

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen
Ovarialkarzinoms*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen xx

Stand: 01.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	28
4.2 Methodik	68
4.2.1 Fragestellung	68
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	70
4.2.3 Informationsbeschaffung	74
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	74
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	74
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	76
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	80
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	82
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	82
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	83
4.2.5.3 Meta-Analysen	91
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	93
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	96
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	106
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	110
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	121
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	122
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	123
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	123
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	143

4.3.1.3.1.3	Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT.....	155
4.3.1.3.1.4	Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT.....	158
4.3.1.3.1.5	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – RCT.....	164
4.3.1.3.1.6	Chemotherapie-freies Intervall – RCT	167
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT	172
4.3.1.3.1.8	Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT	187
4.3.1.3.1.9	Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT.....	201
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	273
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben – RCT	278
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben – RCT	279
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT	281
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT. 282	
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – RCT	283
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu Chemotherapie-freies Intervall – RCT ...	284
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT.....	286
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT	287
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	289
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 – RCT	309
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT.....	313
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – RCT.....	314
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT.....	315
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT.....	315
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	325
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	326
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	326
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	327
4.3.2.1.2	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	330
4.3.2.1.3	Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib	332
4.3.2.1.4	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	334
4.3.2.1.5	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	335
4.3.2.1.5.1	Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT	336
4.3.2.1.5.2	Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT ...	346
4.3.2.1.5.3	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	351
4.3.2.1.5.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	366
4.3.2.1.5.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	373

4.3.2.1.5.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	379
4.3.2.1.5.7	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT	383
4.3.2.1.5.8	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	388
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	389
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	389
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	389
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	390
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	390
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	392
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	392
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	392
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	392
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	393
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	393
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	393
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	394
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	394
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	394
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	394
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	395
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	403
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	404
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	404
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	404
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	405
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	405
4.6	Referenzliste.....	406
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		417
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		423
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		426
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		432
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		509
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		562
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen		611

Anhang 4-H : Für den indirekten Vergleich zugrunde gelegte Ergebnisse der Studien zu Olaparib gemäß Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 – Studie 19 und SOLO2..... 612

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*	32
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib	33
Tabelle 4-3: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus beobachtendes Abwarten	43
Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	49
Tabelle 4-5: Ergebnisse der Studie NORA ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	51
Tabelle 4-6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA.....	52
Tabelle 4-7: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5011-C (NOVA) Studie.....	54
Tabelle 4-8: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5011-C (NOVA) Studie	55
Tabelle 4-9: Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression) ..	58
Tabelle 4-10: Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression).....	60
Tabelle 4-11: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19	65
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	71
Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	72
Tabelle 4-14: Für den indirekten Vergleich durchgeführten Analysen des Endpunktes „Gesamtüberleben“	101
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika)	113
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika).....	114
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	125
Tabelle 4-27: Zusammenfassende Analysen zum Gesamtüberleben (OS) - Niraparib vs. beobachtendem Abwarten	127
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-29: Verteilung der 181 Placebo-Patientinnen bezüglich Folgetherapie mit PARP-Inhibitor.....	132
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Hauptanalyse für das Gesamtüberleben (IPCW + Imputation), PR-30-5011-C (NOVA), Datenschnitt 01.10.2020	133
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Szenarioanalysen für das Gesamtüberleben (Scenario A: IPCW ohne Imputation), PR-30-5011-C (NOVA), Datenschnitt 01.10.2020	137
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Szenarioanalysen für das Gesamtüberleben (Scenario B), Datenschnitt 01.10.2020.....	138
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Gesamtüberleben, nicht adjustiert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA), ITT, Datenschnitt 30.05.2016) – Hauptanalyse Datenschnitt 30.05.2016.....	141
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)	141
Tabelle 4-35: Zusammenfassende Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus NOVA und NORA*.....	143
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	144
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)	145
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)	147
Tabelle 4-40: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5011-C (NOVA) Studie	149
Tabelle 4-41: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5011-C (NOVA) Studie... ..	149
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression).....	150

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression)	152
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“	155
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT).....	156
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“	158
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)	159
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)	161
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ Meta-Analyse von PR-30-5011-C (NOVA) und NORA	163
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)“	164
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)	165
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“	167
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)	168
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)	170
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“	172
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-61: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	174
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)	176
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	179

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	181
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	183
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)	185
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“.....	187
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-69: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	189
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)	190
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	193
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	195
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	197
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set).....	199
Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	201
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	203
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)	203
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	204
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	205
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF).....	222
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	223

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	224
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)	225
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	225
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	227
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)	231
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“	232
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	234
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)	234
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF) ..	235
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	237
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“	239
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-97: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	240
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)	241
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	241
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“	243
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	244

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF).....	245
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	245
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	247
Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“.....	255
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“.....	256
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	258
Tabelle 4-109: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib).....	260
Tabelle 4-110: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo).....	261
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	262
Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	264
Tabelle 4-113: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib).....	267
Tabelle 4-114: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo).....	268
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	270
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 3,4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF).....	272
Tabelle 4-117: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PR-30-5011-C (NOVA).....	274
Tabelle 4-118: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie NORA.....	276
Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT).....	278
Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT).....	279
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für NORA (ITT).....	280

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT).....	281
Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)	282
Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Folgetherapie für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)	283
Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Chemotherapie-freies Intervall für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)	284
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Chemotherapie-freies Intervall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	284
Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)	286
Tabelle 4-128: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)	287
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Gesundheitszustand FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	287
Tabelle 4-130: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	289
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	293
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	294
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	295
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	296
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Zeit bis zur Progression“ für Unerwünschte Ereignisse – verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	297
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherige Chemotherapien“ für Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	298
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	299
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Verminderte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	300

Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)	309
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	311
Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	313
Tabelle 4-142: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)	314
Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	315
Tabelle 4-144: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)	315
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	317
Tabelle 4-146: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	319
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	320
Tabelle 4-148: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	322
Tabelle 4-149: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF).....	324
Tabelle 4-150: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-151: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib	327
Tabelle 4-152: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – –indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib	329
Tabelle 4-153: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib	331
Tabelle 4-154: Studienpool – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib	333
Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	335
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	336
Tabelle 4-157: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	337

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT für indirekte Vergleiche	337
Tabelle 4-159: Übersicht der Datenlage für „Gesamtüberleben“ der Studien Studie 19, SOLO2, NOVA und NORA.....	338
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, nicht adjustiert, ITT	339
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, cross-over adjustiert.....	340
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte	341
Tabelle 4-163: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte.....	343
Tabelle 4-164: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte (gBRCAmut Patientinnen)	344
Tabelle 4-165: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	346
Tabelle 4-166: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	346
Tabelle 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	347
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator.....	348
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	349
Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	351
Tabelle 4-171: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	351
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	352
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	354
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis“ und „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	355
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA, NORA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	358
Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator.....	359

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19) mit Placebo als Brückenkomparator	361
Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	362
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA, NORA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	365
Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	366
Tabelle 4-181: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	367
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche	367
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	369
Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	369
Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	371
Tabelle 4-186: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19) mit Placebo als Brückenkomparator	372
Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	373
Tabelle 4-188: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“	374
Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ in RCT für indirekte Vergleiche	374
Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	376
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	377
Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	379
Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“	379
Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT für indirekte Vergleiche	380

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	382
Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	383
Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“	384
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT für indirekte Vergleiche	384
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	386
Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator	387
Tabelle 4-201: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	390
Tabelle 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	390
Tabelle 4-203: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	391
Tabelle 4-204: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
Tabelle 4-205: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	393
Tabelle 4-206: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	393
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*	400
Tabelle 4-208: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib	401
Tabelle 4-209: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	404
Tabelle 4-210 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	432
Tabelle 4-211 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	438
Tabelle 4-212 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT	460
Tabelle 4-213 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	469
Tabelle 4-214 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	475

Tabelle 4-215 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT	477
Tabelle 4-216: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR-30-5011-C (NOVA).....	510
Tabelle 4-217: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19	526
Tabelle 4-218: (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2.....	543
Tabelle 4-219: Studiendesign und -methodik für Studie NORA (NCT03705156)	556
Tabelle 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR-30-5011-C (NOVA)	563
Tabelle 4-221 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19	579
Tabelle 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO2.....	589
Tabelle 4-223 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORA.....	600
Tabelle 4-224: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	612
Tabelle 4-225: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	618
Tabelle 4-226: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	623
Tabelle 4-227: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	624
Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	624
Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	625
Tabelle 4-230: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	626
Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	627
Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	628
Tabelle 4-233: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	629
Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	630
Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	631

Tabelle 4-236: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	632
Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	633
Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	634
Tabelle 4-239: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib	635
Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib.....	636
Tabelle 4-241: Ausgangswerte der FOSI/ EQ-5D VAS – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib.....	636
Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung – FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib.....	637
Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung – FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib.....	638
Tabelle 4-244: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	639
Tabelle 4-245: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	640
Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 “ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	641
Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	645
Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	672
Tabelle 4-249: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	674
Tabelle 4-250: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	675
Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	676
Tabelle 4-252: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	697
Tabelle 4-253: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	698
Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	699

Tabelle 4-255: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib	702
Tabelle 4-256: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	703
Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 “ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.....	704

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)	57
Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)	59
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – ITT-Population (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020.....	135
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – gBRCAmut (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020	135
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – non-gBRCAmut (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020.....	136
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA) (Scenario B).....	139
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – BRCA Status (NOVA) (Scenario B), Datenschnitt 01.10.2020	139
Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in unterschiedlichen Szenarien (NOVA, ITT), Datenschnitt 01.10.2020	140
Abbildung 4-10: Forest-Plot für den adjustierten Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA, BRCAmut), Datenschnitt 01.10.2020	140
Abbildung 4-11: Forest-Plot für den adjustierten Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA, Non-BRCAmut), Datenschnitt 01.10.2020	140
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (NORA).....	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (NOVA).....	146
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (NORA).....	148
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)	151
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt).....	153
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 (NOVA).....	157
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (NOVA).....	160
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (NORA)	162

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ (NOVA).....	166
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ (NOVA).....	169
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ (NORA).....	171
Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT), Trt-Disc = Behandlungsende, Post-Prog = Post Krankheitsprogression.....	178
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“	180
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“	182
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“	184
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“	186
Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT), Trt-Disc = Behandlungsende, Post-Prog = Post Krankheitsprogression.....	192
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“	194
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“	196
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“	198
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“	200
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	204
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF).....	226
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	236
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)	242
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)...	246
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Chemotherapie-freies Intervall nach Bestes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	285

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Alter“ <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .	301
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Alter“ ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .	301
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erkrankung des Nervensystems nach „Alter“ <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	302
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erkrankung des Nervensystems nach „Alter“ ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	302
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	303
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	303
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	304
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	304
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – verminderter Appetit nach „Zeit bis zur Progression“ 6 bis <12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	305
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – verminderter Appetit nach „Zeit bis zur Progression“ ≥12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	305
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Übelkeit nach „Vorherige Chemotherapien“ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	306
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Übelkeit nach „Vorherige Chemotherapien“ >2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	306
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erbrechen nach „Vorherig Bevacizumab“ Ja aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	307
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erbrechen nach „Vorherig Bevacizumab“ Nein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	307
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Verminderte Neutrophilenzahl nach „Vorherig Bevacizumab“ Ja aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	308

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Verminderte Neutrophilenzahl nach „Vorherig Bevacizumab“ Nein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	308
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen nach „Region“ Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	312
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen nach „Region“ Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	312
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	318
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	318
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	321
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	322
Abbildung 4-61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Olaparib für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT	328
Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben“	336
Abbildung 4-63: Forest-Plot für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, nicht adjustiert, mit Meta-Analyse, ITT.	340
Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse, cross-over adjustiert	341
Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse, frühe Datenschnitte	342
Abbildung 4-66: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte	343
Abbildung 4-67: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte (gBRCAmut Patientinnen).....	345
Abbildung 4-68: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“	346

Abbildung 4-69: Forest-Plot für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	349
Abbildung 4-70: Forest-Plot für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator	350
Abbildung 4-71: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“	351
Abbildung 4-72: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	356
Abbildung 4-73: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	356
Abbildung 4-74: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	366
Abbildung 4-75: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	370
Abbildung 4-76: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“	373
Abbildung 4-77: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	378
Abbildung 4-78: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“	379
Abbildung 4-79: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“	383
Abbildung 4-80: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Therapieabbruch aufgrund eines Unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse	388
Abbildung 4-81: Flow-Chart der Studie PR-30-5011-C (NOVA) (Datenschnitt: 1. Oktober 2020)	525
Abbildung 4-82: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation	541
Abbildung 4-83: Flow-Chart der Studie 19 BRCAmut-Population.....	542
Abbildung 4-84: Flow-Chart der Studie SOLO2	554
Abbildung 4-85: Flowchart der Studie SOLO2 chinesische Kohorte.....	555
Abbildung 4-86: Flow-Chart der Studie NORA	561

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
CFI	Chemotherapie-freies Intervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	germline Breast Cancer mutation
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
ITC	Indirect Treatment Comparison (Adjustierter Indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSD	Myelodysplastisches Syndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertsdifferenz
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 UE
TFST	Time to First Subsequent Treatment (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent Treatment (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TWiST	Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- 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

Der vorliegende Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Niraparib als Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms vom 02.04.2020 wurde vor dem Hintergrund befristet, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie PR-30-5011-C (NOVA) mit einem späteren Datenschnitt erwartet wurden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können (¹G-BA, 2020).

Der nun vorliegende Datenschnitt der Studie NOVA vom 01.10.2020 entspricht diesen Vorgaben. Die NOVA-Studie ist eine randomisierte klinische Phase III-Studie, in welcher die Wirksamkeit von Niraparib versus Placebo in Abhängigkeit des BRCA-Status untersucht wurde. Aus Sicht von GSK bildet der Placebo-Arm sehr gut die Option „beobachtendes Abwarten“ ab.

Dieser finale Datenschnitt vom 01.10.2020 bestätigt die Ergebnisse der früheren NOVA-Datenschnitte gegenüber Placebo hinsichtlich der Endpunkte für Morbidität, Sicherheit und Lebensqualität. Hervorzuheben sind die klinisch relevanten Verbesserungen unter Niraparib hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freies Intervalls (CFI) und auch für das Progressionsfreie Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Ebenfalls wurde die Aufrechterhaltung der Lebensqualität (EQ-5D VAS und FOSI) trotz aktiver Therapie und das kontrollierbare Sicherheitsprofil untermauert. Die Relevanz des Endpunkts PFS für Patientinnen der Studie NOVA zeigt sich in den vorgenommenen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression: Die Patient Reported Outcome (PRO)-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und in relevantem Ausmaß.

Auch wurden keine neuen Sicherheitssignale in NOVA identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Niraparib wurde nun in drei unabhängigen Phase-III randomisierten kontrollierten Studien (RCTs, Randomized Controlled Trials) (NOVA, PRIMA und NORA) dokumentiert, durch die fortlaufende Beobachtung der European Medicines Agency (EMA) ergänzt und zeigt sich vorhersehbar sowie gut handhabbar (²Mirza, et al., 2016;³Del Campo, et al., 2019;⁴Zhang, et al., 2020;⁵Wu, et al., 2020). Publierte Langzeitsicherheitsdaten der Studie NOVA (⁶Mirza, et al., 2020) zeigten auch in der langfristigen Betrachtung keine neuen Sicherheitssignale. Weiterhin wurde bestätigt, dass die höchste Inzidenz für unerwünschte Ereignisse (UEs) in den ersten Zyklen lag und sich im weiteren Verlauf auf nahezu Placebo-Niveau einstellte und meist zeitlich begrenzt war.

Die Vermeidung von UEs 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 cytotoxische Substanz zur anti-Krebstherapie gegen Placebo, keine cytotoxische anti-Krebstherapie, verglichen wird. Weiterhin 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. Um die UEs unter der aktiven anti-Krebstherapie mit Niraparib vs. Placebo in den Patienten-relevanten Kontext zu setzen, wurde eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib durchgeführt (⁷Matulonis, et al., 2019). Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu Placebo. Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine mittlere TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem mittleren TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine mittlere TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer mittleren Verlängerung von 2,44 Jahren (⁷Matulonis, et al., 2019). Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich länger als unter Placebo.

In einer früheren Auswertung der Studie NOVA konnten außerdem das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen (⁸Berek, et al., 2018)). Für die Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms wurde die individualisierte Gewicht-adjustierte Startdosierung (200mg bei Körpergewicht <77kg) und für die Rezidivsituation (200mg bei Körpergewicht <58kg) bereits in die Fachinformation von Zejula aufgenommen (⁹GSK, 2020). Durch die individualisierte Startdosierung konnte vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Die Startdosis mit 200mg entspricht der am Häufigsten eingesetzten Dosierung in der Regelversorgung (⁵Wu, et al., 2020; ¹⁰Grabowski, et al., 2019; ¹¹Thaker, et al., 2019; ¹²IQVIA, 2020).

Dieses Gesamtbild bestätigen auch die ersten Ergebnisse der neuen Studie NORA, einer Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo, die analog zur Studie NOVA an 265 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom in China unabhängig von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) durchgeführt worden ist (⁵Wu, et al., 2020). Für die NORA-Studie gibt es bisher nur einen Datenschnitt vom 01.02.2020.

Die Studien NOVA und NORA werden im Dossier soweit möglich zusätzlich metaanalytisch dargestellt.

Das zuvor erwähnte retrospektiv analysierte Konzept der Patienten-individuellen Gewicht-adjustierten Startdosierung wurde in der vorliegenden Studie NORA prospektiv bereits ab Studienbeginn im rezidierten Ovarialkarzinom untersucht. Die im Zuge dieser Studie ermittelten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie NOVA. Es zeigte sich in NORA ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten. So liegt die Häufigkeit der Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen in der NORA-Studie unter bzw. auf dem Niveau der in der NOVA-Studie ermittelten Werte (Thrombozytopenie 11.3% vs. 35.7%; Neutropenie 20.3% vs. 20.7% und Anämie 14.7% vs. 27.0%). Neben den hämatologischen UEs, die häufig von Patientinnen kaum wahrgenommen werden, zeigen sich auch die Inzidenzen der direkt von Patientinnen wahrnehmbaren symptomatischen UEs wie Übelkeit (Grad ≥ 3 , 0.0% vs. 3.3%), Erbrechen (Grad ≥ 3 , 2.3% vs. 2.6%), und Fatigue (Grad ≥ 3 , 0.6% vs. 8.4%) verringert. Der Vorteil für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität durch die Gewicht-adjustierte Startdosierung konnte somit nicht nur in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen prospektiv bestätigt werden (PRIMA), sondern nun auch in der Rezidivsituation (NORA).

NOVA und NORA zeigen jeweils in frühen Datenschnitten numerische Vorteile für Niraparib hinsichtlich des OS gegenüber Placebo, die allerdings aufgrund geringer Ereignisraten keine statistische Signifikanz erreichen. In beiden Studien war OS ein sekundärer Endpunkt und deshalb waren beide Studien weder bezüglich des Designs dafür konzipiert noch entsprechend statistisch dafür gepowert. Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des OS auf. Allerdings sind diese Daten aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar.

Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substanziellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Dies ist vor dem Hintergrund plausibel, dass nach dem Start der Studie NOVA in 2013 mit der Zulassung von Olaparib als ersten PARP-Inhibitor im Dezember 2014 bereits ein Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms einsetzte: Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie 19 zu Olaparib zeigten eindeutig, dass der Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Indikation von relevantem Nutzen für die Patientinnen ist. Auch die maßgeblichen Leitlinien empfahlen die PARP-Inhibitoren bereits ab 2016 (²Mirza, et al., 2016;¹³Ledermann, et al., 2012;¹⁴AZ, 2020;¹⁵AZ, 2020;¹⁶Pujade-Lauraine, et al., 2017;¹⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016). Deshalb erscheint es wenig überraschend, dass in der Studie NOVA ab 2015 ein starkes Cross-Over vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu beobachten war. Im Endeffekt untersuchen die späten Datenschnitte der Studie NOVA mehr die Frage, ob ein PARP-Inhibitor früh oder spät eingesetzt werden soll statt ob überhaupt. Dies ist ein bekanntes Phänomen in onkologischen

Studien, da Patienten Anrecht auf wirksame Therapieoptionen gerade auch bei tödlich-verlaufenden Erkrankungen haben. Aus medizinischen Gründen ist es nicht vertretbar, dass eine erwiesenermaßen wirksame Therapie (wie PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom) Patienten vorenthalten wird – nur um eine methodische Verzerrung durch das Cross-Over zu vermeiden. Deshalb wird das Zeigen von Überlebensvorteilen auch immer schwieriger mit zunehmendem Kenntnisstand in einer Indikation (siehe z.B. auch ¹⁸Zietemann, et al., 2011).

Das genaue Ausmaß des Cross-Overs vom Placebo zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor in der NOVA-Studie kann nur abgeschätzt werden. Diese Unsicherheit beruht auf einer unglücklichen Limitation des ursprünglichen Studienprotokolls: Ein Entblinden der Patientin und des behandelnden Arztes war nur in Notfällen möglich um Nebenwirkungen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, zu behandeln. Aus anderen Gründen, wie beispielsweise zur Festlegung der Folgetherapie bei Progress, war laut Protokoll eine Entblindung nur mit anschließendem Studienabschluss möglich. Diese unübliche Forderung war im ursprünglichen Studienprotokoll enthalten und wurde erst mit Amendment 8 im Jahr 2019 entfernt. In der Folge fehlten für zunächst 28% der Studienteilnehmerinnen nicht nur die Information über ihren Überlebensstatus, sondern auch über ihre Folgemedikation. Zwar konnten die fehlenden Daten zum OS für die Hälfte (d.h. insgesamt von 14%) dieser Patientinnen nacherhoben werden, dies war jedoch nur begrenzt für die Folgetherapien möglich.

In der Konsequenz fehlen Daten hinsichtlich eines möglichen Cross-Overs für 28% der Patientinnen des Placebo-Arms. Dokumentiert hingegen ist ein Cross-Over von 25% in diesem Studienarm. Somit liegt der tatsächliche Anteil des Cross-Overs zwischen den mit Daten bestätigten 25% und den maximal möglichen 53% (25% + 28%) der Patientinnen im Placebo-Arm. Die Analysen zum OS in der Studie NOVA werden unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Overs unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen.

Deshalb hat sich GSK entschlossen, primär das OS unter Verwendung der belastbarsten Daten abzuschätzen – dies sind hier die frühen Datenschnitte, bei denen die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist.

Gesamtüberleben: Niraparib versus Placebo

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus beobachtendes Abwarten dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*			
Analyse	Beschreibung	HR	95%-KI
Hauptanalyse: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse NORA + früher NOVA Datenschnitt	0.71	0.636 – 0.789
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over + fehlende Daten	0.83	0.649 – 1.056
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA: keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich	0.64	0.29 – 1.42
Sensitivitätsanalyse III: Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt, keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse	1.01	0.812 – 1.266
Sensitivitätsanalyse IV: Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten	0.66	0.438 – 0.993
*Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$) sind fett markiert			
<p>In der Hauptanalyse wird die aus Sicht von GSK beste verfügbare Evidenz dargestellt: Hierzu wurde eine Metaanalyse auf Basis der NORA-Studie und dem frühen, nicht stark durch Cross-Over verzerrten NOVA-Datenschnitt durchgeführt. Niraparib zeigt hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo (HR=0.71). Zur Abschätzung der Robustheit der Hauptanalyse wurden vier Sensitivitätsanalysen erstellt. Zunächst wurde nur die NOVA-Studie auf Basis des für Cross-Over und fehlenden Daten adjustierten späten Datenschnitts analysiert. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse I zeigt einen Trend zu einem positiven Effekt durch Niraparib auf das OS. Wird nur die NORA-Studie zugrunde gelegt, ist ebenfalls nur ein Trend zu erkennen (Sensitivitätsanalyse II). Wie bereits angemerkt, waren weder NOVA- noch NORA-Studie für den Endpunkt OS konzipiert und gewertet. Die Sensitivitätsanalyse III demonstriert die Verzerrung des späten Datenschnitts der NOVA-Studie. Zum Schluss wurde noch der Einfluss des BRCA-Mutationsstatus aufgezeigt: Die Eingrenzung auf gBRCAmut Patientinnen führte wiederum zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Niraparib versus Placebo, die entsprechende HR liegt bei 0.66.</p> <p>Insgesamt weisen diese Analysen darauf hin, dass Niraparib einen Überlebensvorteil gegenüber beobachtendem Abwarten besitzt. Aufgrund des Confounding des späten NOVA-Datenschnitts ist diese Aussage jedoch noch mit Unsicherheit behaftet und sollte weiter validiert werden.</p>			

Vergleich versus Olaparib

Der durch die PARP-Inhibitoren bedingte Paradigmenwechsel in der Behandlung des Ovarialkarzinoms hat dazu geführt, dass beobachtendes Abwarten für alle Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom keine relevante Therapieoption mehr ist. Diese Sicht wird auch durch die Leitlinien untermauert. Deshalb hat GSK Olaparib wie bereits im letzten Dossier als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung gewählt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib (NOVA + NORA) und Olaparib (Studie 19 + SOLO2), HR=1.15 [95% KI: 0.726, 1.835], p=0.54.

