 und 3, da neue Daten darauf hindeuteten, dass die mediane PFS bei Versuchspersonen mit Brustkrebsgen-Mutation (BRCA) in der Erstlinieneinstellung länger ist als bei Versuchspersonen ohne Mutation. Zum Zeitpunkt der Datenkürzung, als die Version 4 des Protokolls in Kraft war, war die Aufnahme von insgesamt 620 Probanden geplant. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Für diese Studie war keine Zwischenanalyse geplant, sondern es wurde eine Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (OS) auf der Grundlage von Daten durchgeführt, die zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs für den primären Studienbericht (17. Mai 2019), der nach der Datenbankschluss vom 03. Juli 2019 erfolgte, verfügbar waren. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patientinnen wurden per IWRS (Interactive Web Response System) doppelblind randomisiert. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie (ja oder nein), dem besten Ansprechen auf eine Platintherapie (CR oder PR) und dem HRD-Status (positiv oder negativ/nicht bestimmt mittels Test von Myriad Genetics Inc.). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Patienten, die die Eingangskriterien erfüllten, kamen für die Randomisierung an Zyklus 1/Tag 1 in Frage. Die teilnahmeberechtigten Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 (Niraparib:Placebo) mit Niraparib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde doppelblind unter Verwendung eines interaktiven Web-Response-Systems durchgeführt. Die Randomisierung durfte nicht vor Erhalt der HRD-Testergebnisse der Studie abgeschlossen sein (es sei denn, der gBRCAmut- oder sBRCAmut-Status war aufgrund des lokalen Testergebnisses bekannt, dann konnte die Randomisierung fortgesetzt werden). |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Das Studienpersonal hat die klinischen Stratifikationsfaktoren des Chemotherapieschemas (neoadjuvant oder nicht) und das beste Ansprechen auf die Platin-Fronttherapie in das elektronische Datenerfassungssystem eingeben. Ein unverblindeter TESARO-Mitarbeiter ohne Zugehörigkeit zum wissenschaftlichen Studienteam hat die endgültige Stratifizierung des HRD Status in das elektronische Datenerfassungssystem eingegeben, um den Randomisierungsprozess einzuleiten. |
| **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? | Patientinnen, Prüfer, Studienpersonal und das Studienteam des Sponsors sowie seine Vertreter waren hinsichtlich HRD Status und Intervention vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum endgültigen schließen der Datenbank verblindet. War die Entblindung einzelner Personen notwendig, wurden Verfahren angewandt, die sicherstellten, dass alle anderen Mitarbeiter verblindet blieben.<br>Die Behandlungszuteilung und der BRCA Status standen dem Prüfarzt auf Anfrage für die Planung der Behandlung nach der Studie zur Verfügung. Patientinnen, bei denen eine Entblindung erforderlich war, wurden aus der Studienbehandlung genommen, sollten aber bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Verlust der Nachbeobachtung in der Studie bleiben. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Identität der Interventionen wurde durch die Verwendung von Studienmedikation, die in Aussehen, Verpackung, Etikettierung und Verabreichungsschema identisch waren, verdeckt. Die teilnahmeberechtigten Patienten erhielten eine randomisierte orale Therapie (Niraparib oder Placebo, identisch aussehende Kapseln) als einmal tägliche (QD) Dosierung in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen (Doppelblindverfahren). |
| **12** | Statistische Methoden | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die auf Zeit-zu-Ereignis-Daten basierten, wurden unter Verwendung eines stratifizierter Log-Rang-Test mit den Stratifizierungsfaktoren (d.h. Verabreichung von neoadjuvanten Therapie, bestes Ansprechen auf die Platintherapie und HRD Status) ausgewertet.<br>Die Hazard Ratio (HR) und 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden von einem stratifizierten Cox Proportional-Hazards-Modell zur Abschätzung des Behandlungseffekts. Grafische Darstellungen erfolgten nach Kaplan-Meier (KM) Methoden.<br>Analysen des PFS wurden über demografische und Basismerkmale durchgeführt, einschließlich, aber nicht ausschließlich beschränkt auf Alter, Rasse, Region und ECOG-Leistungsstatus. Darüber hinaus wurde PFS bewertet für Subgruppen von Patientinnen auf der Grundlage des HRD- und des BRCA-Status des Tumors.<br>Zur Untersuchung der Lebensqualität wurden die PROs FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-OV28 eingesetzt. Ein adjustiertes MMRM wurde angewandt, um den Unterschied zwischen den Behandlungen zu untersuchen.<br>Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand MedDRA Version 20.0 kodiert und nach SOC und PT deskriptiv 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 v4.03 bewertet. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Für PFS, PFS2, TFST und OS wurde Subgruppenauswertungen zu folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt:<br>neoadjuvante Chemotherapie, bestes Ansprechen während der ersten Platin-basierten Therapie, Startdosierung und geografische Region für alle vier Endpunkte. Alter, Rasse, ECOG, FIGO, Primärtumorstelle, BRCA Status, Baseline CA-125 Wert und HRD Status zusätzlich für den primären Endpunkt PFS.<br>Auch wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS, sowie für PFS2 durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen auf die Ergebnisse bei Verwendung von unterschiedlichen Methoden für die Stratifizierung, für die Zensierung der Ereignisse und bei der Beurteilung des Progresses untersucht. |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe weiter unten. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation - PR-30-5017-C (PRIMA) |
|---|---|---|
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Niraparib-Gruppe:<br>a) N=487<br>b) N=484<br>c) N=487<br><br>Placebo-Gruppe:<br>a) N=246<br>b) N=244<br>c) N=246 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Niraparib-Gruppe: n=307<br>Unerwünschtes Ereignis: n=58<br>Krankheitsprogression: n=218<br>Wunsch des Patienten: n=12<br>Andere Gründe: n=19<br><br>Placebo- Gruppe: n=175<br>Unerwünschtes Ereignis: n=5<br>Krankheitsprogression: n=162<br>Wunsch des Patienten: n=1<br>Andere Gründe: n=7 |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Einschluss der ersten Patientin: 03.08.2016<br>Einschluss der letzten Patientin: 08.06.2018<br>Datum des Studienberichts: 27.11.2019 (Datenschnitt 17.05.2019)<br>Die Studie läuft weiter bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens, bei Erreichen einer Todesfallrate von 60%. |
| **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 4-114: Flow-Chart Patientenfluss der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) (Datenschnitt 17. Mai 2019)

**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 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR-30-5017-C (PRIMA)

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

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Clinical Study Protocol – NIRAPARIB<br>PR-30-5017-C (PRIMA)<br>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 | 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:

Bei der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

**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:

**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:

Bei der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, es erfolgte eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, Patienten und behandelnden Personen waren verblindet. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingeschätzt.

**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 des Sponsors waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

**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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

**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.

**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.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben zweite 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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 zweite Krankheitsprogression“ als niedrig eingeschätzt.

**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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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.

**Endpunkt: Gesundheitszustand 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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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.

**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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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.

**Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-C30**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 EORTC-QLQ-C30“ als niedrig eingeschätzt.

**Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EORTC-QLQ-OV28**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 EORTC-QLQ-OV28“ als niedrig eingeschätzt.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 mit CTCAE Grad ≥3 “ als niedrig eingeschätzt.

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 (nicht tödlich)“ als niedrig eingeschätzt.

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)**

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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 (tödlich)“ als niedrig eingeschätzt.

**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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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.

**Endpunkt: 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 waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

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.

**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 von besonderem Interesse “ als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**
**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   *Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
   *In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   *Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

## Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Der Anhang 4-G zu Modul 4A findet sich in einem separaten Dokument.