Der Vergleich gegenüber Olaparib bzgl. OS gestaltet sich methodisch noch schwieriger als gegenüber Placebo. Deshalb wurden hierzu zwei Hauptanalysen durchgeführt und diese durch zwei Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-2) weiter untersucht.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib

Gesamtüberleben: Niraparib versus Olaparib			
Beschreibung Datengrundlage		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)	1.07	0.797 – 1.426
Hauptanalyse II: Höchste Studienvergleichbarkeit	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen	1.14	0.401 – 3.223
Sensitivitätsanalyse I: Confounding von NOVA	NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen	1.29	0.951 – 1.757
Sensitivitätsanalyse II: Einfluss BRCA-Status	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) – jeweils ITT	0.91	0.479 – 1.738

In der Hauptanalyse I wird der Vergleich auf Basis der besten verfügbaren Evidenz durchgeführt, d.h. gepoolt NOVA + NORA versus gepoolt SOLO2 + Studie 19 und der Nutzung der frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte.

In der Hauptanalyse II war die höchste Studienvergleichbarkeit das Ziel. Es wurden nur Patienten mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) betrachtet, da der BRCA-Mutationsstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt und auch im Ovarialkarzinom in der Erstlinienbehandlung Zulassungsrelevanz besitzt. Aufgrund der Studien und Datenverfügbarkeit kommen hier nur die gBRCA-Patienten aus der NOVA und SOLO2 Studie in Frage. Wiederum wurden die frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte gewählt.

Das Ergebnis ist für beide Hauptanalysen qualitativ dasselbe: Kein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, da sämtliche Ergebnisse zum OS sehr weit von jeglicher statistischen Signifikanz entfernt sind.

Sensitivitätsanalysen:

Mit Hilfe von zwei Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit dieser Hauptanalysen untersucht (Tabelle 4-2). Zunächst wurde berechnet, welchen Effekt die Nutzung der späten und somit verzerrten Datenschnitte auf das OS hat, wenn nicht für Cross-Over und fehlende Daten adjustiert wurde. In einer weiteren Analyse wurde der Effekt kalkuliert, welchen Einfluss der BRCA-Status auf die Ergebnisse hat. Beide Sensitivitätsanalysen ergaben das qualitativ gleiche Bild: Zwar änderten sich die Punktschätzer numerisch, sie blieben aber weiterhin weit entfernt von jeglicher statistischen Signifikanz.

Die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigten in der Indirect Treatment Comparison (ITC)-Analyse der gepoolten Daten für Niraparib (NOVA/NORA) im Vergleich zu Olaparib (SOLO2/Studie19) keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos für Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, schwerwiegende, nicht tödliche UEs, tödliche UEs und der Abbruchrate aufgrund UEs. Für das relative Risiko der Anzahl an Patientinnen mit Grad 3-4 UEs wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für Niraparib festgestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass der Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte von Niraparib gegen Olaparib ebenfalls nur eingeschränkt möglich ist. Wie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im letzten Nutzenbewertungsverfahren ausführlich ausgeführt (IQWiG Dossierbewertung und Addendum) bestehen für die UE-Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studien NOVA, 19 und SOLO2 jeweils ein hohes Verzerrungspotential aufgrund potenziell informativer Zensurierungen bzw. für die Studie 19 zusätzlich aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials. Trotzdem unterstreichen die vorliegenden Auswertungen das bekannte unterschiedliche Sicherheitsprofil der beiden PARP-Inhibitoren. Niraparib verringert zwar deutlich die Thrombozytenzahl, dieser Effekt kann und wird aber durch enges Monitoring und Dosisanpassung gut kontrolliert - 200mg Niraparib pro Tag stellen nachweislich die am häufigsten eingesetzte Dosierung in Deutschland dar. Zudem kann die Wahl einer individuellen Startdosis analog zur Zulassung der Erstlinienerhaltungstherapie das Risiko einer Thrombozytopenie stark vermindern (⁸Berek, et al., 2018, RADAR-Analyse sowie

PRIMA;⁹GSK, 2020). Dieser Effekt konnte nun auch prospektiv in der NORA-Studie bei rezidivierenden Patientinnen gezeigt werden (ESMO Präsentation NORA).

In der **Gesamtbetrachtung** der vorgelegten Evidenz lässt sich festhalten, dass sich der Evidenzkörper gegenüber dem letzten Niraparib-Nutzendossier verbessert hat.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben, der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Zusätzlich stärkt die neue Studie NORA, deren Resultate konsistent sind mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie, den Evidenzkörper für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet.

Im Vergleich zu der gewählten ZVT Olaparib bestätigt die Verwendung des späten Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigte Vergleichbarkeit von Niraparib und Olaparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Die Lebensqualitätsdaten konnten aufgrund von nur bedingt gleichen Erhebungsinstrumenten und unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien in den Studien NOVA und SOLO2 bzw. Studie 19 nicht im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher analysiert werden. Der Vergleich der gepoolten Analyse der frühen Datenschnitte der NOVA- und NORA-Studie versus der analogen, frühen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 zeigen im Hinblick auf OS sehr schön die vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen. Leider sind die Ergebnisse des späten OS Datenschnitts der NOVA-Studie aufgrund von massiven Confounding mit sehr viel Unsicherheit verbunden und deshalb wissenschaftlich nicht belastbar – die sehr breiten Konfidenzintervalle und deshalb nicht signifikanten Ergebnisse sprechen hier für sich.

Unter Abwägung aller dargelegten Fakten zur Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ist es basierend auf vorliegenden Daten nicht möglich, einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Niraparib versus Olaparib wissenschaftlich fundiert abzuleiten.

Zusammenfassend kann basierend auf der vorliegenden Evidenz aller betrachteten Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der ZVT Olaparib abgeleitet werden.

Fragestellung

Niraparib (Handelsname: Zejula) ist seit dem 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.

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 (¹⁹EMA, 2013;²⁰EMA, 2017;²¹EMA, 2020). Zum jetzigen Zeitpunkt liegt der kumulierte Umsatz der letzten 12 Monate von Niraparib in Deutschland bei weniger als 50 Millionen Euro.

Zum 15.10.2019 wurde nach Aufforderung durch den G-BA aufgrund einer Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze ein 2. Dossier zur Nutzenbewertung mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der ZVT eingereicht. Der zugehörige Beschluss des G-BA vom 02.04.2020 spricht eine Befristung für die Gültigkeit aus, da die der Bewertung zugrunde liegende Studie PR-30-5011-C (NOVA) noch nicht abgeschlossen war und die finalen Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollen (¹G-BA, 2020). Im Rahmen dieses Dossiers kommt GSK den Befristungsaufgaben nach und stellt die finalen Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) dar.

Die Festlegung der ZVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem G-BA am 27.08.2020. Folgende, bereits zuvor definierte ZVT wurde durch den G-BA bestätigt: beobachtendes Abwarten oder Olaparib (²²G-BA, 2020).

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zu Niraparib in der o.g. Indikation ist die Aktualisierung des Dossiers vom 15.10.2019 durch die finalen Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA). Zusätzlich werden die ersten Ergebnisse der nicht von GSK durchgeführten Studie NORA dargestellt, die seit der letzten Nutzenbewertung publiziert wurden. Durch diese Studie ist zukünftig eine Erweiterung der Evidenzlage für Niraparib zu erwarten.

Für die Nutzenbewertung wählt GSK wie zuvor Olaparib als ZVT. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt über einen indirekten Vergleich von Niraparib (Studie PR-30-5011-C (NOVA) und Studie NORA) zu Olaparib (Studie 19 und Studie SOLO2). Ergänzend stellt GSK die Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und NORA dar, in der Niraparib im Vergleich zu Placebo untersucht worden ist, was die alternative ZVT „beobachtendem Abwarten“ sehr gut abbildet.

Auch wenn Niraparib unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus zugelassen ist, stellt der gBRCA-Mutationsstatus einen prädiktiven und prognostischen Marker in der Therapie des Ovarialkarzinoms dar (²³Miller, et al., 2020;²⁴Bolton, et al., 2012). Zudem hängt der

Zulassungsstatus von Olaparib in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms vom BRCA-Mutationsstatus ab (¹⁴AZ, 2020).

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurden Patientinnen mit und ohne vorliegender gBRCA-Mutation als getrennte Kohorten untersucht. Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurde für dieses Dossier auch untersucht, ob der BRCA-Mutationsstatus ein möglicher Effektmodifikator sein könnte. Auch wenn sich für die Endpunkte OS und PFS mittels des in der Dossievorlage geforderten Interaktionstests kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch den Mutationsstatus zeigte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Therapieeffekte zwischen den beiden Subgruppen unterscheiden, da die verwendete Methodik der Interaktionstests Limitationen aufweist. So ist bekannt, dass Interaktionstests eine geringe Power aufweisen (²⁵Brookes, et al., 2004); daher werden auch Alternativen zu Interaktionstests propagiert (z.B. ²⁶Wang, et al., 2015). In der Studie SOLO2 waren ausschließlich Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie 19 war der Nachweis einer BRCA 1/2-Mutation nicht erforderlich, allerdings sind Patientinnen mit BRCA-Mutation in dieser Studie überrepräsentiert.

In den beiden vorherigen Dossiers wurden die Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) getrennt nach BRCA-Mutationsstatus gezeigt. Um den Empfehlungen des G-BAs zu folgen, werden in diesem Dossier die Ergebnisse für die Gesamtpopulation dargestellt. Allerdings muss sowohl für den direkten Vergleich versus beobachtendes Abwarten als auch für den indirekten Vergleich versus Olaparib der gBRCA-Mutationsstatus aufgrund der ungleichen Verteilung in den herangezogenen Studien hinsichtlich BRCA-Mutationsstatus zwischen den Niraparib und Olaparib-Studien ebenfalls in Betracht gezogen werden. Deshalb zeigt GSK hier zusätzlich zu den Vergleichen der Gesamtpopulationen auch Analysen, die den gBRCA-Mutationsstatus berücksichtigen.

Datenquellen

Die dargestellte Evidenz beruht auf einem aktualisierten indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie PR-30-5011-C (NOVA) für Niraparib – zusätzlich ergänzt um die zwischenzeitlich publizierten Ergebnisse der Studie NORA – und der Zulassungsstudien Studie 19 bzw. SOLO2 für Olaparib.

Folgende Datenquellen werden herangezogen:

- für Niraparib der letzte verfügbare Datenschnitt der Studie **PR-30-5011-C (NOVA)** mit Stand 01.10.2020 sowie der Studienbericht (mit Datenschnitt vom 30.05.2016)
- für Niraparib der aktuell einzig verfügbare Datenschnitt der Studie **NORA** mit Stand 01.02.2020 (⁴Zhang, et al., 2020; ⁵Wu, et al., 2020; ²⁷Wu, et al., 2019; ²⁸Wu, et al., 2020)
- für Olaparib die **Studie 19** mit Daten aller relevanten Publikationen und Abstracts bzgl. des ersten OS-Datenschnitts mit Stand 31.01.2014 und dem Datenschnitt 09.05.2016 sowie Daten aus dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018

(Datenschnitt 09.05.2016) (¹³Ledermann, et al., 2012;²⁹Ledermann, et al., 2016;³⁰Ledermann, et al., 2016;³¹Friedlander, et al., 2018;³²AZ, 2018).

- für Olaparib die Studie **SOLO2** mit Daten des neusten Datenschnitts (03.02.2020) und des Datenschnitts vom 19.09.2016 aus den zugehörigen Publikationen sowie Daten aus dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 (Datenschnitt 19.09.2016) (¹⁶Pujade-Lauraine, et al., 2017;³²AZ, 2018;³³Poveda, et al., 2020;³⁴Friedlander, et al., 2018;³⁵Friedlander, et al., 2018)

Alle verwendeten Studien ließen sich auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern bzw. in der wissenschaftlichen Literatur identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die zu berücksichtigenden Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur ZVT orientieren sich an der Zulassung von Niraparib in der Rezidivsituation und sind in der Tabelle 4-12: 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 IQWiG und der Verfahrensordnung (VerfO) des G BA beschrieben (³⁶IQWiG, 2020;³⁷G-BA, 2020). Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

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

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G BA entsprechen die randomisierten Studien NOVA, NORA, Studie 19 und SOLO2 der Evidenzstufe Ib (³⁷G-BA, 2020). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossenen RCTs NOVA, NORA, Studie 19 und SOLO2 wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-E umfassend dargestellt. Alle Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wurden wie oben angeführt dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 sowie den zugehörigen Publikationen der verschiedenen Datenschnitte entnommen (¹³Ledermann, et al., 2012;¹⁶Pujade-Lauraine, et al., 2017;²⁹Ledermann, et al., 2016;³⁰Ledermann, et al., 2016;³¹Friedlander, et al., 2018;³²AZ, 2018;³⁴Friedlander, et al., 2018;³⁵Friedlander, et al., 2018).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

A) Ergebnisse der Studie NOVA, letzter Datenschnitt vom 01.10.2020, und der Studie NORA

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Intention to treat (ITT)-Gesamtpopulationen der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und der Studie NORA als Datengrundlage für den indirekten Vergleich zu Olaparib dargestellt.

Mortalität

Sowohl in PR-30-5011-C (NOVA) als auch in der Studie NORA war OS ein sekundärer Endpunkt und deshalb waren beide Studien weder bezüglich des Designs dafür konzipiert noch entsprechend statistisch dafür gewertet.

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des OS auf. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes befanden sich noch 92 von 553 randomisierten Patientinnen in der Studien-Nachbeobachtungsphase bezüglich des OS. Die restlichen 461 Patientinnen haben die Studie bereits beendet. Davon war bei 306 Patientinnen als Abbruchgrund "Tod" dokumentiert worden. Bei den verbleibenden 155 Patientinnen wurden weitere Nachforschungen bezüglich des Überlebensstatus nach Studienende angestellt. Auf diesem Wege konnten weitere 59 Todesfälle identifiziert werden, bei 76 (14% der Studienpopulation) liegen keine Angaben zum OS vor. Insgesamt lagen somit 365 Todesfälle bei 553 Patientinnen vor, entsprechend einer Gesamt-Todesrate bzw. einem Reifegrad von 66%. Somit ist der im Studienprotokoll definierte Schwellenwert von 60% erreicht worden. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS lag bei ca. 33 Monaten (981 Tage Niraparib = 32.3 Monate / 1016 Tage Placebo = 33.4 Monate). Im Vergleich zu den im Dossier vom 15.10.2019 dargestellten Daten zum OS, (Datenschnitt vom 30.05.2016) basierend auf insgesamt 95 Todesfällen (Reifegrad 17%) und mit einer medianen Beobachtungsdauer von 15 Monaten, sind die Daten des neuen Datenschnitts somit reifer.

Allerdings sind diese reiferen Daten der Studie NOVA aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar. Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substantiellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Dies ist vor dem Hintergrund plausibel, dass nach dem Start der Studie PR-30-5011-C (NOVA) in 2013 mit der Zulassung von Olaparib als ersten PARP-Inhibitor im Dezember 2014 bereits ein Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms einsetzte: Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie 19 zu Olaparib zeigten eindeutig, dass der Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Indikation von relevantem Nutzen für die Patientinnen ist. Auch die maßgeblichen Leitlinien empfahlen den Einsatz von PARP-Inhibitoren bereits ab 2016 (²Mirza, et al., 2016; ¹³Ledermann, et al., 2012; ¹⁴AZ, 2020; ¹⁵AZ, 2020; ¹⁶Pujade-Lauraine, et al., 2017; ¹⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016). Deshalb erscheint es wenig überraschend, dass in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) ab 2015 ein starkes Cross-Over vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu beobachten war. Im Endeffekt

untersuchen die späten Datenschnitte der Studie PR-30-5011-C (NOVA) mehr die Frage, ob ein PARP-Inhibitor früh oder spät eingesetzt werden soll statt ob überhaupt. Dies ist ein bekanntes Phänomen in onkologischen Studien, da Patienten Anrecht auf wirksame Therapieoptionen gerade auch bei tödlich-verlaufenden Erkrankungen haben. Aus medizinischen Gründen ist es nicht vertretbar, dass eine erwiesenermaßen wirksame Therapie (wie PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom) Patienten vorenthalten wird – nur um eine methodische Verzerrung durch das Cross-Over zu vermeiden. Deshalb wird das Zeigen von Überlebensvorteilen auch immer schwieriger mit zunehmendem Kenntnisstand in einer Indikation (siehe z.B. auch ¹⁸Zietemann, et al., 2011).

Das genaue Ausmaß des Cross-Overs vom Placebo zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor in der NOVA-Studie kann nur abgeschätzt werden. Diese Unsicherheit beruht auf einer unglücklichen Limitation des ursprünglichen Studienprotokolls: Ein Entblinden der Patientin und des behandelnden Arztes war nur in Notfällen möglich um Nebenwirkungen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, zu behandeln. Aus anderen Gründen, wie beispielsweise zur Festlegung der Folgetherapie bei Progress, war laut Protokoll eine Entblindung nur mit anschließendem Studienausschluss möglich. Diese unübliche Forderung war im ursprünglichen Studienprotokoll enthalten und wurde erst mit Amendment 8 im Jahr 2019 entfernt. In der Folge fehlten für zunächst 28% der Studienteilnehmerinnen nicht nur die Information über ihren Überlebensstatus, sondern auch über ihre Folgemedikation. Zwar konnten die fehlenden Daten zum OS für die Hälfte (d.h. insgesamt von 14%) dieser Patientinnen nacherhoben werden, dies war jedoch nur begrenzt für die Folgetherapien möglich.

In der Konsequenz fehlen Daten hinsichtlich eines möglichen Cross-Overs für 28% der Patientinnen des Placebo-Arms. Dokumentiert hingegen ist ein Cross-Over von 25% in diesem Studienarm. Somit liegt der tatsächliche Anteil des Cross-Over zwischen den mit Daten bestätigten 25% und den maximal möglichen 53% (25%+28%) der Patientinnen im Placebo-Arm. Vor diesem Hintergrund werden die Analysen zum Gesamtüberleben in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Overs unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen.

Deshalb hat sich GSK entschlossen, primär das OS unter Verwendung der belastbarsten Daten abzuschätzen (Hauptanalyse) – dies sind hier die frühen Datenschnitte, bei denen die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist und somit die beste verfügbare Evidenz darstellen. Bei der entsprechenden Metaanalyse der frühen Datenschnitte aus der NOVA- und NORA-Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des OS von Niraparib im Vergleich zu Placebo mit HR=0.71 (95% KI: 0.636 – 0.789). Dies entspricht einem um 29% geringeren Risiko zu versterben bei der Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Placebo.

Zur Abschätzung der Robustheit der Hauptanalyse wurden vier Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Zunächst wurde nur die NOVA-Studie auf Basis des für Cross-Over und fehlenden Daten adjustierten späten Datenschnitts analysiert. Das Ergebnis dieser

Sensitivitätsanalyse I zeigt einen Trend zu einem positiven Effekt durch Niraparib auf das OS mit HR=0.83 (95% KI: 0.649; 1.056).

Wird nur die NORA-Studie zugrunde gelegt, ist ebenfalls ein Trend zu einem positiven Effekt durch Niraparib auf das OS zu erkennen (Sensitivitätsanalyse II: HR=0.64 (95% KI: 0.29 – 1.42)). Wie bereits angemerkt, waren weder die NOVA- noch NORA-Studie für den Endpunkt OS konzipiert und gepowert.

Die Sensitivitätsanalyse III demonstriert die Verzerrung des späten Datenschnitts der Studie PR-30-5011-C (NOVA): basierend auf dem letzten Datenschnitt der NOVA-Studie und ohne Berücksichtigung von Confounding und fehlenden Werten ergibt sich ein HR=1.01 (95% KI: 0.812 – 1.266). Durch das Cross-Over von Placebo zu einem PARP-Inhibitor ist der Effekt von Niraparib auf das OS in der NOVA-Studie stark verzerrt, wenn man der Analysestrategie „intention-to-treat“ folgt und die Patientinnen in den Behandlungsrmen auswertet, zu denen sie randomisiert wurden. Durch diese Auswertung werden positive OS-Effekte nach Cross-Over von Placebo zu PARP-Inhibitor fälschlicherweise der Placebo-Gruppe zugeschrieben – es kommt somit zu einer Verzerrung zugunsten von Placebo beziehungsweise einer Unterschätzung des Effekts von Niraparib im Vergleich zu Placebo.

Zum Schluss wurde noch der Einfluss des BRCA-Mutationsstatus aufgezeigt (Sensitivitätsanalyse IV): Die Eingrenzung des Vergleichs auf gBRCAmut Patientinnen der NOVA-Studie und unter Berücksichtigung von Cross-Over und fehlenden Werten führte wiederum zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Niraparib versus Placebo, die entsprechende HR liegt bei 0.66 (95% KI: 0.438 – 0.993).

In Tabelle 4-4 sind die Ergebnisse der verschiedenen Mortalitätsanalysen von Niraparib im Vergleich zu Placebo dargestellt.

Insgesamt weisen diese Analysen darauf hin, dass Niraparib einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo besitzt. Aufgrund des Confoundings des späten NOVA-Datenschnitts ist diese Aussage jedoch noch mit Unsicherheit behaftet und sollte weiter validiert werden.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus beobachtendes Abwarten

Beschreibung		HR	95%- Konfidenzintervall
Hauptanalyse: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse NORA + früher NOVA Datenschnitt	0.71	0.636 - 0.789
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over + fehlende Daten	0.83	0.649 - 1.056
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA: keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich	0.64	0.29 - 1.42
Sensitivitätsanalyse III Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt, keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse	1.01	0.812 - 1.266
Sensitivitätsanalyse IV Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten	0.66	0.438 - 0.993
Statistisch signifikante Ergebnisse (p<0.05) sind fett markiert			

Morbidität

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigt sich auch im vorliegenden Datenschnitt der Studie PR-30-5011-C (NOVA) konsistent eine deutliche und klinisch relevante Verlängerung des PFS. Im Vergleich zu Placebo verlängert sich das mediane PFS um 6,6 Monate (von 5,4 Monaten unter Placebo auf 11,0 Monate unter Niraparib). Dies zeigt sich entsprechend in einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression um 56% in der gesamten Studienpopulation (HR=0.44 [KI: 0.356 – 0.535], p<0.0001). Für Patientinnen bedeutet dies einen bedeutsam längeren Zeitraum der Krankheitskontrolle ohne Sorgen um Progress und Belastungen durch nachfolgende Therapien.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes PFS ergibt sich durch die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität. Eine detaillierte Darstellung zur Patientenrelevanz von PFS in der NOVA-Studie wird auf S.36ff. gegeben. In der Studie NORA zeigt sich ein konsistentes Bild: das Risiko für eine Progression ist um 68% reduziert (HR=0.32 [KI: 0.23 – 0.45], p<0.0001). Im Vergleich zu Placebo verlängert sich das mediane PFS unter Niraparib um 12,9 Monate (von 5,4 Monaten unter Placebo auf 18,3 Monate unter Niraparib).

In der metaanalytischen Betrachtung aus PR-30-5011-C (NOVA) und NORA ergibt sich ein HR=0.36 [95% KI: 0.306 – 0.421]. (Hierfür wurde für die NOVA-Studie das PFS aus dem 1. Datenschnitt verwendet, um eine mit NORA vergleichbare Operationalisierung des Endpunkts sicherzustellen).

Auch für PFS2 aus PR-30-5011-C (NOVA) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib (HR=0.77 [95% KI: 0.628 – 0.939], p=0.01) und eine Verlängerung unter Niraparib um 1,8 Monate. Der in der vorangegangenen Behandlungslinie durch die Niraparib-Therapie erreichte Vorteil hinsichtlich PFS geht also nicht auf Kosten des Therapievorteils der Folgetherapie.

Hinsichtlich der TFST steht in PR-30-5011-C (NOVA) eine Verlängerung unter Niraparib um 6,4 der Behandlung mit Placebo gegenüber. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug unter Niraparib 14,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten unter Placebo (HR=0.59 [95% KI: 0.489 – 0.724], p<0.0001). Da das Ziel einer Erhaltungstherapie auch die Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie ist, stellt auch die TFST einen relevanten Parameter für die Beurteilung des Zusatznutzens dar.

In NORA zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie konsistent eine Verlängerung um 9,0 Monate (HR=0.35 [95% KI: 0.24 – 0.50], p<0.0001). In der metaanalytischen Betrachtung aus PR-30-5011-C (NOVA) und NORA ergibt sich für TFST ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Niraparib mit HR=0.46 [95% KI: 0.278 – 0.772].

Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die nachfolgenden Behandlungen hängen nach jetzigem Kenntnisstand 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.

Analog zeigt sich für den Endpunkt CFI ebenfalls ein positiver Effekt für Niraparib mit HR=0.47 [95% KI: 0.378 – 0.583], p<0.0001 (basierend auf NOVA, keine Daten für NORA vorliegend).

Für den Endpunkt TSST zeigen die Analysen der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zwar einen bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteil für Niraparib (HR=0.76 [95% KI: 0.620 – 0.931]), p=0.0079.

Aufgrund der vorliegenden Situation mit hohem Studien-Drop-out im Zeitverlauf und somit fehlenden Angaben zu späteren Endpunkten, sind alle Endpunkte nach Progress für diesen späten Datenschnitt potenziell verzerrt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Gesundheitszustand

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 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 Placebo ein positives Ergebnis dar.

Für die Operationalisierungen „Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS / FOSI“ zeigen sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) bei hohen Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten (mind. 80%) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen Niraparib und Placebo. 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. Aus der Studie NORA liegen keine Daten zu Lebensqualität / Gesundheitszustand vor.

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.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie PR-30-5011-C (NOVA), sondern auch in NORA und zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms in der Studie PRIMA gezeigt hat (²Mirza, et al., 2016;³Del Campo, et al., 2019;⁴Zhang, et al., 2020;⁵Wu, et al., 2020). Langzeitsicherheitsdaten der Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurden publiziert (⁶Mirza, et al., 2020) und zeigen auch in der langfristigen Betrachtung keine neuen Sicherheitssignale. Weiterhin wurde bestätigt, dass die Inzidenz für UEs in den ersten Zyklen am höchsten war und im weiteren Verlauf sich auf nahezu Placebo-Niveau einstellte. Auch dies zeigt das gut vorhersehbare und kontrollierbare Sicherheitsprofil von Niraparib nach Einstellung auf die Patienten-individuelle Erhaltungsdosis.

Die Vermeidung von UEs 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 cytotoxische Substanz zur anti-Krebstherapie gegen Placebo, keine cytotoxische anti-Krebstherapie, verglichen wird.

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

Im Vergleich zu früheren Auswertungen sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten.

Im Vergleich zu Placebo zeigen sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) Nachteile für Niraparib bzgl. der Betrachtung der Anzahl an Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation (RR=1.04 [95% KI: 1.01 – 1.07], p=0.0004), der Zeit bis zum ersten UE (HR=2.01 [95% KI: 1.662 – 2.440], p<0.0001).

Ebenfalls zeigen sich Nachteile bzgl. der Anzahl an UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR=3.18 [95% KI: 2.43 – 4.15], p<0.0001), der Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (HR=5.24 [95% KI: 3.785 – 7.265], p<0.0001) und der Anzahl an schwerwiegenden, nicht tödlichen UE (RR=2.28 [95% KI: 1.56 – 3.31], p<0.0001) bzw. der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden, nicht tödlichen UE (HR=2.14 [95% KI: 1.409 – 3.252], p=0.0003).

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen UE (RR=8.17 [95% KI: 3.03 – 22.05], p<0.0001) bzw. Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen UE (HR=6.61 [95% KI: 2.402 – 18.202], p<0.0001) zeigen sich ebenfalls Nachteile von Niraparib im Vergleich zu Placebo.

Kein Unterschied ist für den Endpunkt tödliche, schwerwiegende UEs zwischen Niraparib und Placebo ersichtlich.

Seit dem Datenschnitt vom 30.05.2016 sind nur wenige bzw. keine neuen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse für Fatigue, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Neutropenie und Pneumonitis aufgetreten. Im Niraparib-Arm sind im Vergleich zu Datenschnitt 2016 4 neue Panzytopenie-Ereignisse und 6 Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) bzw. des Myelodysplastisches Syndrom (MDS) aufgetreten (3.5% unter Niraparib vs. 1.7% unter Placebo). Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Platinhaltige Chemotherapieregime erhalten und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Einige Patientinnen wiesen eine anamnestisch bekannte Knochenmarkdysplasie auf.

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. Um die unerwünschten Ereignisse unter der aktiven anti-Krebstherapie mit Niraparib vs. Placebo in den Patienten-relevanten Kontext zu setzen, wurde eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib durchgeführt (⁷Matulonis, et al., 2019). Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu Placebo. Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer Verlängerung von 2,44 Jahren (⁷Matulonis, et al., 2019). Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich höher als unter Placebo.

In einer früheren Auswertung der Studie PR-30-5011-C (NOVA) konnten außerdem das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen (⁸Berek, et al., 2018)). Für die Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms wurde eine individualisierte Gewicht-adjustierte Startdosierung in die Fachinformation von Zejula aufgenommen (⁹GSK, 2020). Durch die individualisierte Startdosierung konnte vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus der Studie NORA sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie PR-30-5011-C (NOVA). Aufgrund der von Studienbeginn an prospektiv genutzten patientenindividuell Gewicht-adjustierten Dosierung zeigt sich in NORA ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten.

So liegt die kumulative Inzidenz der Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen in der NORA-Studie unter bzw. auf dem Niveau der in der NOVA-Studie ermittelten Werte (Thrombozytopenie 11.3% vs. 35.7%; Neutropenie 20.3% vs. 20.7% und Anämie 14.7% vs. 27.0%). Neben den hämatologischen UEs, die häufig von Patientinnen kaum wahrgenommen werden, zeigen sich auch die Inzidenzen der direkt von Patienten wahrnehmbaren symptomatischen UEs wie Übelkeit (Grad ≥ 3 , 0.0% vs. 3.3%), Erbrechen (Grad ≥ 3 , 2.3% vs. 2.6), und Fatigue (Grad ≥ 3 , 0.6% vs. 8.4%) verringert. Der Vorteil für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität durch die Gewicht-adjustierte Startdosierung konnte somit nicht nur in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen prospektiv bestätigt werden (PRIMA), sondern nun auch in der Rezidivsituation (NORA).

Bei der Betrachtung des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo wurde in der NORA-Studie ein Nachteil für Niraparib hinsichtlich Anzahl an Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation (RR=1.05 [95% KI: 1.00 – 1.10] und Anzahl an UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR=2.63 [95% KI: 1.68 – 4.13]), festgestellt. Kein statistisch signifikanter Unterschied ist für die Endpunkte Anzahl an schwerwiegenden, nicht tödlichen UE (RR=1.54 [95% KI 0.79 – 3.00]), Studienabbruch wegen UE (RR=0.70 [95% KI 0.23 – 2.13]) und tödliche, schwerwiegende UEs zwischen dem Niraparib Daten und Placebo ersichtlich (RR=0.17 [95% KI 0.01 – 4.05]).

Eine gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten von NOVA und NORA im Vergleich zu Placebo zeigte einen Trend zu Verbesserung des relativen Risikos, jedoch bleibt wie zu Erwarten der Nachteil der aktiven anti-Tumorthherapie mit Niraparib im Vergleich zu keiner anti-Tumorthherapie (Placebo) hinsichtlich Anzahl an Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation (RR=1.04 [95% KI: 1.037 – 1.052]), Anzahl an UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR=3.03 [95% KI: 2.574 – 3.555]) und Anzahl an schwerwiegenden, nicht tödlichen UEs (RR=2.07 [95% KI: 1.494 – 2.873]) bestehen. Kein statistisch signifikanter Unterschied ist für den Endpunkt Studienabbruch wegen UE (RR=2.42 [95% KI: 0.216 – 27.016]) und tödlichen, schwerwiegenden UEs zwischen dem gepoolten Niraparib Daten und Placebo ersichtlich (RR=0.8 [95% KI: 0.042 – 15.498]).

Tabellarische Zusammenfassungen der Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA), der Studie NORA und der Metaanalyse

Die nachfolgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse von Niraparib gegenüber Placebo / zusammen.

Tabelle 4-4: Ergebnisse der Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

PR-30-5011-C (NOVA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=372) vs. Placebo (N=181)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
<i>Datenschnitt 30.05.2016</i>		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache - unadjustiert	HR: 0.73 [0.480; 1.125]	0.1545
<i>Datenschnitt 01.10.2020</i>		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache*	HR: 0.83 (0.649; 1.056)	0.1277
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache* - gBRCAmut Kohorte	HR: 0.66 (0.438; 0.993)	0.0460
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache* - non-gBRCAmut Kohorte	HR: 0.97 (0.743; 1.263)	0.8160
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache - unadjustiert, ITT-Analyse	HR: 1.01 (0.812; 1.266)	0.9028
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0.44 (0.356; 0.535)	<0.0001
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression	HR: 0.77 (0.628; 0.939)	0.0100
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	HR: 0.59 (0.489; 0.724)	<0.0001
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	HR: 0.76 (0.620; 0.931)	0.0079
Chemotherapie-freies Intervall	HR: 0.47 (0.378; 0.583)	<0.0001
Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt)	MD: 0.4 (-0.2; 1.0)	0.1483
FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1.00 (0.781; 1.269)	0.9615
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt)	MD: 2.9 (0.6; 5.1)	0.0124

PR-30-5011-C (NOVA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=372) vs. Placebo (N=181)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 0.87 (0.674; 1.114)	0.2549
Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	HR: 2.01 (1.662; 2.440)	<0.0001
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	HR: 5.24 (3.785; 7.265)	<0.0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	HR: 2.14 (1.409; 3.252)	0.0003
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	HR: NBB (NBB; NBB)	0.4778
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	HR: 6.61 (2.402; 18.202)	<0.0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	HR: 3;08 (2;436; 3;898)	<0.0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2	HR: 2.80 (2.217; 3.543)	<0.0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3	HR: 33.38 (13.755; 81.000)	<0.0001
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	HR: NBB (NBB; NBB)	<0.0001
HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline; NBB: Nicht berechenbar * adjustiert nach beschriebener Methodik, siehe Kapitel 4.3.1.3.1.1		

Tabelle 4-5: Ergebnisse der Studie NORA ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

NORA – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=177) vs. Placebo (N=88)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache ITT	HR: 0.64 (0.29; 1.42)	0.267
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0.32 (0.23; 0.45)	<0.0001
Progressionsfreies Überleben gBRCAmut	HR: 0.22 (0.12; 0.39)	<0.0001
Progressionsfreies Überleben non- gBRCAmut	HR: 0.40 (0.26; 0.61)	<0.0001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	HR: 0.35 (0.25; 0.50)	<0.0001
Chemotherapie-freies Intervall	HR: 0.34 (0.24; 0.48)	<0.0001
Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.05 (1.00; 1.10)	-
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	RR: 2.63 (1.68; 4.13)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 1.54 (0.79; 3.00)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0.17 (0.01; 4.05)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: 0.70 (0.23; 2.13)	-
HR: Hazard Ratio		

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA

PR-30-5011-C (NOVA) und NORA – ITT/SAF-Population:		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer	95% Konfidenzintervall
Mortalität		
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache ITT	HR: 0.95	0.698; 1.29
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache (NOVA Datenschnitt 2016 + NORA)	HR: 0.71	0.636; 0.789
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache (NOVA Datenschnitt 2020* + NORA)	HR: 0.81	0.703; 0.933
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben **	HR: 0.36	0.306; 0.421
Progressionsfreies Überleben nach gBRCAmut Subgruppe	HR: 0.25	0.208; 0.304
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	HR: 0.46	0.278; 0.772
Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1.04	1.037; 1.052
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	RR: 3.03	2.574; 3.555
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR: 2.07	1.494; 2.873
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR: 0.8	0.042; 15.498
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR: 2.42	0.216; 27.016
HR: Hazard Ratio		
* adjustiert nach beschriebener Methodik, siehe Kapitel 4.3.1.3.1.1		
** Zur Berechnung dieser Metaanalyse wurde für die Studie NOVA das PFS aus dem 1. Datenschnitt verwendet, um eine mit NORA vergleichbare Operationalisierung des Endpunkts sicherzustellen		

Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS in der NOVA-Studie

In der vorgelegten Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigt sich für Niraparib gegenüber Placebo ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Endpunktes PFS. Patientinnen unter Niraparib hatten ein 54% (ITT) niedrigeres Risiko für eine Progression als Patientinnen, die Placebo erhalten haben (HR=0.44 [95% KI: 0.356 – 0.535], p<0.0001).

Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus den folgenden Punkten:

- Bei vielen Patientinnen ist die Angst vor Progression und den damit verbundenen direkten Folgen für die Therapie und Therapieziele sowie der Zunahme der Symptomlast so groß, dass Patientinnen dadurch in ihrer Lebensqualität und Funktionalität eingeschränkt sind (³⁸Herschbach, 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 (³⁹Beesley, et al., 2010;⁴⁰Havrilesky, et al., 2014;⁴¹Rohr, et al., 2020). Beesley et al. berichten, dass nach einer Verkleinerung des Tumors, ein möglichst langes PFS für Patientinnen der zweitwichtigste Endpunkt ist (³⁹Beesley, 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 (³⁹Beesley, 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. 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 (⁴⁰Havrilesky, 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 (42% mit rezidivierter Erkrankung) in 10 europäischen Ländern zu erheben. Auch hier zeigte sich, dass PFS eines der häufigsten Ziele eine Erhaltungstherapie aus Patientinnen ist (⁴¹Rohr, et al., 2020).
- Über das Anwendungsbiet der Zweitlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms hinaus wird ebenfalls von einer Patientenrelevanz der Progression ausgegangen. Anhand der Daten des PRAEGNANT Registers (NCT02338167), (⁴²Fasching, 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 (⁴³Müller, et al., 2018).
- Zusätzlich wird eine Verlängerung des PFS von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als Nutzen für Patienten angesehen (⁴⁴EMA, 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 OS auswirken. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das PFS als Überlebens-Endpunkt in zulassungsrelevanten klinischen Studien mit onkologischen Arzneimitteln („Acceptable primary endpoints include OS and PFS/DFS“; (siehe ⁴⁴EMA, 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 (⁴⁵Karam, 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 (⁴⁶Novartis, 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“ (⁴⁷G-BA, 2020).

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurde die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Messungen zum Ende der Behandlung und 8 Wochen nach Behandlungsende über den Zeitraum der Behandlung hinaus weitergeführt. Wie vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Ribociclib gefordert (⁴⁷G-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 Beratungsgesprächs diskutiert (²²G-BA, 2020). In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) 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 der Progression durch den Prüfarzt 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.

Tabelle 4-7: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5011-C (NOVA) Studie

PR-30-5011-C (NOVA) Zeitpunkt		Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität (FOSI, EQ-5D VAS)
Bis zur Progression	Alle 8 Wochen – bis Woche 48 Danach alle 12 Wochen, so lange die Patientin Studienmedikation erhält	X
Nach der Progression	Ende der Behandlung	X
	Woche 8	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 4-8: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5011-C (NOVA) Studie

PR-30-5011-C (NOVA)	ITT- Population		
	Niraparib	Placebo	Gesamt
N	372	181	553
Anzahl Patientinnen mit Progression, n (%)	306 (82.3)	162 (89.5)	468 (84.6)

Die untersuchte Teilpopulation umfasst somit ca. 85% der Gesamtpopulationen der PR-30-5011-C (NOVA) 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 8 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 für dieses Dossier relevante ITT-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 ⁽⁴⁸⁾Bonett, 2015) inklusive der zugehörigen 95% Konfidenzintervalle zurückgegriffen.

Für die Population:

- ITT-Population (Teilpopulation der Patientinnen mit Progression)

wurde somit für alle 2 PRO-Endpunkte

- FOSI
- EQ-5D VAS

und für die 3 betrachteten Zeitpunkte

- letzter Wert vor Progression
- Ende der Behandlung
- 8 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 zwei untersuchten PRO-Endpunkte sowohl tabellarisch als auch grafisch dargestellt. Weitergehende Analysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

FOSI

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

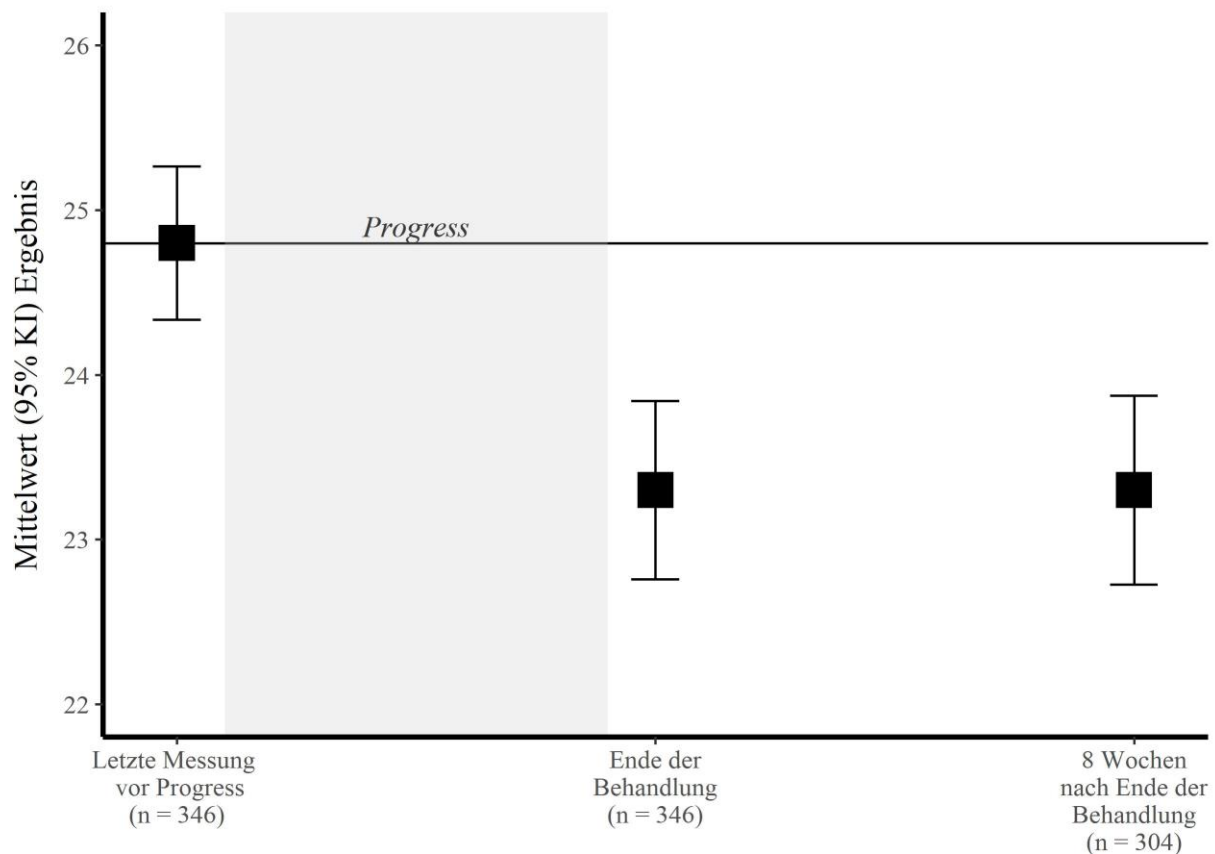


Abbildung 4-1: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)

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

Studie	Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)	
	Ende der Behandlung	Follow-Up in Woche 8
Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)		
n	346	304
Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD)	-1.5 (3.79)	-1.8 (4.12)
p-Wert [1]	<0.0001	<0.0001
Delta2 (95% KI) [2]	0.32 (0.23; 0.41)	0.37 (0.27; 0.47)
Delta3 (95% KI) [2]	0.35 (0.25; 0.44)	0.40 (0.29; 0.51)
SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall [1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression; [2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 (⁴⁸ Bonett, 2015)		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.6)		

EQ-5D-VAS

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

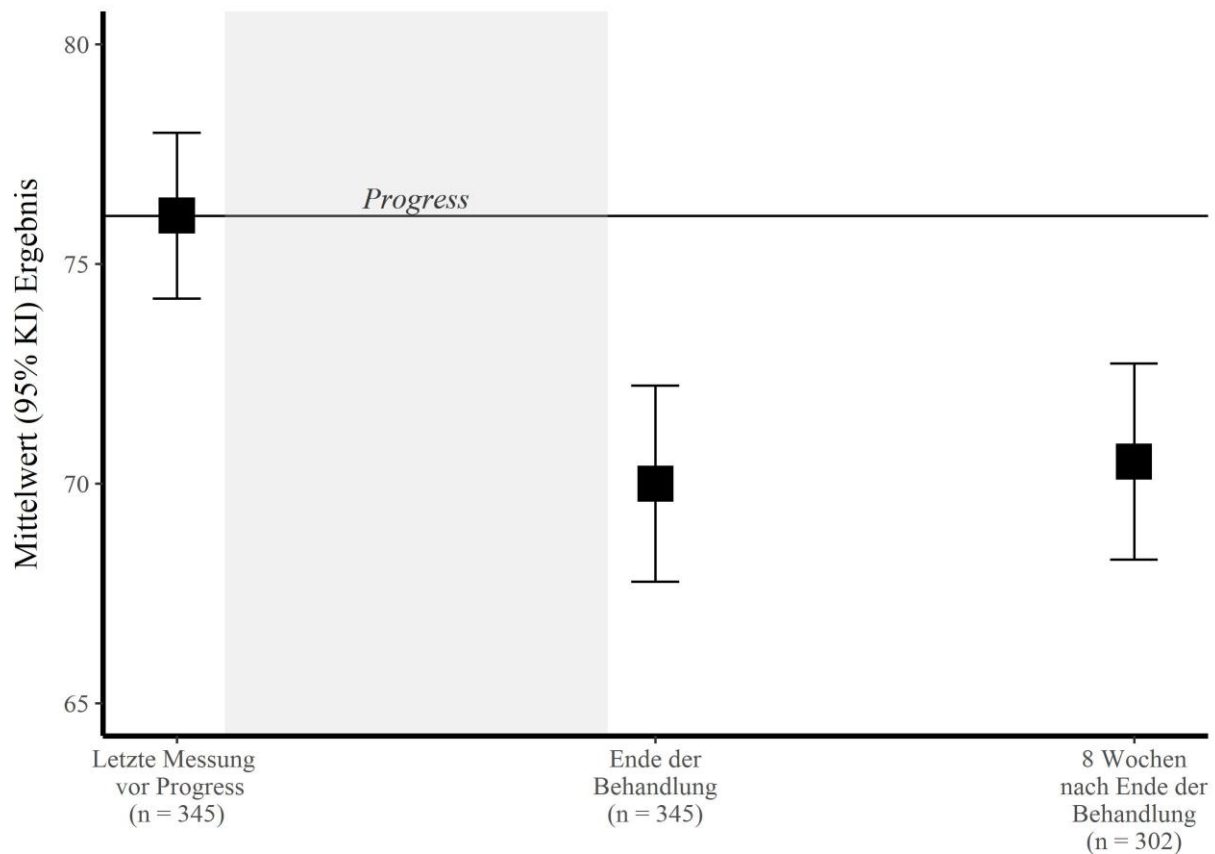


Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)

Tabelle 4-10: Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)

Studie	Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)	
	Ende der Behandlung	Follow-Up in Woche 8
PR-30-5011-C (NOVA)		
Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)		
n	345	302
Veränderung zum letzten Wert vor Progression Mittelwert (SD)	-6.1 (16.11)	-6.6 (16.64)
p-Wert [1]	<0.0001	<0.0001
Delta2 (95% KI) [2]	0.31 (0.22; 0.40)	0.35 (0.25; 0.45)
Delta3 (95% KI) [2]	0.34 (0.24; 0.44)	0.37 (0.26; 0.48)
SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall		
[1] Gepaarter t-Test: Vergleich des letzten Wertes vor Progression mit dem jeweiligen Wert nach Progression;		
[2] Standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Bonett 2015 ((⁴⁸ Bonett, 2015))		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.8.5)		

Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten der ITT-Population zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität verschlechtern sich nach der Progression signifikant. Diese Verschlechterung hält bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen an. Die Größenordnung der Veränderungen nach Progression liegt in der Größenordnung 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 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.

Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) 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. Eine analoge Analyse wurde auch im Dossier zu Niraparib in der Erhaltungstherapie der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms dargestellt (⁵⁰GSK, 2020). Hier zeigte sich auch über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum von 24 Wochen das gleiche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle und halten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum an.

B) Indirekter Vergleich zu Olaparib

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Niraparib (Studie PR-30-5011-C (NOVA) und Studie NORA) zu Olaparib (Studie 19 und SOLO2) dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen von Niraparib im Vergleich zur ZVT abgeleitet, da der Einsatz von PARP-Inhibitoren in weiten Teilen den klinischen Versorgungsalltag darstellt und beobachtendes Abwarten alleine für den Großteil der Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom keine relevante Therapieoption mehr darstellt.

Für den indirekten Vergleich werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, PFS und Unerwünschte Ereignisse als zentrale, zwischen den Studien vergleichbare, unverzerrte und akzeptierte Endpunkte herangezogen. Der indirekte Vergleich erfolgte zunächst unabhängig vom gBRCA-Mutationsstatus, jedoch zusätzlich auch separat für die Kohorte der Patientinnen mit und ohne gBRCA-Mutation – sofern vorhanden – zur Herstellung einer bestmöglichen Vergleichbarkeit der Studien. So war in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) die Aufteilung in die beiden Kohorten gBRCAmut (germline Breast Cancer mutation) bzw. non-gBRCAmut prospektiv geplant und nicht lediglich als Stratum zu verstehen, da die Randomisierung der Patientinnen unabhängig in der jeweiligen Kohorte durchgeführt wurde. In der Studie SOLO2 wurden hingegen ausschließlich Patientinnen mit gBRCA-Mutation eingeschlossen und auch in der Studie 19 ist der Anteil an Patientinnen mit BRCA-Mutation überrepräsentiert verglichen mit der epidemiologischen Verteilung.

Für den indirekten Vergleich dient jeweils Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen vier Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt (³⁶IQWiG, 2020). Ein Matching der Patientenpopulationen konnte nicht erfolgen, da für die Studien zu Olaparib keine Informationen zu Daten auf patientenindividueller Ebene vorlagen.

Mortalität

Unter Berücksichtigung der zuvor dargelegten hochgradigen Verzerrung der PR-30-5011-C (NOVA) OS-Daten und der daraus resultierenden, notwendigen Adjustierung gestaltet sich für den Endpunkt OS der indirekte Vergleich zu Olaparib methodisch schwierig.

Durch zwei Hauptanalysen und zwei Sensitivitätsanalysen werden indirekte Vergleiche des OS von Niraparib und Olaparib durchgeführt.

In der Hauptanalyse I wird der Vergleich auf Basis der besten, gesamten verfügbaren Evidenz durchgeführt, d.h. die Studien NOVA und NORA gepoolt und mit den Studien SOLO2 und Studie 19 gepoolt verglichen, wobei die frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte zugrunde gelegt werden. Für die NOVA-Studie diente hierfür der Datenschnitt vom 30.05.2016 mit einer Datenreife von 17%, für die NORA-Studie weiterhin der einzige Datenschnitt vom 01.02.2020 (Datenreife 10%). Hinsichtlich der Studie SOLO2 wurden die Daten vom 19.09.2016 (Datenreife 24%) und für die Studie 19 der erste OS-Daten

umfassende Datenschnitt vom 31.01.2014 (Datenreife 62%) herangezogen. Hierbei ergibt sich mit $HR=1.07$ (95% KI: 0.797 – 1.426) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Die Hauptanalyse II zielte auf die höchste Vergleichbarkeit der Studien ab: die Aussagekraft der Hauptanalyse I ist durch eine mangelnde Vergleichbarkeit der herangezogenen Studien eingeschränkt. Aufgrund der Studien und Datenverfügbarkeit kommen hier nur die Patientinnen mit gBRCA-Mutation aus der Studie NOVA und die gesamte Studie SOLO2 in Frage. So wurden in der Studie SOLO2 ausschließlich Patientinnen mit gBRCA-Mutation eingeschlossen, während in der Studie NOVA die Aufteilung in die beiden Kohorten gBRCAmut bzw. non-gBRCAmut prospektiv geplant war und die Patientinnen unabhängig in der jeweiligen Kohorte randomisiert wurden. Zur Berücksichtigung dieses Aspekts wurde ein indirekter Vergleich der gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA mit der Gesamtpopulation der SOLO2-Studie durchgeführt. Dieser Vergleich, wiederum basierend auf den frühen und damit wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitten (NOVA: 30.05.2016; SOLO2: 19.09.2016, s.o.), zeigt wiederum keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib ($HR=1.14$ (95% KI: 0.401 – 3.223)).

Durch zwei Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Hauptanalysen untersucht.

In der Sensitivitätsanalyse I wird untersucht, welchen Effekt die Nutzung der späten und somit verzerrten Datenschnitte auf das OS hat, wenn nicht für Cross-Over und fehlende Daten adjustiert wurde. Dieser Vergleich der Studien NOVA (später Datenschnitt, unadjustiert) und NORA mit den gepoolten Studien SOLO2 und Studie 19 (späte Datenschnitte) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib mit $HR=1.29$ (95% KI: 0.951;1.757). Dieser Vergleich muss allerdings aufgrund des Confoundings insbesondere in den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 als verzerrt angesehen werden.

Ein Vergleich unter Nutzung der adjustierten OS-Daten aus NOVA, NORA, SOLO2 und Studie 19 kann aufgrund der deutlichen Unterschiede in den jeweiligen methodischen Ansätzen der Cross-Over-Adjustierung der drei Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 nicht vorgenommen werden; außerdem liegen für NORA keine Cross-Over-adjustierten Daten vor.

In der Sensitivitätsanalyse II wird untersucht, welchen Effekt der BRCA-Status auf die Ergebnisse hat. Hierfür wird die Gesamtpopulation der Studie NOVA mit der Studie SOLO2 verglichen, basierend auf den jeweiligen frühen, unverzerrten Datenschnitten. Auch hier zeigt sich mit $HR=0.91$ (95% KI: 0.479, 1.738) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Zusammengefasst zeigen alle Analysen ein ähnliches Bild: je nach Betrachtungsweise ändern sich die Punktschätzer etwas, bezüglich der statistischen Signifikanz zeigt sich aber ein konsistentes Bild: es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib vor. Belastbare Aussagen sind aufgrund vielfacher methodischer Unterschiede der Studien per se und der Unterschiede in den eingeschlossenen Patientenpopulationen limitiert.

Insgesamt betrachtet lässt sich im Hinblick auf OS für Niraparib im Vergleich zu Olaparib weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden feststellen.

Morbidität

Der gepoolte indirekte Vergleich der maximal verfügbaren Evidenz (Gesamtpopulationen-Populationen von NOVA+NORA vs. Studie 19+SOLO2) zeigt im Hinblick auf das PFS keinen signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib (HR=1.15 [95% KI: 0.726 – 1.835], p=0.54).

Hierbei ist jedoch erneut zu beachten, dass dieser Effektschätzer auf nicht vergleichbaren Studienpopulationen basiert, weswegen es zur adäquaten Darstellung des Effekts von Niraparib verglichen mit Olaparib auch für diesen Endpunkt eines indirekten Vergleichs der gBRCAmut-Kohorte der NOVA-Studie mit der ITT-Population der Studie SOLO2 (nur BRCA-mutierte Patientinnen) bedarf. Hier zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib mit HR=1.08 [95% KI: 0.626 – 1.862], p=0.78.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Gesundheitszustand

Für fundierte indirekte Vergleiche der Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 nur bedingt gleiche Erhebungsinstrumente und zusätzlich unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für die Endpunkte angewendet wurden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Niraparib mit Olaparib

Die nachfolgende Tabelle 4-11 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „Olaparib“ zusammen.

Tabelle 4-11: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19

PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Hauptanalyse I: NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)	HR= 1.07 (0.797; 1.426)	0.6662
Hauptanalyse II: NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen	HR=1.14 (0.401; 3.223)	0.8084
Sensitivitätsanalyse I: NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen	HR=1.29 (0.951; 1.757)	0.1018
Sensitivitätsanalyse II: NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt)	HR=0.91 (0.479; 1.738)	0.7806
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
NOVA+NORA (ITT) vs SOLO2+Studie 19 (ITT)	HR=1.15 [0.726 – 1.835]	0.54
NOVA (gBRCAmut) vs SOLO2 (ITT)	HR=1.08 (0.626; 1.862)	0.7818
Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)		
<i>Alle Studien (NOVA+NORA vs. SOLO2 + Studie19)</i>		
Unerwünschte Ereignisse	RR = 1 [0.995, 1.014] OR = 8.73 [4.816, 15.826] HR	0.3865 <0.0001

PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	RR = 1.51 [1.284, 1.778] OR = 2.54 [1.097, 5.873] HR	<0.0001 0.0295
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0.86 [0.602, 1.228] OR = 0.87 [0.492, 1.538] HR	0.4071 0.6308
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR = 0.29 [0.012, 6.829] OR = 0.22 [0.009, 5.426] HR	0.4429 0.3529
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR = 0.53 [0.047, 6.104] OR = 0.54 [0.039, 7.534] HR	0.6134 0.647
<i>Vergleich NORA vs. SOLO2 + Studie 19</i>		
Unerwünschte Ereignisse	RR = OR = HR =	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	RR = OR = HR =	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	RR = OR = HR =	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR = OR = HR =	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR = OR = HR =	
HR: Hazard Ratio		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz lässt sich festhalten, dass sich der Evidenzkörper gegenüber dem letzten Niraparib-Nutzendossier verbessert hat.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben, der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Zusätzlich stärkt die neue Studie NORA, deren Resultate konsistent sind mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie, den Evidenzkörper für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet.

Im Vergleich zu der gewählten ZVT Olaparib bestätigt die Verwendung des späten Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigte Vergleichbarkeit von Niraparib und Olaparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Die Lebensqualitätsdaten konnten aufgrund von nur bedingt gleichen Erhebungsinstrumenten und unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien in den Studien NOVA und SOLO2 bzw. Studie 19 nicht im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher analysiert werden. Der Vergleich der gepoolten Analyse der frühen Datenschnitte der NOVA- und NORA-Studie versus der analogen, frühen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 zeigen im Hinblick auf OS sehr schön die vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen. Leider sind die Ergebnisse des späten OS Datenschnitts der NOVA-Studie aufgrund von massiven Confounding mit sehr viel Unsicherheit verbunden und deshalb wissenschaftlich nicht belastbar – die sehr breiten Konfidenzintervalle und deshalb nicht signifikanten Ergebnisse sprechen hier für sich.

Unter Abwägung aller dargelegten Fakten zur Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ist es basierend auf vorliegenden Daten nicht möglich, einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Niraparib versus Olaparib wissenschaftlich fundiert abzuleiten.

Zusammenfassend kann basierend auf der vorliegenden Evidenz aller betrachteten Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der ZVT Olaparib 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.

Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt (²⁰EMA, 2017). Aufgrund der Befristung des Beschlusses des G-BA zum Zusatznutzen von Niraparib vom 02.04.2020 (¹G-BA, 2020) wird mit den vorliegenden finalen Ergebnissen der Studie PR-30-5011-C (NOVA) ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der ausgewählten ZVT Olaparib eingereicht. Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten

Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die Erhaltungstherapie mit Niraparib von erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. Die Dosierung des Wirkstoffes Niraparib beträgt bei Studienbeginn der NOVA für alle Patientinnen 300 mg einmal täglich. Dosisreduktionen in Abhängigkeit von der Verträglichkeit sind möglich sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichstherapie. Die durchschnittliche Niraparib-Dosis in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) betrug über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (193,36 mg). Somit erfolgte entsprechend der Wirksamkeitsnachweis von Niraparib bezogen auf alle relevanten Endpunkte mit dieser durchschnittlichen Dosis von ca. 200 mg. Als Vergleichstherapie dient Placebo. Durch den Erkenntnisgewinn der NOVA wurde in der NORA Studie bereits die Gewicht-adjustierte Startdosierung eingesetzt. Somit wurde in der NORA-Studie die Niraparib-Therapie bei dem Großteil der Patientinnen mit einer Startdosis von 200mg begonnen.

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

Die Festlegung der ZVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem G-BA am 27.08.2020. Folgende, bereits zuvor definierte ZVT wurde durch den G-BA bestätigt: Olaparib oder Beobachtendes Abwarten (²²G-BA, 2020).

Für die Nutzenbewertung wählt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG wie zuvor Olaparib als ZVT.

Endpunkte

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte wurden von GSK als patientenrelevant eingestuft und in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) untersucht.

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität / Lebensqualität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)
- Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST)
- Chemotherapie-freies Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI)

- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala) inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

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 RCT (Evidenzstufe Ib) für den indirekten Vergleich 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.

Direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.“</p>
E2	<p>Intervention: Monotherapie mit Niraparib</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Vergleichstherapie: Olaparib oder Beobachtendes Abwarten</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).</p> <p>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).</p>

Einschlusskriterien	
E6	Studiendauer: 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.	

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.“
E2	Intervention: Monotherapie mit Olaparib
E3	Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten (Placebo)

Einschlusskriterien	
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).</p> <p>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).</p>
E6	<p>Studiendauer: Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)</p>

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.

Direkt vergleichende Studien

Zur Substanz Niraparib (einschließlich Synonyme) im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde am 21.12.2020 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 21.12.2020 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 21.12.2020 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase 1_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 21.12.2020 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich von Niraparib mit Olaparib wurde am 15.01.2021 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, und Embase durchgeführt.

Dafür wurden randomisierte kontrollierte Studien mit der Substanz Olaparib (einschließlich Synonyme) im Indikationsgebiet „Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose“ gesucht. Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A2 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A2 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 15.01.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 15.01.2021 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 15.01.2021 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](http://www.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/arsneimittel-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 0 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.

Direkter Vergleich

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 Studienregistersuche erfolgte am 21.12.2020.

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 21.12.2020 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 21.12.2020 in 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 21.12.2020 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Indirekter Vergleich

Ebenfalls in diesen Registern erfolgte am 15.01.2021 eine Suche nach Olaparib (und Synonymen) im Indikationsgebiet.

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)

Da das Register WHO ICTRP am 15.01.2021 aus technischen Gründen der Website keine Suche zuließ (⁵¹WHO, 2021) wurde die Suche in diesem Register am 21.01.2021 wiederholt. Hier war nach wie vor keine Suche in der „advanced search“ möglich. Die Suche wurde als Basic Search mit einer vereinfachten Suchstrategie nach Olaparib (und Synonymen) durchgeführt.

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 Studienregistersuche erfolgte am 15.01.2021/21.01.2021

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 15.01.2021 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 15.01.2021 in 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 21.01.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden. Es wurden keine Treffer identifiziert)

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 –ergebnissen¹. 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 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

Die Internetseite des G-BA wurde am 21.01.2021 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA sowie den Studien für den indirekten Vergleich SOLO2 und Studie 19 durchsucht.

Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.3.1.1.5 und Kapitel 4.3.2.1.2 zu finden.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Direkt vergleichende Studien

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels 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.

Indirekter Vergleich

Analog wurden auch Studien für den indirekten Vergleich mit derselben Vorgehensweise überprüft und beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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-Statements⁴ 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.

Für Niraparib wurden die Studie PR-30-5011-C (NOVA) und NORA identifiziert und für Olaparib die Studien SOLO2 und Studie 19. Das Design und die Methodik der vier eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-F. Alle Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 sowie den Studien zugehörigen Publikationen entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Basis dieses Dossiers bilden die Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA, mit dem Kontrollarm Placebo. Für den indirekten Vergleich zu Olaparib zur Ableitung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Niraparib werden zusätzlich die Studien Studie 19 und SOLO2 herangezogen, die ebenfalls einen Placebo Kontrollarm haben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden sowohl die gesamten Studienpopulationen als auch in ausgewählten Fällen die *gBRCA*-Subpopulation der Studie PR-30-5011-C (NOVA) herangezogen. Dies gilt für die Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte ITT-Population, sowie für die Sicherheitsendpunkte die Safety Population.

Für die entsprechenden Angaben zu Studie 19 und SOLO2 für diesem Abschnitt wird auf Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 verwiesen (³²AZ, 2018).

Patientencharakteristika

In den relevanten Studien werden die Patientinnen, soweit vorliegend, anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

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

- Sekundäre Zytoreduktionschirurgie erhalten**

* Diese Patientencharakteristika liegen nur für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) vor

** Dieses Patientencharakteristikum liegt nur für die Studie NORA vor

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
- Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)
- Chemotherapie-freies Intervall (CFI)

Lebensqualität

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

Sicherheit

- UEs inkl. UEs von besonderem Interesse
- UEs mit CTCAE Grad ≥ 3
- SUEs inkl. SUEs von besonderem Interesse
- Studienabbrüche aufgrund von UEs

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Sowohl PFS als auch TFST, TSST und CFI sind wichtige Parameter, die quantitativ den Zeitraum erfassen, in dem die Patientinnen von einer Stabilisierung der Erkrankung durch die Behandlung profitieren und eine weitere Rezidivtherapie hinausgezögert wird. Diese Rezidivtherapie wird für Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv entsprechend den geltenden Behandlungsleitlinien aus einer zytotoxischen, Carboplatin-

basierten Kombinations-Chemotherapie bestehen (⁵²Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2020). Während die Platin-basierte Chemotherapie sehr effektiv ist und damit ein großes Interesse besteht, den Platin-sensiblen Zustand der Patientinnen zu erhalten, sind auf der anderen Seite jedoch auch die Nachteile einer solchen Therapie zu nennen. Sie erfordert teilstationäre Infusionsbehandlungen, welche die Patientin mit den bekannten schwerwiegenden, typischen Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie belasten. Die negativen Auswirkungen dieser Chemotherapie auf die Lebensqualität sind offensichtlich und von medizinischen Experten anerkannt (⁵³G-BA, 2015). Daher ist eine Verlängerung des CFI für die Patientin unmittelbar relevant, da ihr auf diesem Wege Nebenwirkungen erspart bleiben. Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv erhalten entsprechend der Leitlinie – wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht – eine nicht-Platin-haltige Monotherapie. Dafür kommen folgende Zytostatika in Betracht: pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich. Eine Kombination aus Bevacizumab und den vorgenannten Zytostatika (mit Ausnahme von Gemcitabin) kann angewendet werden (⁵²Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2020).

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA. Es wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Das OS von Patientinnen, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up Datum zensiert.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (⁵⁴Enzmann, 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 (⁴⁴EMA, 2017;⁵⁵FDA, 2018). Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss.

Neben klinischen Zeichen und Symptomen einer fortschreitenden Erkrankung wurden für die Bestimmung der Progression eine radiologische Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien Version 1.1 sowie weitere diagnostische Testverfahren verwendet. Ein Progress wurde festgestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

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

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

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

Die primäre Auswertung des PFS erfolgte auf Basis einer verblindeten zentralen Überprüfung durch 2 unabhängige Radiologen, bei Uneinigkeit zusätzlich durch einen dritten Experten, sowie einer verblindeten zentralen klinischen Überprüfung. Für den in diesem Dossier dargestellten finalen Datenschnitt wird die Beurteilung des Prüfarztes herangezogen.

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

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

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

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

Chemotherapie-freies Intervall (CFI)

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

So lange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patientinnen typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab (⁵⁶Fotopoulou, 2014;⁵⁷Hanker, et al., 2012). Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, welche die Patientinnen erheblich belastet. Nicht nur die durch den Tumor bedingten Symptome, auch die Folgen der operativen Behandlung und Nebenwirkungen der Chemotherapie (z. B. Übelkeit, Neurotoxizität, Lymphödem etc.) schränken die Patientinnen ein und führen zu einer Reihe von psychosozialen Belastungen.

Patientenberichtete Endpunkte

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

Für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte wurden insbesondere diejenigen Patientinnen betrachtet, welche sich noch aktiv in Behandlung mit der Studienmedikation befanden. Ziel der Auswertung war es festzustellen, ob sich die Lebensqualität der Patientinnen zwischen denjenigen der Niraparib- und denjenigen der Placebo-Gruppe unter der laufenden Erhaltungstherapie unterschied. Patientinnen, welche die Behandlung abgebrochen hatten, waren demnach für die Bewertung nicht relevant. Daher wurden die patientenberichteten Endpunkte bei diesen Patientinnen mit Ausnahme einer einmaligen Erhebung nach Abbruch der Behandlung nicht weiter erfasst. Dementsprechend beziehen sich die Rücklaufquoten ebenfalls auf die Patientinnen, die sich noch aktiv in Behandlung befinden.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Fragebogen „European Quality of Life-Five Dimensions“ ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht (⁵⁸The EuroQol Group, 1990). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (⁵⁹Greiner, et al., 2005). Er beinhaltet zwei Komponenten:

- Die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) dar. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst auch das Wohlbefinden in seiner Gesamtheit (⁶⁰EMA, 2005). Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens und ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Der Gesundheitszustand ist gemäß IQWiG-Methodik (⁶¹IQWiG, 2017) und VerfO des G-BA (³⁷G-BA, 2020) als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.
- Der EQ-5D Index Score umfasst fünf verbal dargestellte Dimensionen (Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme). Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, obwohl er in der Studie erhoben wurde, in denen der EQ-5D insgesamt Verwendung fand.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens, welcher basierend auf der Präferenz von Patientinnen und Klinikern entwickelt wurde, und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Die Auswahl der Items erfolgte mittels einer Befragung von Ärzten und Krankenpflegepersonal des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN). Ziel war es, einen

symptomorientierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität zu entwickeln (⁶²Cella, 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 (⁶³Beaumont, et al., 2007). Anderweitige Quellen bezüglich der Validität des FOSI konnten leider nicht identifiziert werden. Im FOSI bewerten die Patientinnen jedes Item auf einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten (0 = gar nicht; 4 = sehr viel). Der durchschnittliche Score wird als Durchschnitt aus den Ergebnissen der 8 Items berechnet. Der Gesamtsymptomindex entspricht der Summe der 8 Items.

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

Sicherheit

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde im letzten Verfahren von Niraparib durch den G-BA bestätigt (⁶⁴G-BA, 2019).

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

Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig

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

- als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patientin gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.

Alle unerwünschten Ereignisse werden anhand MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 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 Grad der Toxizität eines unerwünschten Ereignisses wird durch den Prüfarzt anhand NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.02 bewertet.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ 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

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.

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 verwendet⁶ 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA für den Vergleich von Niraparib zu beobachtendem Abwarten identifiziert. Desweiteren wurden die beiden Olaparib-Studien SOLO2 und Studie19 identifiziert; diese wurden für den indirekten Vergleich von Niraparib zu Olaparib herangezogen (s. Abschnitt „Indirekter Vergleich“). Beide Niraparib-Studien und beide Olaparib-Studien wurden metaanalytisch ausgewertet, da die Studien jeweils als ausreichend vergleichbar eingeschätzt wurden. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen verwendet. Da es sich um jeweils nur zwei Studien handelte, wurde dazu ein Modell mit festem Effekt angewendet. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mittels des etablierten I^2 - Maßes. (

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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

Weitere Sensitivitätsanalysen sind für den direkten Vergleich (Niraparib vs. Beobachtendes Abwarten) im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 als Szenarienanalysen beschrieben.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS

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

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

letzte verfügbare Beobachtung nach einer geplanten Bewertung vorlag und darauf hindeutete, dass die Progression nicht stattgefunden hatte, dann wurde diese Beobachtung in der Sensitivitätsanalyse verwendet.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS2

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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.

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

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Region (Nordamerika, Rest der Welt)
- BRCA Status (gBRCAmut, non-gBRCAmut)
- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplette Remission, partielle Remission)
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate, ≥12 Monate)
- Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien (2, >2)
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja, nein)

Für den primären Endpunkt PFS (und PFS2) sowie den sekundären Endpunkt OS werden außerdem folgende präspezifizierte Subgruppen betrachtet:

- Ethnie (weiß, andere inklusive Unbekannte)
- Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien (2, >2)

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

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

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)

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

Wenn das Ergebnis des Interaktionstests bei $p < 0.05$ lag, lag eine Effektmodifikation vor.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 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 ist¹².

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

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.

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

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.*
- *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 keine direkt vergleichende Evidenz für den Vergleich von Niraparib gegenüber der ZVT Olaparib vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien durchgeführt. Für den indirekten Vergleich der beiden Niraparib-Studien NOVA, NORA, vs. der beiden Olaparib-Studien Studie 19 und SOLO2 dient Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen vier Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiGs als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt (⁶⁵Bucher, et al., 1997). Vor Durchführung des indirekten Vergleichs werden dazu die beiden Studien NOVA und NORA und die beiden Studien SOLO2 und Studie 19 metaanalytisch zusammengefasst (s. dazu auch die Ausführungen im Kapitel zur Metaanalyse).

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.

Für den indirekten Vergleich werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, PFS und Unerwünschte Ereignisse als zentrale, zwischen den Studien vergleichbare, unverzerrte und akzeptierte Endpunkte herangezogen. Der indirekte Vergleich erfolgte zunächst unabhängig vom *gBRCA*-Mutationsstatus, jedoch zusätzlich auch separat für die Kohorte der Patientinnen mit und ohne *gBRCA*-Mutation – sofern vorhanden – zur Herstellung einer bestmöglichen Vergleichbarkeit der Studien. So war in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) die Aufteilung in die beiden Kohorten *gBRCA*mut (*germline Breast Cancer mutation*) bzw. non-*gBRCA*mut prospektiv geplant und nicht lediglich als Stratum zu verstehen, da die Randomisierung der Patientinnen unabhängig in der jeweiligen Kohorte durchgeführt wurde. In der Studie SOLO2 wurden hingegen ausschließlich Patientinnen mit *gBRCA*-Mutation eingeschlossen und auch in der Studie 19 ist der Anteil an Patientinnen mit *BRCA*-Mutation überrepräsentiert verglichen mit der epidemiologischen Verteilung.

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

Da es sich bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Endpunkten zu Mortalität (OS) und Morbidität (PFS,) ausschließlich um Time-to-Event-Analysen handelt, wurde hier der indirekte Vergleich basierend auf dem Hazard Ratio vorgenommen.

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

Berechnung des Hazard Ratios und des dazugehörigen Konfidenzintervalls

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Berechnung des relativen Risikos und des dazugehörigen Konfidenzintervalls

Die zugrundeliegende Annahme für den Vergleich von zwei Behandlungsgruppen ist:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Weitere Informationen zum indirekten Vergleich

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA vor. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAmut- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAmut, BRCAwt und gBRCAmut.

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

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ folgende Analysen durchgeführt:

Tabelle 4-14: Für den indirekten Vergleich durchgeführten Analysen des Endpunktes „Gesamtüberleben“

Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)
Hauptanalyse II: Höchste Studienvergleichbarkeit	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen
Sensitivitätsanalyse I: Confounding von NOVA	NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen
Sensitivitätsanalyse II: Einfluss BRCA-Status	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) – jeweils ITT

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 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	laufend	Studienstart: 26. August 2013 Geplante Datenschnitte: Primär: 30. Mai 2016 Final (OS): 01. Oktober 2020	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll-Gruppe: Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

21.12.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

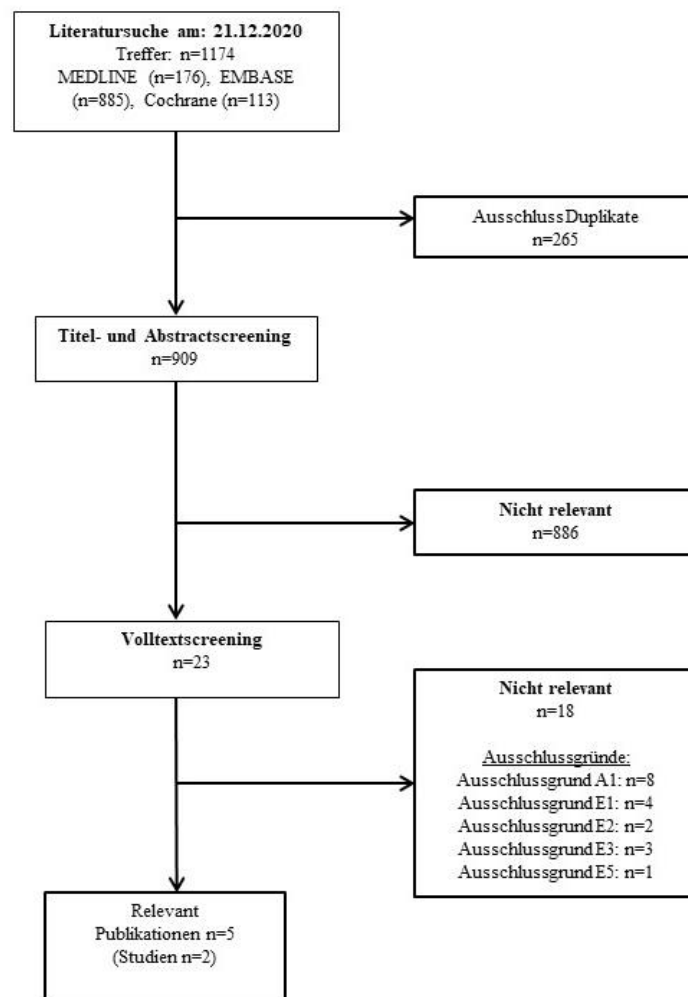


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-15) 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 4-17: 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-30-5011-C (NOVA)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) <u>WHO ICTRP</u> 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) NCT01847274 (¹ ClinicalTrials.gov, 2020)	ja	ja	laufend
NORA	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT03705156 (⁶⁸ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> / <u>WHO ICTRP:</u> /	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 4-17 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.

21.12.2020: *clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP (WHO)*

21.01.2021: *(AMIS, EMA, G-BA)*

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 4-15) 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 4-18: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) Vorgangsnummer 2017-12-15-D-331</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modul 4 (⁴Tesaro, 2017) • G-BA Nutzenbewertung (⁵G-BA, 2018) • Tragende Gründe G-BA (⁶G-BA, 2018) <p>Dokumente zu Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) mit Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modul 4 (⁷Tesaro, 2019) • IQWiG Nutzenbewertung (⁸IQWiG, 2020) • Addendum IQWiG (⁹IQWiG, 2020) • Tragende Gründe G-BA (¹⁰G-BA, 2020) 	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

21.01.2021

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 4-19: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	nein	ja (¹¹ Tesaro, 2016)	ja clinicaltrials.gov: NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020) EU-CTR: 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) WHO ICTRP 2013-000685-11 (² EUCTR, 2013) NCT01847274 (⁶⁷ ClinicalTrials.gov, 2020)	ja ² Mirza, et al., 2020; ⁶ Mirza, et al., 2016) Cochrane*: NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020) 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) Sonstige Quellen: Vorgangsnummer 2017-12-15-D-331

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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
						<ul style="list-style-type: none"> •Modul 4 (⁶⁹Tesaro, 2017) •G-BA Nutzenbewertung (⁷⁰G-BA, 2018) •Tragende Gründe G-BA (⁷¹G-BA, 2018) <p>Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Modul 4 (⁷²Tesaro, 2019) •IQWiG Nutzenbewertung (⁷³IQWiG, 2020) •Addendum IQWiG (⁷⁴IQWiG, 2020) •Tragende Gründe G-BA (¹G-BA, 2020)
NORA	nein	nein	ja	Nein, Ergebnisdarstellung aus ESMO-Präsentation (⁵ Wu, et al., 2020)	Ja <u>Clinicaltrials.gov</u> NCT03705156 (⁶⁸ ClinicalTrials.gov, 2020)	Ja <u>Cochrane*</u> : NCT03705156 (⁶⁸ <u>ClinicalTrials.gov</u> , 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.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PR-30-5011-C (NOVA)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III Randomisierung 2:1 (Niraparib: Placebo)	Erwachsene (Frauen) mit Platin-sensiblen, rezidivierendem Ovarialkarzinom (vortherapiert)	Randomisierung 2:1 Niraparib (n=372) Placebo (n=181)	Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren, Tod Datenschnitte Primär: 30. Mai 2016 Safety (Kanada): 15. September 2017 Safety (EMA): 17. Mai 2019 Safety (FDA): 17. November 2019 Final OS: 01. Oktober 2020	128 Zentren in 15 Ländern: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen Studienstart: 26. August 2013 Studienende: Studie läuft noch	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre Endpunkte: OS PFS2 TFST TSST CA-125 CFI EQ-5D VAS FOSI UEs SUEs Therapieabbrüche aufgrund von UEs
NORA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrische, Placebo- kontrollierte Phase III Studie Randomisierung 2:1 (Niraparib: Placebo)	Erwachsene (Frauen) mit Platin-sensiblen, rezidivierendem Ovarialkarzinom (vortherapiert)	Randomisierung 2:1 Niraparib (n=177) Placebo (n=88)	Keine Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch definiert. Datenschnitt: Primär: 01.02.2020	Die Studie wurde in China in 32 Zentren durchgeführt. Studienstart: 26. September 2017 Studienende: Studie läuft noch	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre Endpunkte: OS TFST CFI UEs

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Niraparib	Placebo	Vorbehandlung, Randomisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	28-tägiger Zyklus: Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Kapsel), einmal täglich oral Unterbrechung der Dosierung (bis zu 28 Tage) oder Dosisreduktionen (bis zu 2) erlaubt Dosisreduktion: 1. Reduktion auf 200 mg einmal (2 x 100 mg Kapsel) täglich, danach Reduktion auf 100 mg (1 x 100 mg Kapsel) einmal täglich	28-tägiger Zyklus: Placebo (3 Kapseln), einmal täglich oral Unterbrechung der Dosierung (bis zu 28 Tage) oder Dosisreduktionen (bis zu 2) erlaubt Dosisreduktion: 1. Reduktion auf zwei Kapseln einmal täglich, danach Reduktion auf eine Kapsel einmal täglich	Vorbehandlung: mindestens zwei Platin-basierte Chemotherapien, wobei die letzte Behandlung vor Randomisierung Platin-basiert sein muss und die Patientinnen auf die letzte Behandlung angesprochen haben müssen (komplettes oder partielles Ansprechen). Die Randomisierung erfolgt innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-haltigen Medikation und wird innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Studienmedikation durchgeführt. Das Screening erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.
NORA	Startdosierung [1]: Niraparib 300 mg p.o. QD (3 x 100 mg Kapsel) oder Niraparib 200 mg p.o. QD (2 x 100 mg Kapsel) Im weiteren Verlauf: 28 tägiger Zyklus: Niraparib	Startdosierung [1]: Placebo p.o. QD (3 Kapseln) oder (2 Kapseln) Im weiteren Verlauf: 28 tägiger Zyklus: Placebo	Vorbehandlung: Per Einschlusskriterium wird eine Platin-basierte Chemotherapie, auf die die Patientinnen angesprochen haben müssen (komplettes oder partielles Ansprechen) gefordert.
<p>[1]: Mit einem Protokoll Amendment nach n=16 eingeschlossenen Patientinnen, wurde von einer festen Startdosierung mit 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo auf eine individuelle Startdosierung, abhängig vom Baseline Körpergewicht und der Baseline Thrombozytenzahl, umgestellt. Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline Körpergewicht ≥ 77 kg und Baseline Thrombozytenzahl $\geq 150,000/\mu\text{L}$ erhielten 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo - Baseline Körpergewicht < 77 kg oder Baseline Thrombozytenzahl $< 150,000/\mu\text{L}$ erhielten 200 mg (2 Kapseln) Niraparib bzw. 2 Kapseln Placebo 			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika)

Parameter	PR-30-5011-C (NOVA), ITT		NORA, ITT	
	Niraparib (N=372)	Placebo (N=181)	Niraparib (N=177)	Placebo (N=88)
Alter in Jahren, n				
Mittelwert (SD)	60.3 (9.60)	59.8 (9.60)	-	-
Median (Min, Max)	61.0 (33, 84)	60.0 (34, 82)	53.0 (35.0, 78.0)	55.0 (38.0, 72.0)
Alter in Jahren, n (%)				
18 – 64	240 (64.5)	118 (65.2)	152 (85.9*)	76 (86.4*)
≥65	132 (35.5)	63 (34.8)	25 (14.1*)	12 (13.6*)
65 – 74	109 (29.3)	55 (30.4)	0	0
≥75	23 (6.2)	8 (4.4)	0	0
Rasse, n (%)				
Kaukasisch	324 (87.1)	156 (86.2)	0	0
Schwarz	5 (1.3)	2 (1.1)	0	0
Asiatisch	12 (3.2)	7 (3.9)	177 (100)	88 (100)
Indianisch/Ureinwohner Alaskas	1 (0.3)	0	0	0
Hawaiianer/Pazifik- Insulaner	0	0	0	0
Unbekannt	30 (8.1)	16 (8.8)	0	0
BMI (kg/m²), n	367	178	-	-
Mittelwert (SD)	26.20 (5.654)	26.48 (5.287)	24.4 (3.7)	24.2 (3.4)
Median (Min, Max)	25.08 (14.0, 45.6)	25.56 (18.1, 50.4)	-	-
ECOG-PS, n (%)				
0	251 (67.5)	126 (69.6)	70 (39.5)	35 (39.8)
1	121 (32.5)	55 (30.4)	107 (60.5)	53 (60.2)
2	0	0	0	0
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika (USA, Kanada)	149 (40.1)	72 (39.8)	0	0
West Europa, Australasien, Israel	211 (56.7)	103 (56.9)	0	0
Osteuropa, Lateinamerika, Asien	12 (3.2)	6 (3.3)	177 (100)	88 (100)
* Eigene Berechnungen Quellen: (¹¹ Tesaro, 2016, Tabellen 14.1.3, 14.1.4; ¹⁴ Wu, et al., 2020, Seite 6, 8)				

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika)

Parameter	PR-30-5011-C (NOVA), ITT		NORA, ITT	
	Niraparib (N=372)	Placebo (N=181)	Niraparib (N=177)	Placebo (N=88)
Primärtumorstelle, n (%)				
Ovarial	314 (84.4)	149 (82.3)	-	-
Primär peritoneal	31 (8.3)	14 (7.7)	-	-
Eileiter	27 (7.3)	17 (9.4)	-	-
Histologischer Subtyp, n (%)^a				
Serös	332 (93.5)	169 (96.0)	174 (98.3)	86 (97.7)
Endometrioid	9 (2.5)	4 (2.3)	1 (0.6)	0
Muzinös	0	0	0	0
Andere	24 (6.8)	6 (3.4)	2 (1.1)	2 (2.3)
gBRCA Status^b, n (%)				
gBRCAmut	138 (37.1)	65 (35.9)	65 (36.7)	35 (39.8)
Non-gBRCAmut	234 (62.9)	116 (64.1)	112 (63.3)	53 (60.2)
Zeit seit der Diagnose (Jahre), n	360	170		
Mittelwert (SD)	3.72 (2.400)	3.76 (2.404)	-	-
Median (Min, Max)	2.95 (0.1, 19.2)	3.02 (0.1, 19.5)	-	-
Zahl der metastasierten Stellen, n (%)				
<3	246 (66.1)	119 (65.7)	-	-
≥3	126 (33.9)	61 (33.7)	-	-
Zahl der Chemotherapielinien, n (%)				
1	1 (0.3)	0	0	0
2	225 (60.5)	107 (59.1)	177 (100.0.)	88 (100.0)
3	95 (25.5)	37 (20.4)	0	0
4	24 (6.5)	22 (12.2)	0	0
≥5	27 (7.3)	14 (7.7)	0	0
Angabe fehlt	0	1 (0.6)	0	0
Zahl der Platin- basierten Therapielinien, n (%)				
1	1 (0.3)	0	-	-
2	253 (68.0)	124 (68.5)	-	-

Parameter	PR-30-5011-C (NOVA), ITT		NORA, ITT	
	Niraparib (N=372)	Placebo (N=181)	Niraparib (N=177)	Placebo (N=88)
>2	118 (31.7)	56 (30.9)	-	-
Angabe fehlt	0	1 (0.6)	-	-
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie, n (%)				
6 bis <12 Monate	144 (38.7)	70 (38.7)	56 (31.6)	28 (31.8)
≥12 Monate	228 (61.3)	111 (61.3)	121 (68.4)	60 (68.2)
Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie, n (%)				
Ja	95 (25.5)	47 (26.0)	11 (6.2)	7 (8.0)
Nein	277 (74.5)	134 (74.0)	166 (93.8)*	81 (92.0)*
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie, n (%)				
Komplette Remission	188 (50.5)	93 (51.4)	91 (51.4)	46 (52.3)
Partielle Remission	184 (49.5)	88 (48.6)	86 (48.6)	42 (47.7)
Sekundäre Zytoreduktionschirurgie erhalten, n (%)				
Ja	-	-	48 (27.1)	21 (23.9)
Nein	-	-	129 (72.9)*	67 (76.1)*
* Eigene Berechnung				
a: Einige Patientinnen hatten nur zytologische Ergebnisse, die für die Bestätigung der histologischen Subtypen zur Verfügung standen. Patientinnen können in mehr als eine Kategorie eingeschlossen werden. Die Nenner für die Prozentberechnungen basieren auf der Zahl der Patientinnen mit verfügbaren Daten.				
b: In der PR-30-5011-C (NOVA) wurden die Patientinnen in zwei nach BRCA Status getrennten Kohorten mit separater Randomisierung eingeschlossen. In der NORA war der BRCA Status ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung				
Quellen: ⁽⁷⁵⁾ Tesaro, 2016, Tabellen 14.1.1.1, 14.1.5, 14.1.8, 14.1.9, 14.1.15) ⁽⁵⁾ Wu, et al., 2020, Seite 6; ⁽¹⁵⁾ GSK, 2020, Tabelle 1.1)				

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.

Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Bei der Studie PR-30-5011-C (NOVA) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht.

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

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

Bekannte Hypersensitivität gegenüber den Bestandteilen von Niraparib, die Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (Ausnahme: behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) sowie symptomatische unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen führten

zum Ausschluss aus der Studie. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung (Hepatitis B oder C). Immunsupprimierte, schwangere oder stillende Patientinnen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

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

In 128 Zentren wurde jeweils mindestens eine Patientin eingeschlossen. Es wurden 910 Patientinnen gescreent. Davon wurden 553 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. In die Kohorte gBRCAmut wurden in den Behandlungsarm Niraparib 138 Patientinnen und in den Behandlungsarm Placebo 65 Patientinnen randomisiert, in die Kohorte non-gBRCAmut wurden 234 Patientinnen in den Behandlungsarm Niraparib und 116 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo randomisiert. Insgesamt wurden 372 Patientinnen in den Niraparib Behandlungsarm und 181 Patientinnen in den Placebo Behandlungsarm randomisiert. Die erste Patientin wurde am 26. August 2013 in die Studie eingeschlossen, die letzte Patientin am 2. Juli 2015.

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

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

Das Konzept der Erhaltungstherapie dient vor allem der Tumorkontrolle und damit die Verlängerung der Zeit bis zum Progress, damit einhergehend das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie und letztendlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität. Die in der NOVA eingesetzte Startdosis von 300mg hat sich in der entsprechenden Phase I Dosiseskaltungsstudie mit Niraparib als die verträglichste Dosis herausgestellt. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Rahmen der langfristigen Erhaltungstherapie orientiert sich ein Therapieschema an der Tolerabilität der Patientinnen. Die Patientinnen werden unmittelbar nach den ersten Therapiewochen mit Blick auf die Verträglichkeit auf die für sie optimale Erhaltungsdosis eingestellt. Im Studienprotokoll

der Studie PR-30-5011-C (NOVA) war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüfarzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (193.36 mg) betrug. Somit erfolgte entsprechend auch der Wirksamkeitsnachweis von Niraparib bezogen auf alle relevanten Endpunkte mit dieser durchschnittlichen Dosis von ca. 200 mg.

Zusätzlich wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt, da nur 13% der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten. Die Faktoren Körpergewicht <77 kg und/oder Thrombozytenzahl <180.000/ μ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75% der Patientinnen mit Körpergewicht <77 kg und 25% der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt <180.000/ μ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht <58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden (¹⁶GSK, 2020).

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

Eine Dosierung von 200 mg stellt den Regelfall im Versorgungsalltag (¹⁷Grabowski, et al., 2019; ¹⁸IQVIA, 2020; ¹⁹Thaker, et al., 2019; ²⁰Wu, et al., 2019). Dadurch wird für viele Patientinnen eine langfristig optimierte Erhaltungstherapie ermöglicht.

Für die Studie wurden drei Populationen vordefiniert:

ITT-Population

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

Per Protokoll-Population (PP)

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

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

In der Per Protokoll-Population wurden 342 Patientinnen der Niraparib-Gruppe und 170 Patientinnen der Placebo-Gruppe eingeschlossen.

Safety-Population (SAF)

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

In der Safety-Population wurden 342 Patientinnen der Niraparib-Gruppe und 170 Patientinnen der Placebo-Gruppe eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Insgesamt wurden 7 Patientinnen der ITT-Population (5 Patientinnen erfüllten ein Einschlusskriterium nicht, 1 Patientin wurde gescreent, aber war anschließend nicht zum Follow-Up erschienen, und 1 Patientin hat die Einwilligungserklärung vor Erhalt der Studienmedikation zurückgezogen) nicht in die Safety-Population eingeschlossen.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts der Studie PR-30-5011-C (NOVA) am 30. Mai 2016 befanden sich insgesamt noch 382 Patientinnen (davon 109 unter Behandlung, die restlichen Patientinnen unter Beobachtung) in der Studie.

Datenschnitte

Es liegen Daten zu vier Datenschnitten vor:

Primärer Datenschnitt, 30. Mai 2016

Der a priori geplante primäre Datenschnitt zur Auswertung des primären Endpunkts PFS datiert vom 30. Mai 2016. Die Ergebnisse basierend auf diesem Datenschnitt sind in den beiden bisherigen Nutzendossiers für Niraparib vom 15.12.2017 und 15.10.2019 in der hier relevanten Indikation ausführlich dargestellt.

Safety Datenschnitt, 15. September 2017

Der nicht a priori geplante Datenschnitt vom 15. September 2017 wurde im Rahmen der Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet von Niraparib in Kanada, der Erhaltungstherapie nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, durchgeführt.

Safety Datenschnitt, 17. Mai 2019

Der nicht a priori geplante Datenschnitt vom 17. Mai 2019 für die EMA im Rahmen der Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet von Niraparib, der Erhaltungstherapie nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, durchgeführt.

Safety Datenschnitt, 17. November 2019

Der nicht a priori geplante Datenschnitt vom 17. November 2019 für ein 90 Tage Update wurde für die FDA im Rahmen der Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet von Niraparib, der Erhaltungstherapie nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, durchgeführt.

Finaler OS Datenschnitt: 01. Oktober 2020

Der a priori geplante finale Datenschnitt zur Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte nach dem Erreichen der a priori definierten Ereignisschwelle für das Gesamtüberleben von mindestens 60% am 01. Oktober 2020. Dies ist der für diese Nutzendossier ausgewählte Datenschnitt, da er den längsten vorliegenden Beobachtungszeitraum für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) umfasst. A priori war nur die Auswertung zum Gesamtüberleben geplant. Für die Erstellung des Nutzendossiers wurden post-hoc alle patientenrelevanten Endpunkte mit diesem Datenschnitt ausgewertet.

Studie NORA

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

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

Der Sponsor der Studie NORA ist Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd.. Daher liegen GSK für diese Studie keine Studiendokumente, wie Studienprotokoll, Analyseplan oder Studienbericht, und damit nur sehr begrenzte Informationen zum Studiendesign und der Studiendurchführung vor. Die Präsentation der Studienergebnisse, die im Rahmen des ESMO 2020 vorgestellt wurden, und der Eintrag auf ClinicalTrials.gov sind die einzigen verfügbaren Quellen für die Studie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der PR-30-5011-C (NOVA) deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Mit 85% war die Mehrzahl der Patientinnen kaukasischer Herkunft. Die Patientinnen wurden in den USA,

Kanada, Europa und Israel rekrutiert. Es befanden sich 13 Studienzentren in Deutschland. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Studie NORA wurde ausschließlich in China durchgeführt. Wie eine Phase-1-Studie mit Niraparib bei chinesischen Patientinnen mit rezidivierendem Karzinom der Ovarien zeigte, hat Niraparib bei chinesischen und kaukasischen Patientinnen vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften (²¹Zhang, et al., 2020). Daher ist die Studie NORA, die die Ergebnisse der PR-30-5011-C (NOVA) eindrucksvoll bestätigt, trotz der unterschiedlichen Ethnizität der Patientinnen geeignet, den Zusatznutzen von Niraparib im deutschen Versorgungskontext zu unterstützen.

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 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PR-30-5011-C (NOVA) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS). Die Patientinnen wurden in beiden Kohorten jeweils mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Niraparib (gBRCAmut: 138 Patientinnen; non-gBRCAmut: 234 Patientinnen) oder Placebo (gBRCAmut: 65 Patientinnen; non-gBRCAmut 116 Patientinnen) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten

Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen) und Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein).

Bei der Studie NORA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Die randomisiert Gruppenzuteilung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Niraparib (177 Patientinnen) und Placebo (88 Patientinnen). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: gBRCA Mutation (Ja vs. Nein), bestes Ansprechen während der letzten Chemotherapie (komplettes vs. partielles Ansprechen) und Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate).

In beiden Studien waren die Patientinnen und die behandelnden Personen verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Unerwünschte Ereignisse				Lebensqualität
		PFS	PFS2	TFST	CFI	EQ-5D VAS*	FOSI*	UEs	SUEs	UEs von besonderem Interesse	Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja*
NORA	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 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 Verlaufsbeobachtungen 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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Das OS von Patientinnen, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up-Datum zensiert.</p> <p>Die Analysen zum OS wurden insbesondere im vorliegenden späten Datenschnitt (01.Oktober 2020) durch zwei Faktoren verzerrt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen im Placeboarm konnten bei bestätigter Krankheitsprogression zu einem PARP-Inhibitor (gleiche Wirkstoffklasse wie Niraparib) wechseln. Um diese Verzerrung zu korrigieren und um den wahren Behandlungseffekt von Niraparib im Vergleich zu Placebo auf das OS zu schätzen, wurde die etablierte Methodik „Inverse Probability of Censoring Weighting“ (IPCW) angewendet. Einzelheiten zur konkreten Anwendung dieser Methodik werden im Folgenden detailliert dargestellt. 2. Bei vielen Placebo-Patientinnen lagen keine Informationen darüber vor, ob und ggf. wann sie zu einem PARP-Inhibitor gewechselt haben. Um die Verzerrung durch die fehlenden Informationen zu korrigieren wurden die fehlenden Werte zur Folgetherapie imputiert. Einzelheiten zu den verwendeten Imputationsmethoden und deren konkrete Umsetzung werden im Folgenden detailliert beschrieben. <p><u>Hauptanalyse (Datenschnitt 01.10.2020):</u></p>

Die Hauptanalyse wurde zum Datenschnitt vom 01. Oktober 2020 durchgeführt. Für die Hauptanalyse wurde die IPCW-Methodik in Kombination mit einer Imputationsmethode angewandt. Einzelheiten zur Durchführung der Analysen finden sich im folgenden Text.

Szenarioanalysen zum Datenschnitt vom 01.10.2020:

Um die Robustheit der Hauptanalyse zu untersuchen wurden weitere Szenarioanalysen durchgeführt:

1. IPCW-Methodik ohne Imputation fehlender Werte (adjustiert) – Szenario A
2. ITT-Analyse (unadjustiert): stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – Szenario B

Hauptanalyse zum Datenschnitt vom 30.05.2016):

1. ITT-Analyse (unadjustiert) – basierend auf dem Datenschnitt vom 30.05.2016: Die Verzerrung der Daten zum Gesamtüberleben aufgrund von Cross-Over und fehlender Werte bezüglich der Folgetherapie nimmt mit einem steigenden Anteil an progredienten Patientinnen im Laufe der Studie zu. Aus diesem Grund wird eine weitere Analyse mit einem früheren Datenschnitt der NOVA-Studie (Datenschnitt des Studienberichts, 30.05.2016, Datenreife 17%) vorgenommen, um das Verzerrungspotenzial zu minimieren. Die Analyse des frühen Datenschnitts erfolgt ohne Imputation fehlender Informationen zur Folgetherapie und mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazards Modelle.

NORA	<p>Das Gesamtüberleben (OS) bezog sich auf die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in der Studie NORA aus einem Vergleich der beiden Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen einer gBRCA Mutation (Ja vs Nein), Ansprechen während der letzten Chemotherapie (komplettes vs. partielles Ansprechen) und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate).</p> <p>Es wurden keine adjustierten OS-Analysen durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der im Vergleich zu NOVA geringen Reife der OS-Daten von 10% (NOVA: 66%) kann von einer geringeren Verzerrung der Analysen zu den OS-Daten ausgegangen werden.</p>
------	---

Zusammenfassend werden folgende Analysen zum Vergleich von Niraparib zu beobachtendem Abwarten durchgeführt:

Tabelle 4-27: Zusammenfassende Analysen zum Gesamtüberleben (OS) - Niraparib vs. beobachtendem Abwarten

Analyse	Beschreibung
Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse Niraparib (NORA + früher NOVA Datenschnitt)
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over und fehlende Daten
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA (keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich)
Sensitivitätsanalyse III: Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt (keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse)
Sensitivitätsanalyse IV Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten

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 Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PR-30-5011-C (NOVA) ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^a
PR-30-5011-C (NOVA) ^b	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch ^b
PR-30-5011-C (NOVA) ^c	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch ^c
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: früher Datenschnitt						
b: später Datenschnitt (adjustierte Analysen)						
c: später Datenschnitt (unadjustierte Analysen nach dem ITT-Prinzip) – höheres Verzerrungspotenzial als bei der adjustierten Analyse des späten Datenschnitts						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für die OS-Analysen der NOVA Studie besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, durch Patientinnen im Placeboarm, die zu einem PARP-Inhibitor (gleiche Wirkstoffklasse wie Niraparib) wechseln (Cross-Over). Zusätzlich sind die Daten durch einen hohen Anteil fehlender Werte zur Nachfolgetherapie verzerrt. Um die Verzerrung durch Cross-Over zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde die IPCW-Methodik verwendet (entspricht im Folgenden den adjustierten Analysen für den Endpunkt OS). Um die Verzerrung durch fehlende Werte zur Folgetherapie zu korrigieren wurden verschiedene Imputationsverfahren angewendet (Szenario A, B). Szenario B beschreibt ein Szenario ohne die Imputation fehlender Informationen zur Folgetherapie. Durch diese beiden Maßnahmen wurde das Verzerrungspotenzial verringert.

Bei der NORA-Studie kann aufgrund der im Vergleich zu PR-30-5011-C (NOVA) geringen Reife der OS-Daten von 10% (PR-30-5011-C (NOVA): 66%) von einer geringeren Verzerrung der Analysen zu den OS-Daten ausgegangen werden.

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.

Ergebnisse Überlebensstatus

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.10.2020 befanden sich noch 92 von 553 randomisierten Patienten in der Studien-Nachbeobachtungsphase bezüglich des Gesamtüberlebens. Die restlichen 461 Patientinnen haben die Studie bereits beendet. Davon war bei 306 Patientinnen als Abbruchgrund "Tod" dokumentiert worden. Bei den verbleibenden 155 Patientinnen wurden weitere Nachforschungen bezüglich des Überlebensstatus nach Studienende angestellt. Auf diesem Wege konnten weitere 59 Todesfälle identifiziert werden, bei 76 (14% der Studienpopulation) liegen keine Angaben zum OS vor. Insgesamt lagen somit 365 Todesfälle bei 553 Patientinnen vor, entsprechend einer Gesamt-Todesrate bzw. einem Reifegrad von 66%. Somit ist der im Studienprotokoll definierte Schwellenwert von 60% erreicht worden. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben lag bei ca. 33 Monaten (981 Tage Niraparib = 32.3 Monate / 1016 Tage Placebo = 33.4 Monate) (¹⁵GSK, 2020, Tabelle 3.33).

Im Vergleich zu den im Dossier vom 15.10.2019 dargestellten Daten zum Gesamtüberleben, (Datenschnitt vom 30.05.2016) basierend auf insgesamt 95 Todesfällen (Reifegrad 17%) und mit einer medianen Beobachtungsdauer von 15 Monaten, sind die Daten des neuen Datenschnitts somit reifer. Mit dem im späteren Datenschnitt relevanter gewordenen Cross-Over von Patientinnen und den fehlenden Werten zu Folgetherapien liegen jedoch Faktoren vor, die zu einer hohen Verzerrung dieser Daten führen. Um das Gesamtüberleben weniger verzerrt darzustellen, müssen diese Faktoren bei der Analyse entsprechend berücksichtigt werden. Auf die verzerrenden Faktoren und die entsprechenden Maßnahmen zur Adjustierung wird im Folgenden näher eingegangen.

Wechsel auf eine andere Therapie nach der Randomisierung

Gemäß dem Studienprotokoll konnten die Patientinnen nach einer Progression eine andere als die randomisierte Therapie als Folgetherapie erhalten.

Die Entscheidung zur Art der Folgetherapie lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Seitens des Studienprotokolls war lediglich der Wechsel von Placebo zu Niraparib ausgeschlossen. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine weiteren Vorgaben.

Durch das Cross-Over von Placebo zu einem PARP-Inhibitor ist der Effekt von Niraparib auf das OS in der NOVA-Studie stark verzerrt, wenn man der Analysestrategie „intention-to-treat“ folgt und die Patientinnen in den Behandlungsarmen auswertet, zu denen sie randomisiert wurden. Durch diese Auswertung werden positive OS-Effekte nach Cross-Over von Placebo zu PARP-Inhibitor fälschlicherweise der Placebo-Gruppe zugeschrieben – es kommt somit zu einer Verzerrung zugunsten von Placebo beziehungsweise einer Unterschätzung des Effekts von Niraparib im Vergleich zu Placebo.

Aus diesem Grund wurde die etablierte IPCW-Methodik zur Adjustierung des Cross-Over Effekts wie folgt angewandt:

IPCW

Mithilfe der Methode „Inverse Probability of Censoring Weighting“ (IPCW) wurde eine Adjustierung bezüglich der Patientinnen vorgenommen, die von Placebo zu einem PARP-Inhibitor umgestellt wurden (²²Robins, et al., 2000)). Bei der IPCW-Methode werden Placebo-Patientinnen zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels (zu einem PARP-Inhibitor) zensiert. Placebo-Patientinnen werden bezüglich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapiewechsel gewichtet. Dabei erhalten Patientinnen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel (also einer guten Prognose) ein hohes Gewicht; während Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel (also einer schlechten Prognose) ein niedriges Gewicht erhalten. Die durch die informative Zensierung hervorgerufene Verzerrung wird durch diese Gewichtung korrigiert. Diese Methode gibt somit nicht zensierten Patientinnen mit einer schlechten Prognose größere Gewichte als nicht zensierten Patientinnen mit einer guten Prognose. Im Interventionsarm bekommen die Patientinnen das Gewicht 1, gehen also mit ihren beobachteten Daten ein.

Die IPCW-Methodik wurde gewählt, weil sie auf einem allgemeinen Ansatz basiert, der mit Verzerrungen aufgrund selektiver Zensierung umgehen kann, in unserem Fall aufgrund von Cross-Over. Der IPCW-Ansatz gewichtet den Einfluss von den Patienten, die nicht ins Cross-Over gegangen sind, obwohl sie ansonsten denen ähnlich sind, die ein Crossover vorgenommen haben. Daher stützt sie sich nur auf Patienten mit vollständigen Datensätzen innerhalb des Placeboarms und kann daher fehlende Werte und die OS-Daten effektiver behandeln (²³Seaman, et al., 2013; & ²⁴Ishak, et al., 2014). Andere Methoden wie RPSFT würden die Informationen von beiden Behandlungsarmen für die Vorhersage verwenden. Dieses Vorgehen würde aufgrund der in der NOVA vorliegenden Situation bzgl. der fehlenden Werte zu weniger zuverlässigen Ergebnissen führen.

In einem ersten Schritt des IPCW-Modells wird dazu die Wahrscheinlichkeit für ein Cross-Over mittels einer logistischen Regression – getrennt für die die beiden Strata BRCAmut und non-BRCAmut geschätzt. Dazu wurden folgende 4 Baseline-Parameter herangezogen:

- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate),
- bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen)
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein).
- ECOG (0 vs. 1)

Diese Parameter wurden aufgrund klinischer Erwägungen ausgewählt - bei den ersten 3 Baseline-Parametern handelt es sich zudem um die für die stratifizierte Randomisierung herangezogenen Stratifikationsparameter.

Auf Basis dieser logistischen Regression wurden dann die Gewichtungen für die Placebo-Patientinnen getrennt für die beiden Strata BRCAmut und non-BRCAmut bestimmt. Die

finalen “stabilized weights” wurden mithilfe einer weiteren logistischen Regression bestimmt, bei der zusätzlich zu den o.g. Baseline-Parametern noch folgende zeitabhängige Parameter aufgenommen wurden: Auftreten einer Progression, ein zeitabhängiger Intercept zur Beobachtungswoche, sowie ein quadratischer Term zum Beobachtungswochen-Intercept.

Die IPCW Adjustierung wurde wie in (²⁵Hernán, et al., 2000) beschrieben implementiert. Die follow-up Überlebensdaten wurden zunächst in wöchentliche Intervalle partitioniert mit einem Flag bezüglich des Auftretens der Ereignisse Tod, Progression, Cross-Over zu PARP-Inhibitor in einem spezifischen Monat. Sobald eine Progression oder ein Crossover zu einem PARP-Inhibitor auftrat, wurden die folgenden Wochen mit dem Flag “Cross-Over” oder “Progression” bis zum Ende der OS-Beobachtung versehen.

Folgetherapien im Placebo-Arm - Ergebnisse

Vor dem Hintergrund des kurz nach Studienstart einsetzenden Paradigmenwechsel in der Therapie des Ovarialkarzinoms durch die im Dezember 2014 erfolgte Zulassung von Olaparib auf Basis der Studie 19 sowie den ersten Datenschnitten der Studien NOVA und SOLO2 im Jahr 2016 und der damit verbundene Leitlinienempfehlung und BRCA-Mutationsstatus unabhängigen Zulassung von Zejula (¹³Mirza, et al., 2016;²⁶Ledermann, et al., 2013;²⁷AZ, 2020;²⁸AZ, 2020;²⁹Pujade-Lauraine, et al., 2017;³⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016) waren ab 2015 zunehmend Studienabbrüche bei PR-30-5011-C (NOVA) zu beobachten. Durch die Bestätigung des Wirkprinzips der PARP-Inhibitoren im Rahmen der Olaparib-Studien ergab sich aufgrund des NOVA-Studiendesigns ein Dilemma: so war nach Vorgabe des Studienprotokolls eine Entblindung nach Progression zur Abklärung der Folgetherapie lediglich durch einen Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientin möglich. Folglich entzogen Patientinnen ihre Einwilligungserklärung, um vor allem im Falle der Randomisierung in den Placebo-Arm, die Möglichkeit einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu erhalten.

Deshalb erscheint es wenig überraschend, dass in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) ab 2015 ein starkes Cross-Over vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu beobachten war. Um den Behandlungseffekt von Niraparib im Vergleich zu Placebo adäquat und möglichst unverzerrt bestimmen zu können, muss wegen dieses Cross-Overs kontrolliert adjustiert werden. Von den 181 zu Placebo randomisierten Patientinnen wurde bei 45 Patientinnen (25%) eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor dokumentiert, bei 85 Patientinnen kam es zu keiner Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor. Bei den restlichen 51 Patientinnen war nicht bekannt, ob sie einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.

Die 181 zu Placebo randomisierten Patientinnen teilten sich somit auf folgende 3 Gruppen bezüglich der Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren auf:

Tabelle 4-29: Verteilung der 181 Placebo-Patientinnen bezüglich Folgetherapie mit PARP-Inhibitor

	N (%)
Therapiewechsel zu PARP-Inhibitor	45 (24.9)
Fehlende Informationen zum Therapiewechsel auf PARP- Inhibitor	51 (28.2)
Kein Therapiewechsel zu PARP-Inhibitor	85 (47.0)
Gesamt	181 (100%)

Fehlende Informationen zur Folgetherapie nach Progress

Der Rückzug der Einverständniserklärung machte die Nachverfolgung von Patientinnen so gut wie unmöglich. Trotz großer Bemühungen entsprechende Information nach zu erheben, fehlen für 28% (n=51) der zu Placebo randomisierten Studienteilnehmerinnen Informationen zur Folgetherapie. Die fehlenden Informationen zur Therapie nach Progress können einen stark verzerrenden Einfluss auf die Analysen zum Gesamtüberleben haben. Hinzu kommt, dass auf Grundlage der vorliegenden Daten und der Leitlinienempfehlung (³⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016) davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patientinnen ohne Informationen zur Folgetherapie im Placebo-Arm der Studie einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.

Um die Verzerrung durch die fehlenden Informationen zu korrigieren wurden die fehlenden Werte zur Folgetherapie in der Hauptanalyse imputiert. Dazu wurden die Beobachtungen der Kohorte der 45 Patientinnen mit vorliegenden Daten zum Wechsel auf einen PARP-Inhibitor (K45) mit den Daten der Kohorte aus 51 Patientinnen ohne Daten zum Wechsel auf einen PARP-Inhibitor (K51), getrennt für die beiden Strata „gBRCAmut“ und „non-gBRCAmut“, gematcht.

Die Absicht war, einen Match / eine Übereinstimmung bezüglich des Parameters „Zeit bis zur letzten Beobachtung zur Messung der Progression“ herzustellen. Im Falle einer Progression entspricht dieser Parameter der Zeit bis zur Progression, im Fall von zensierten Beobachtungen (wenn somit keine Progression beobachtet wurde) wurde die Zeit bis zur letzten Beobachtung herangezogen. Für das Matching sollten diese in beiden Kohorten beobachteten Parameter innerhalb eines Monats liegen, d. h. zu einer K51-Patientin mit einem Wert von z.B. 53 wurde eine passende Patientin aus K45 herangezogen, deren Wert möglichst nah an 53 und im 1-Monatsintervall von 38 bis 68 lag. Dieses Matching wurde mit Ersetzen durchgeführt, d.h. mehr als eine Patientin aus K45 konnte für eine Match mit einer Patientin aus K51 herangezogen werden. Im gBRCAmut-Stratum wurden 20 Patientinnen aus K51 mit 12 Patientinnen aus K45 gematcht, während im non-gBRCAmut-Stratum 31 Patientinnen aus K51 mit 10 Patientinnen aus K45 gematcht. Insgesamt wurden somit 22 Patientinnen aus K45 für das Matching herangezogen. Für die K51-Patientinnen wurde dann die Zeit zum Wechsel auf einen PARP-Inhibitor wie folgt imputiert: Ausgehend von der „Zeit bis zur letzten Beobachtung zur Messung der Progression“ beim gematchten K45 Patienten wird die dort beobachtete Zeit bis zum Wechsel auf den PARP-Inhibitor bestimmt. Liegt diese z. B. 5 Tage nach der Progression,

so wird beim entsprechenden K51 Patienten ebenfalls das Datum des Cross-Over zum PARP-Inhibitor auf 5 Tage nach Progression gesetzt. Für die anderen relevanten Parameter (Zeit bis zur Progression, Überlebenszeit) wurden die beobachteten Daten der K51 herangezogen. Bei insgesamt 20 der K51-Patientinnen (14 aus dem non-gBRCAmut-Stratum, 6 aus dem gBRCAmut-Stratum) kam es dabei zu der Konstellation, dass das imputierte Datum des Cross-Over nach dem beobachteten letzten OS-Datum lag.

Bei der Hauptanalyse wurde dann davon ausgegangen, dass bei den 51 Patientinnen mit fehlenden Werten zur Folgetherapie die gleiche Verteilung bezüglich der Folgetherapien (PARP-Inhibitor vs. Kein PARP-Inhibitor) vorlag, wie bei den Patientinnen, bei denen diese Informationen vorlagen. Da von 130 Patientinnen mit vorliegenden Informationen zur Folgetherapie 45 Patientinnen (35%) einen PARP-Inhibitor erhalten haben, somit davon ausgegangen, dass auch 35% der 51 Patientinnen (n=18) einen PARP-Inhibitor erhalten haben. Gemäß der stratifizierten Analyse teilen sich diese 18 Patientinnen wie folgt auf die beiden Strata auf: 13 (gBRCAmut) bzw. 5 (non-gBRCAmut).

In einer Szenarioanalyse wurde auf eine Imputation von fehlenden Werten verzichtet (Szenario A). In diesem Szenario wurden somit nur die 45 Patientinnen berücksichtigt, von denen ein Treatment-Switch zum PARP-Inhibitor bekannt war.

Zusätzlich wurde die klassische ITT-Analyse als weitere Szenarioanalyse durchgeführt (Szenario B), bei der alle Patientinnen gemäß der randomisierten Behandlungsgruppe ausgewertet werden. Da bei dieser Analyse auch Patientinnen, die nach Randomisierung zu Placebo anschließend einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben, für die Placebo-Gruppe ausgewertet werden, kann dabei von einer hochgradigen Verzerrung zugunsten der Placebo-Behandlung ausgegangen werden. Durch die ITT-Analyse wird der tatsächliche Behandlungseffekt (von Niraparib zu Placebo) deutlich unterschätzt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Hauptanalyse für das Gesamtüberleben (IPCW + Imputation), PR-30-5011-C (NOVA), Datenschnitt 01.10.2020

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
ITT-Population (gepoolte Analyse)		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	245 (65.9)	120 (66.3)
Adjustierte Analyse (IPCW + Imputation)		
HR ^a	0.8278	
[95% KI]	(0.6492, 1.0557)	
p-Wert	0.1277	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	35.7	32.2
[95% KI] ^c	(32.5, 41.0)	(28.1, 41.7)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	85 (61.6)	42 (64.6)
Adjustierte Analyse (IPCW + Imputation)		
HR ^a	0.6597	
[95% KI]	(0.4384, 0.9927)	
p-Wert	0.0460	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	43.8	34.1
[95% KI] ^c	(36.4, 56.2)	(27.6, 53.0)
Non-gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	160 (68.4)	78 (67.2)
Adjustierte Analyse (IPCW + Imputation)		
HR ^a	0.9690	
[95% KI]	(0.7433, 1.2632)	
p-Wert	0.8160	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	31.3	35.9
[95% KI] ^c	(28.3, 37.5)	(27.6, 41.7)
Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen.		
a: Basierend auf IPCW mit Imputation; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
Quelle: (¹⁵ GSK, 2020, Tabellen 2.1.1, 2.1.4; ³¹ Pharmerit, 2021, Tabelle 1)		

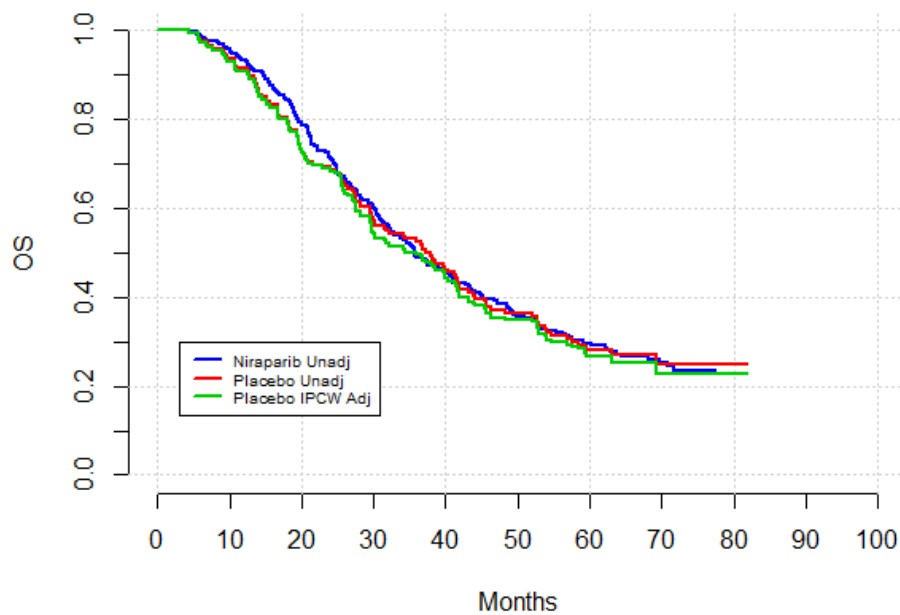


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – ITT-Population (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020

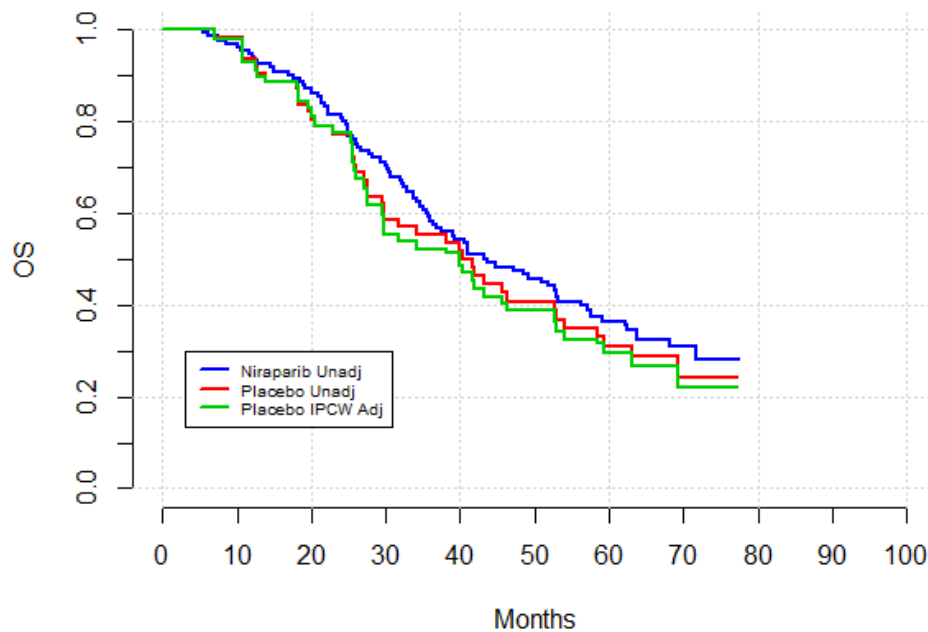


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – gBRCAmut (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020

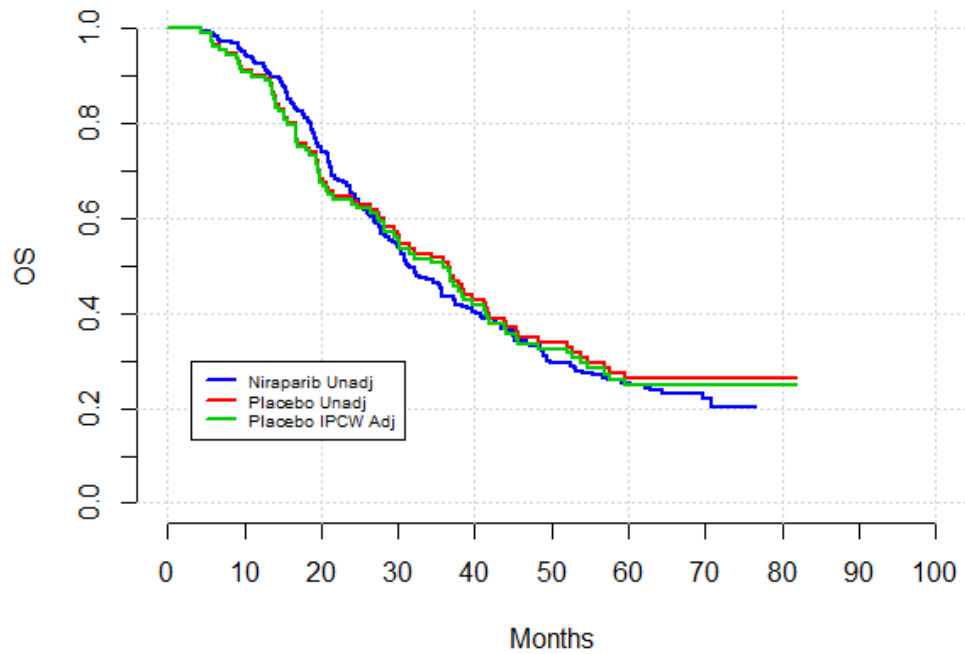


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – non-gBRCAmut (NOVA) (Hauptanalyse), Datenschnitt 01.10.2020

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Szenarioanalysen für das Gesamtüberleben (Scenario A: IPCW ohne Imputation), PR-30-5011-C (NOVA), Datenschnitt 01.10.2020

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
ITT-Population (gepoolte Analyse)		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	245 (65.9)	120 (66.3)
Adjustierte Analyse (IPCW ohne Imputation)		
HR ^a	0.8692	
[95% KI]	(0.6984, 1.0817)	
p-Wert	0.2090	
gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	85 (61.6)	42 (64.6)
Adjustierte Analyse (IPCW ohne Imputation)		
HR ^a	0.7167	
[95% KI]	(0.4948, 1.0380)	
p-Wert	0.0780	
Non-gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	160 (68.4)	78 (67.2)
Adjustierte Analyse (IPCW ohne Imputation)		
HR ^a	0.9799	
[95% KI]	(0.7510, 1.2787)	
p-Wert	0.8812	
Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen.		
a: Basierend auf IPCW ohne Imputation; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
Quelle: ⁽⁸¹⁾ Pharmerit, 2021, Tabelle 1) ⁽⁴⁹⁾ GSK, 2020, Tabellen 2.1.1, 2.1.4)		

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Szenarioanalysen für das Gesamtüberleben (Scenario B), Datenschnitt 01.10.2020

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
ITT-Population (gepoolte Analyse)		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	245 (65.9)	120 (66.3)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	1.01	
[95% KI]	(0.812, 1.266)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.9028	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	35.6	37.1
[95% KI] ^c	(32.2, 40.6)	(29.9, 41.8)
gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	85 (61.6)	42 (64.6)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.93	
[95% KI]	(0.633, 1.355)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.6907	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	43.6	41.6
[95% KI] ^c	(35.8, 53.0)	(29.3, 52.9)
Non-gBRCAmut		
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	160 (68.4)	78 (67.2)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	1.10	
[95% KI]	(0.831, 1.459)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.5016	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	31.1	36.5
[95% KI] ^c	(27.8, 37.3)	(27.9, 41.6)
Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen.		
a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie		
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.1.1, 2.1.4)		

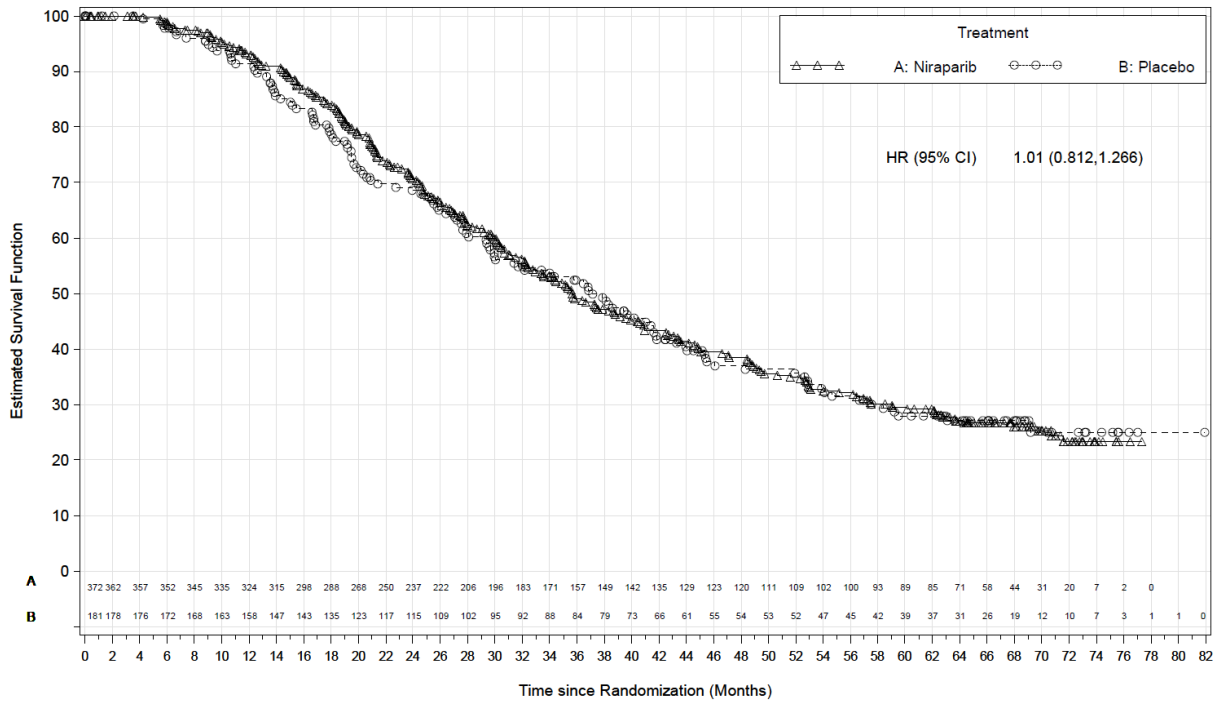


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA) (Scenario B)

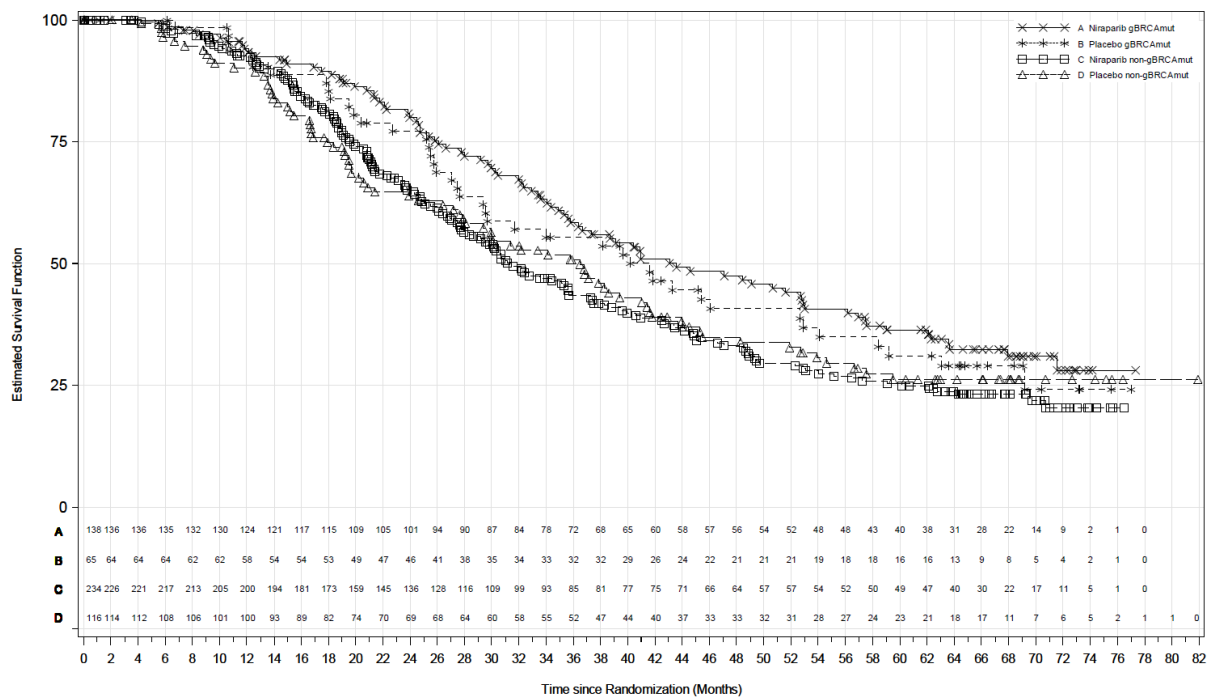


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – BRCA Status (NOVA) (Scenario B), Datenschnitt 01.10.2020

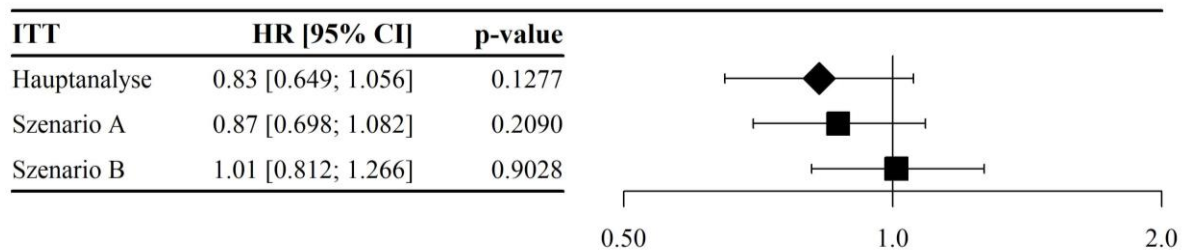


Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in unterschiedlichen Szenarien (NOVA, ITT), Datenschnitt 01.10.2020

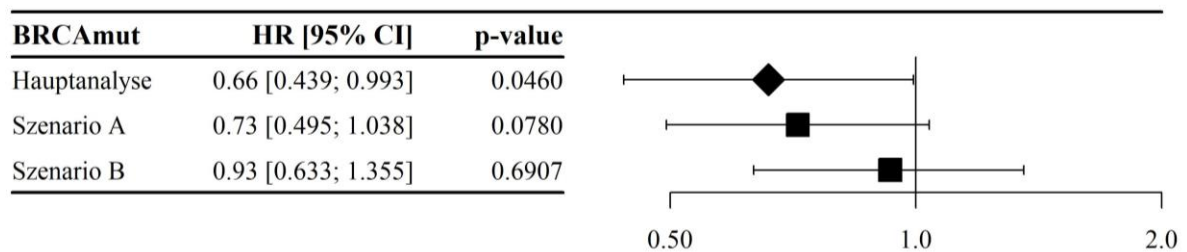


Abbildung 4-10: Forest-Plot für den adjustierten Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA, BRCAmut), Datenschnitt 01.10.2020

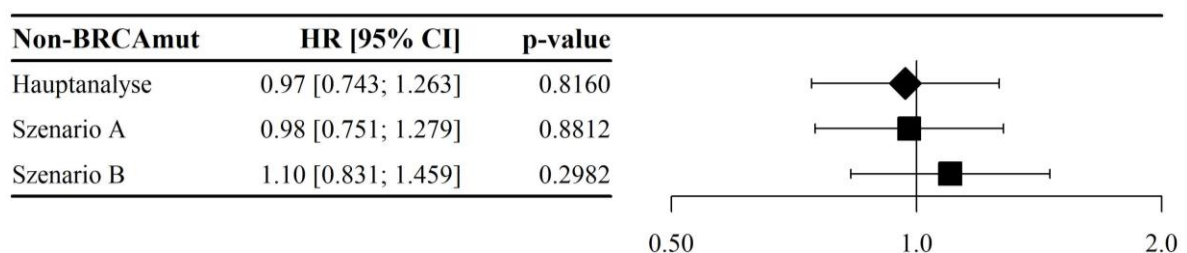


Abbildung 4-11: Forest-Plot für den adjustierten Endpunkt Gesamtüberleben (NOVA, Non-BRCAmut), Datenschnitt 01.10.2020

Die Verzerrung der Daten zum Gesamtüberleben wurde erst mit zunehmendem Anteil an progredienten Patientinnen mit Cross-Over zu einer PARP-Inhibitor-basierten Folgetherapie und folglich erst mit zunehmender Datenreife relevant. Aus diesem Grund wird im Folgenden das Ergebnis der unadjustierten ITT-Analyse mit einem früheren Datenschnitt der NOVA-Studie (Datenschnitt des Studienberichts, 30.05.2016, Datenreife 17%) vorgenommen, um das Verzerrungspotenzial zu minimieren (Hauptanalyse Datenschnitt 30.05.2016).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Gesamtüberleben, nicht adjustiert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA), ITT, Datenschnitt 30.05.2016) – Hauptanalyse Datenschnitt 30.05.2016

Endpunktoptimalisierung	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
NOVA ITT (Datenschnitt 30.05.2016) – unadjustiert	HR: 0.73 (0.480, 1.125)	0.1545
NOVA ITT gBRCAmut (Datenschnitt 30.05.2016) – unadjustiert	HR: 0.91 (0.360, 2.282)	0.8346
NOVA ITT non-gBRCAmut (Datenschnitt 30.05.2016) – unadjustiert	HR: 0.74 (0.452, 1.200)	0.2181

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	16 (9.0)	10 (11.4)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR	0.64	
[95% KI]	(0.29, 1.42)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.267	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	NE	NE
[95% KI]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen. NE=Nicht erreicht; NBB=Nicht berechenbar a: Stratifiziert nach Vorliegen einer gBRCA Mutation (Ja vs Nein), Ansprechen während der letzten Chemotherapie (komplettes vs. partielles Ansprechen) und der Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥2 Monate).		
Quelle: (Wu, et al., 2020, Seite 11)		

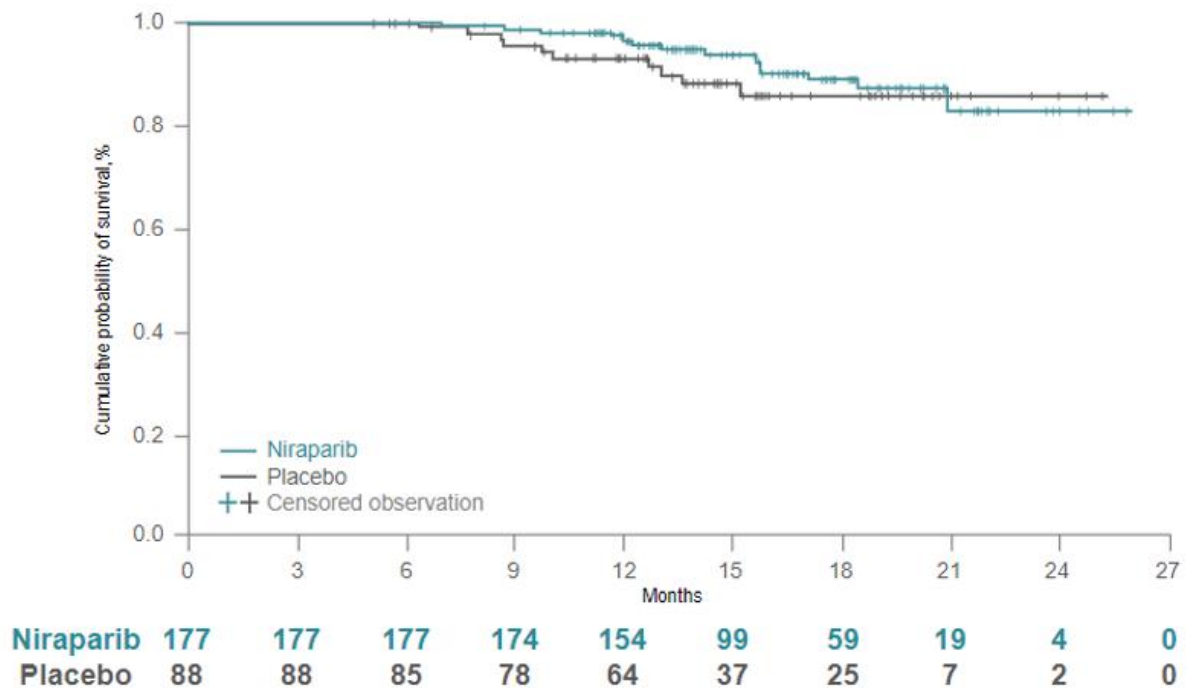


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (NORA)

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.

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.1 dargestellt.

Hier die zentralen Ergebnisse:

Tabelle 4-35: Zusammenfassende Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus NOVA und NORA*

	Beschreibung	HR	95%-KI
Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse Niraparib (NORA + früher NOVA Datenschnitt)	0.71	0.636 – 0.789
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over und fehlende Daten	0.83	0.649 - 1.056
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA (keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich)	0.64	0.29 - 1.42
Sensitivitätsanalyse III Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt (keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse)	1.01	0.812 - 1.266
Sensitivitätsanalyse IV Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten	0.66	0.438 - 0.993

*Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$) sind fett markiert

Insgesamt weisen diese Analysen darauf hin, dass Niraparib einen Überlebensvorteil gegenüber beobachtendem Abwarten besitzt. Aufgrund des Confoundings des späten NOVA-Datenschnitts ist diese Aussage jedoch noch mit Unsicherheit behaftet und sollte weiter validiert werden.

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.

4.3.1.3.1.2 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 4-36: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Die Progression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (v.1.1) und der klinischen Kriterien bewertet, wobei für die primäre Auswertung des PFS eine verblindete zentrale Überprüfung durch 2 unabhängige Radiologen und einen Schiedsrichter, falls erforderlich, sowie eine verblindete zentrale klinische Überprüfung erfolgte.</p> <p>Für die post-hoc durchgeführte Analyse des PFS mit dem in diesem Dossier betrachteten finalen Datenschnitt liegt nur das PFS auf Basis der Einschätzung durch den Prüfarzt vor.</p> <p>Die Analyse des progressionsfreien Überlebens bestand aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Darüber hinaus wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Schätzung der Behandlungs-HR und des 95%-Konfidenzintervalls (CI) verwendet. Die PFS wird ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.</p>
NORA	<p>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS) wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde durch einen unabhängigen, verblindeten zentralen Review (BICR) gemäß dem Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 bewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-37: 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse, n (%)	306 (82.3)	162 (89.5)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.44	
[95% KI]	(0.356, 0.535)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)	11.0	5.4
[95% KI] ^c	(9.1, 11.9)	(3.9, 5.6)
Unter „Ereignis“ ist die Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen. a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.2.1)		

Die Analyse des PFS zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.44 (95% KI [0.356, 0.535]), der p-Wert bei $p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens um 56%.

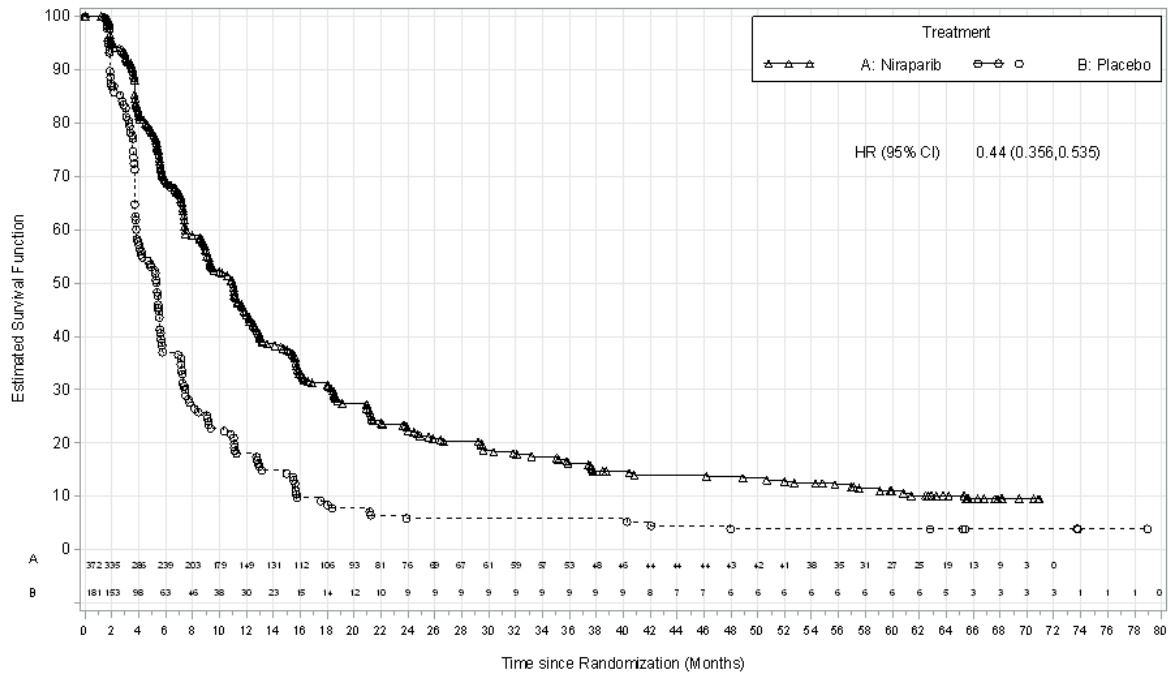


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (NOVA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. 82.3% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 89.5% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 11.0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5.4 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5.6 Monate.

Für die primäre Auswertung des progressionsfreien Überlebens, zum Datenschnitt 30. Mai 2016, waren zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS a priori geplant worden. Diese Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung von Niraparib vom 15.10.2019 dargestellt. Sie zeigten zur primären Auswertung konsistente Ergebnisse und konnten damit die Robustheit des festgestellten positiven Effektes von Niraparib auf den Endpunkt PFS belegen. Für den in diesem Nutzendossier betrachteten Datenschnitt vom 01.10.2020 waren keine weiteren Auswertungen für PFS geplant und damit auch keine Sensitivitätsanalysen geplant. Auf die Wiederholung der Sensitivitätsanalysen wurde deshalb für diese Nutzenbewertung verzichtet.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Anzahl Ereignisse n (%)	80 (45.2)*	66 (75.0)*
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.32	
[95% KI]	(0.23, 0.45)	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)	18.3	5.4
[95% KI]	(10.9, NBB)	(3.7, 5.7)
Unter „Ereignis“ ist die Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen. * Eigene Berechnung; NBB=Nicht berechenbar a: Stratifiziert nach gBRCA Mutation (ja; nein), Ansprechen während der letzten Chemotherapie (CR; PR) Zeit bis zur Krankheitsprogression der nach der vorletzten Platin-basierten Therapie (6–12 Monate; ≥12 Monate) b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
Quelle: (Wu, et al., 2020, Seite 7, 8)		

Die Analyse des PFS zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.32 (95% KI [0.23, 0.45]), der p-Wert bei $p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens um 68%.

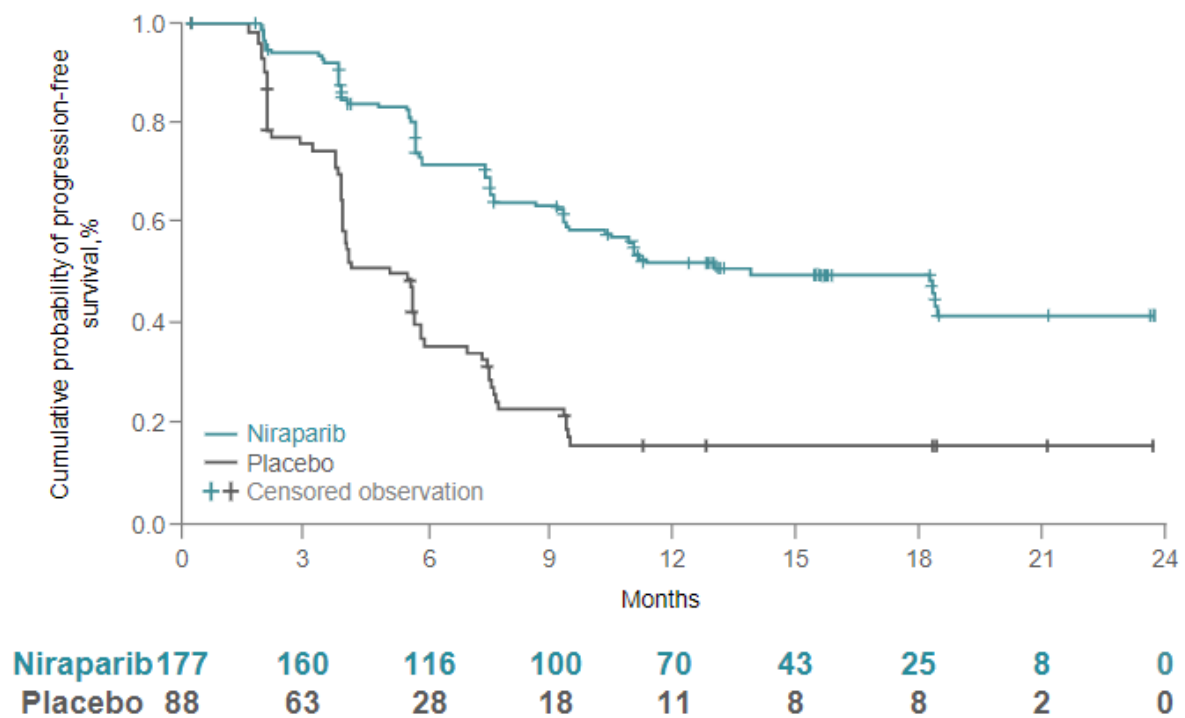


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (NORA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. 45,2% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 75,0% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt mit Niraparib 18,3 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,4 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 12,9 Monate.

Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS in der PR-30-5011-C (NOVA) 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) 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“). 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 4-40: Patientinnen mit Progression in der PR-30-5011-C (NOVA) Studie

PR-30-5011-C (NOVA)	ITT-Population		
	Niraparib	Placebo	Gesamt
N	372	181	553
Anzahl Patientinnen mit Progression, n (%)	306 (82.3)	162 (89.5)	468 (84.6)

Die untersuchte Teilpopulation umfasst somit ca. 85% der Gesamtpopulationen der PR-30-5011-C (NOVA) Studie.

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

Tabelle 4-41: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PR-30-5011-C (NOVA) Studie

PR-30-5011-C (NOVA) Zeitpunkt		Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität (FOSI, EQ-5D VAS)
Bis zur Progression	Alle 8 Wochen – bis Woche 48	X
	Danach alle 12 Wochen, so lange die Patientin Studienmedikation erhält	
Nach der Progression	Ende der Behandlung	X
	Woche 8	X

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression)

Studie		Veränderung des FOSI nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)	
PR-30-5011-C (NOVA)		Ende der Behandlung	Follow-Up in Woche 8
Behandlungsarm			
Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)			
Niraparib, n		230	199
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	25.0 (4.55)	25.3 (4.49)
Wert nach Progression	Mittelwert (SD)	23.3 (5.40)	23.3 (5.17)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-1.7 (3.75)	-2.0 (4.16)
Placebo, n		116	105
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	24.5 (4.12)	24.6 (4.24)
Wert nach Progression	Mittelwert (SD)	23.3 (4.58)	23.3 (5.02)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-1.2 (3.87)	-1.4 (4.03)
Gesamt, n		346	304
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	24.8 (4.41)	25.1 (4.41)
Wert nach Progression	Mittelwert (SD)	23.3 (5.13)	23.3 (5.11)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-1.5 (3.79)	-1.8 (4.12)
	p-Wert [1]	<0.0001	<0.0001
	Delta2 (95% KI) [2]	0.32 (0.23, 0.41)	0.37 (0.27, 0.47)
	Delta3 (95% KI) [2]	0.35 (0.25, 0.44)	0.40 (0.29, 0.51)
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 (³² Bonett, 2015)			
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.6)			

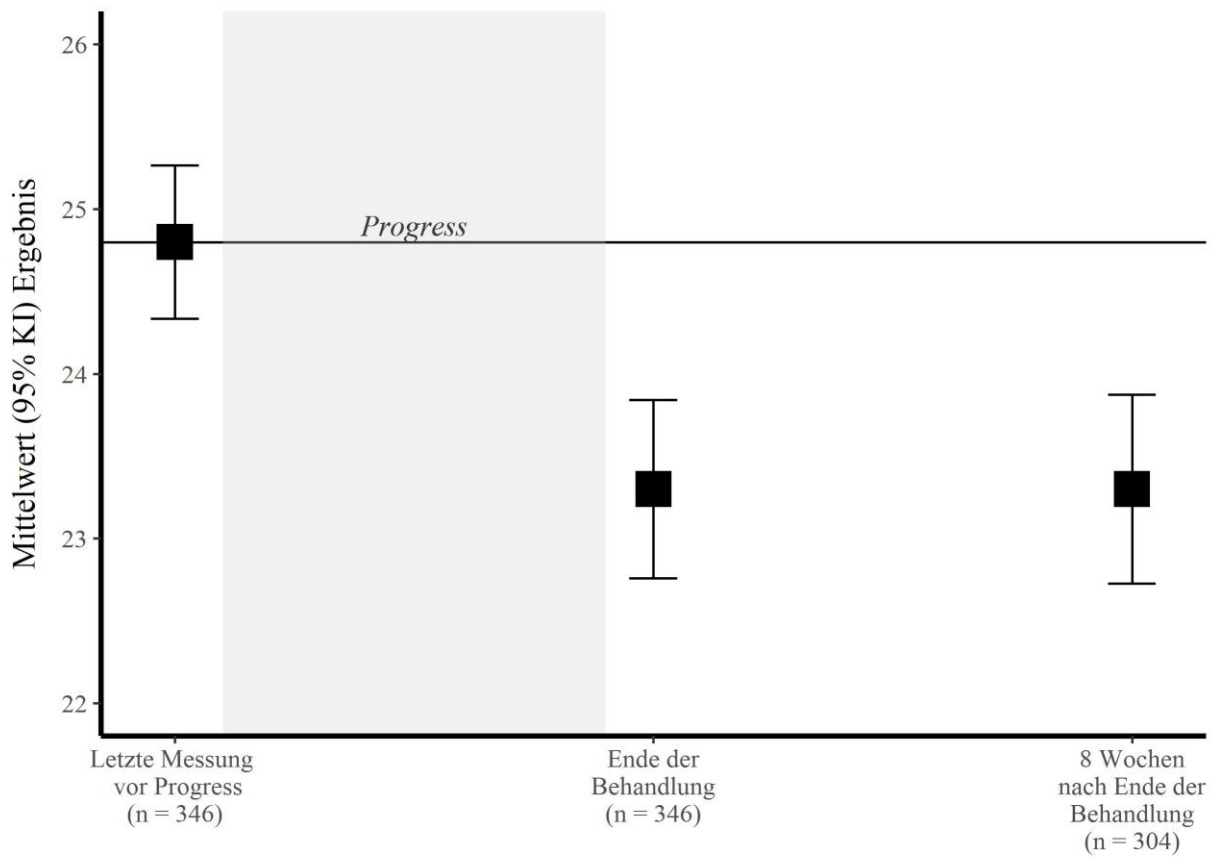


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression)

Studie		Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression)	
PR-30-5011-C (NOVA)		Ende der Behandlung	Follow-Up in Woche 8
Behandlungsarm			
Vergleich zum letzten Wert vor Progression (alle für den Vergleich verfügbaren Werte)			
Niraparib, n		230	199
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	76.5 (18.28)	77.5 (17.63)
Wert nach Progression	Mittelwert (SD)	70.4 (21.65)	70.8 (20.96)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-6.1 (15.34)	-6.7 (18.03)
Placebo, n		115	103
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	75.3 (17.14)	76.1 (17.38)
Wert nach Progression,	Mittelwert (SD)	69.2 (20.15)	69.8 (17.41)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-6.1 (17.62)	-6.3 (13.65)
Gesamt, n		345	302
Letzter Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	76.1 (17.89)	77.0 (17.53)
Wert nach Progression	Mittelwert (SD)	70.0 (21.14)	70.5 (19.80)
Veränderung zum letzten Wert vor Progression	Mittelwert (SD)	-6.1 (16.11)	-6.6 (16.64)
	p-Wert [1]	<0.0001	<0.0001
	Delta2 (95% KI) [2]	0.31 (0.22, 0.40)	0.35 (0.25, 0.45)
	Delta3 (95% KI) [2]	0.34 (0.24, 0.44)	0.37 (0.26, 0.48)
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 (48Bonett, 2015, Tabelle 2.8.5)			
Quelle: (49GSK, 2020, Tabelle 2.8.5)			

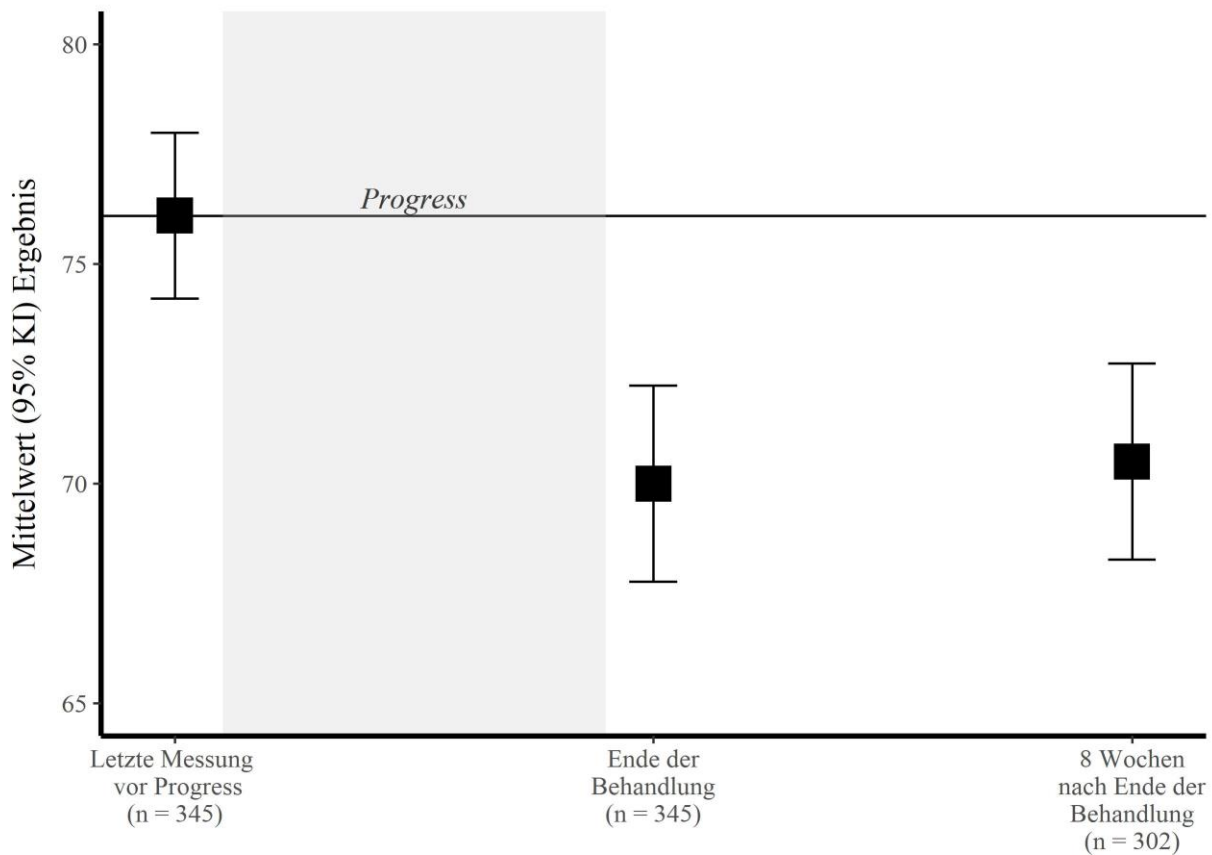


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS nach Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PR-30-5011-C (NOVA) ITT, Patientinnen mit Progression, Gesamt)

Bei den 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 8 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.

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.2 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Sie ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebstherapie, welche auf die Studienbehandlung nachfolgt, oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS).</p> <p>Falls keine Krankheitsprogression festgestellt werden konnte, wurde das Startdatum der Zweitlinien-Folgetherapie (die Zweitlinien-Behandlung seit Behandlungsende mit Niraparib oder Placebo) als Surrogat für das Datum der Krankheitsprogression verwendet. Falls das Datum der Krankheitsprogression, des Todes und des Beginns der Zweitlinien-Folgetherapie unbekannt war, wurde PFS2 zum Abschlussdatum der Erstlinien-Folgetherapie zensiert. Falls dieses Datum ebenfalls unbekannt war, wurde PFS2 zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PR-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund des

Confounding des späten NOVA-Datenschnitts mit viel Unsicherheit verbunden, für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ ist daher mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	289 (77.7)	152 (84.0)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.77	
[95% KI]	(0.628, 0.939)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.0100	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)	22.2	20.4
[95% KI] ^c	(20.1, 25.7)	(15.0, 23.3)
Unter „Ereignis“ ist die zweite Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen. a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.3.1)		

Die Analyse des PFS2 zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS2 unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR der stratifizierten Analyse liegt bei 0.77 (95% KI [0.628, 0.939]), der p-Wert bei p=0.0100. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens nach der nächsten Antikrebstherapie um 23%.

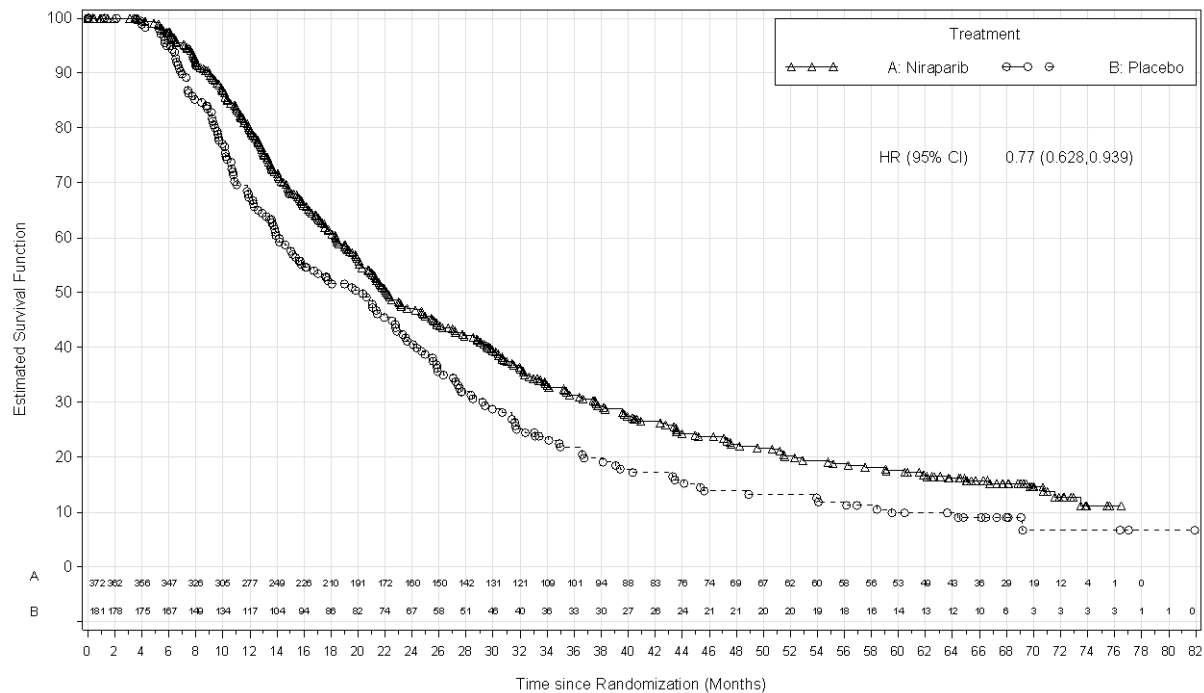


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 (NOVA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven verlaufen für die Behandlungsgruppen separiert voneinander. 77.7% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 84.0% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS2 beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 22.2 Monate, in der Vergleichsgruppe 20.4 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS2 um 1.8 Monate.

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

Da für diesen Endpunkt nur eine Studie 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.

4.3.1.3.1.4 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 (TFST)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen dem Randomisierungsdatum und der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die TFST von Patientinnen, die keine nachfolgende Antikrebstherapie erhielten, wurde auf den Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS).</p>
NORA	Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) bezog sich auf die Zeit zwischen dem Randomisierungsdatum und der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie.

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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden

sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund des Confounding des späten NOVA-Datenschnitts mit viel Unsicherheit verbunden, für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ ist daher mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Studie NORA

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „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 (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	306 (82.3)	161 (89.0)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.59	
[95% KI]	(0.489, 0.724)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	14.3	7.9
[95% KI] ^c	(12.6, 16.6)	(6.6, 9.1)
Unter „Ereignis“ ist der Beginn der ersten Folgetherapie zu verstehen a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib d: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.4.1)		

Die Analyse der TFST zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.59 (95% KI [0.489, 0.724]), der p-Wert bei

$p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos, die erste Folgetherapie beginnen zu müssen, um 41%.

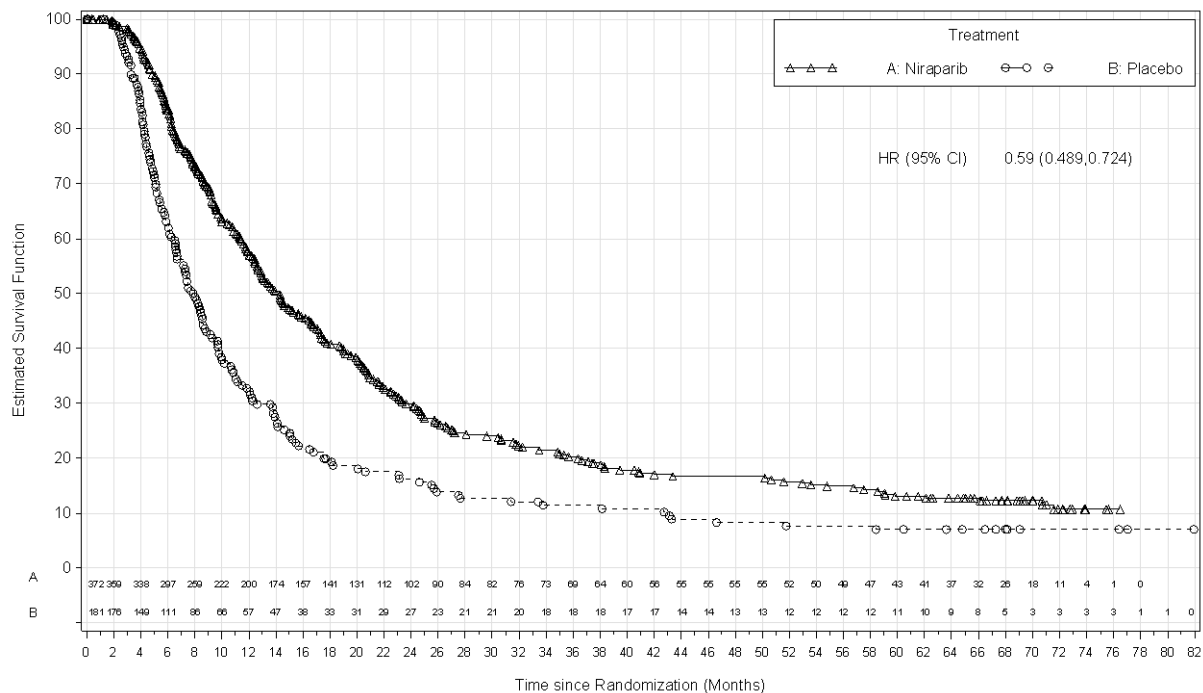


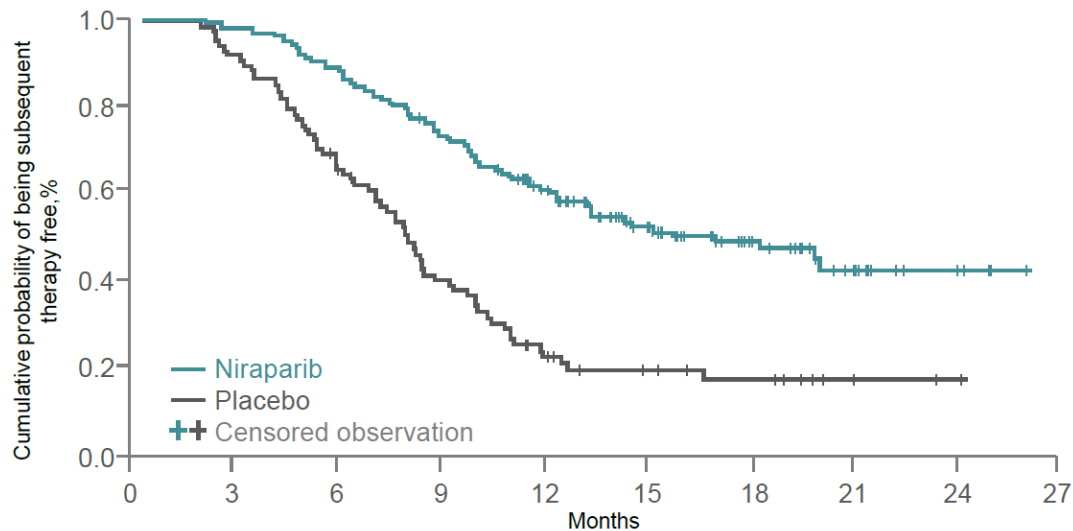
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (NOVA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven verlaufen für die Behandlungsgruppen separiert voneinander. 82.3% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 89.0% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Die mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane TFST beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 14.3 Monate, in der Vergleichsgruppe 7.9 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des TFST um 6.4 Monate.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.35	
[95% KI]	(0.25, 0.50)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	16.7	7.7
[95% KI] ^c	(12.7, NBB)	(6.6, 9.0)
<p>a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie</p> <p>b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib</p> <p>c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation</p> <p>NBB=Nicht berechenbar</p>		
Quelle: (Wu, et al., 2020, Seite 10)		

Die Analyse der TFST zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.35 (95% KI [0.25, 0.50]), der p-Wert bei $p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos, die erste Folgetherapie beginnen zu müssen, um 65%.



Niraparib	177	173	152	126	100	56	30	11	2	0
Placebo	88	80	54	32	15	11	8	2	0	

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (NORA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. Es ist zu beachten, dass nach einer Behandlungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht und die Kaplan-Meier-Kurven immer noch deutlich separiert voneinander liegen. Die mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane TFST beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 16.7 Monate, in der Vergleichsgruppe 7.7 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des TFST um 9.0 Monate.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ Meta-Analyse von PR-30-5011-C (NOVA) und NORA

	Niraparib NOVA + NORA
ITT	N=549
Analyse vs. Placebo	
HR	0.46
[95% KI]	[0.278, 0.772]

Eine Begründung für die Durchführung der Meta-Analyse findet sich in Abschnitt 4.2.5.3.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur zweiten 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 4-52: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen dem Randomisierungsdatum und der zweiten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die TSST von Patientinnen, die keine zweite nachfolgende Antikrebstherapie erhielten, wurde auf den Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS).</p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund des Confounding des späten NOVA-Datenschnitts mit viel Unsicherheit verbunden, für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ ist daher mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	283 (76.1)	149 (82.3)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.76	
[95% KI]	(0.620, 0.931)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.0079	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	23.3	18.0
[95% KI] ^c	(20.6, 25.8)	(15.2, 20.9)
Unter „Ereignis“ ist der Beginn der zweiten Folgetherapie zu verstehen		
a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie		
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.5.1)		

Die Analyse der TSST zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der TSST unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.76 (95% KI [0.620, 0.931]), der p-Wert bei p=0.0079. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos, die erste Folgetherapie beginnen zu müssen, um 24%.

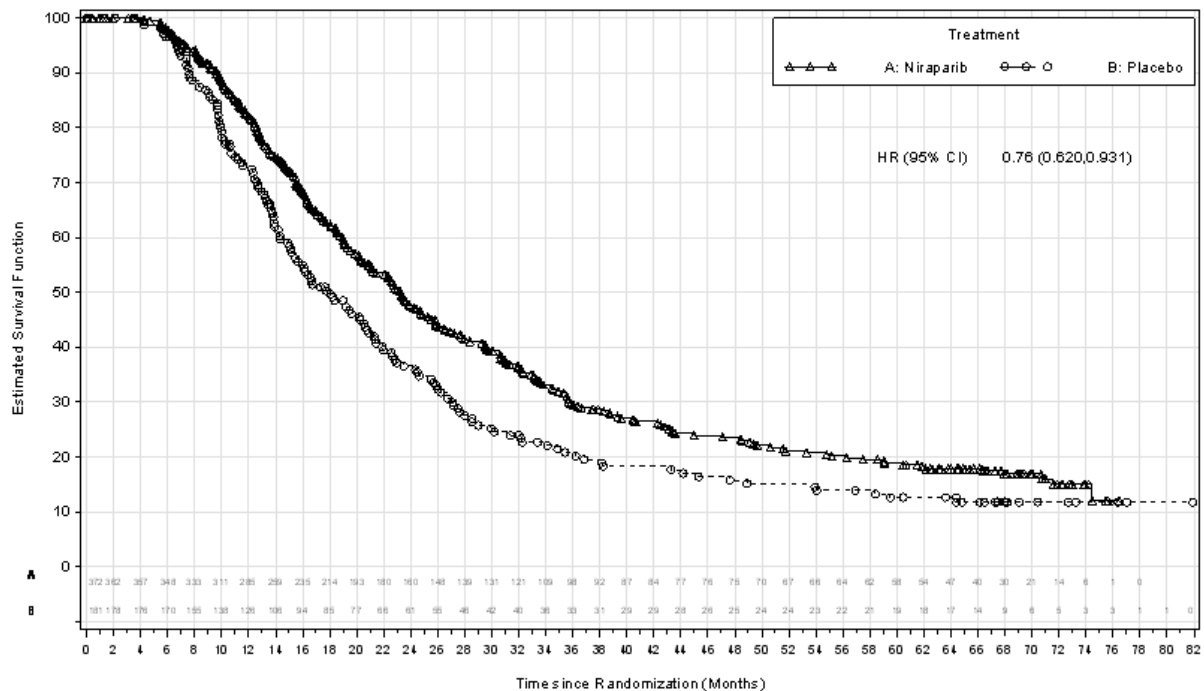


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ (NOVA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven verlaufen für die Behandlungsgruppen separiert voneinander. 76.1% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 82.3% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Die mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane TSST beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 23.3 Monate, in der Vergleichsgruppe 18.0 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des TSST um 5.3 Monate.

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

Da für diesen Endpunkt nur eine Studie 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.

4.3.1.3.1.6 Chemotherapie-freies Intervall – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	Das Chemotherapie-freie Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen dem Ende der letzten Platin-basierten Therapie und dem Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie). Das CFI für Patientinnen, die keine nachfolgende Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) erhielten, wurde auf den Zeitpunkt der letzten Studienbehandlung zensiert. Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS).
NORA	Das Chemotherapie-freie Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI) bezog sich auf die Zeit zwischen dem Ende der letzten Platin-basierten Therapie und dem Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie).

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PR-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden

sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund des Confounding des späten NOVA-Datenschnitts mit viel Unsicherheit verbunden, für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ ist daher mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Studie NORA

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), ITT)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	266 (71.5)	141 (77.9)
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.47	
[95% KI]	(0.378, 0.583)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)	15.4	9.0
[95% KI] ^c	(14.2, 17.7)	(7.9, 10.1)
Unter „Ereignis“ ist der Beginn der nächsten Chemotherapie zu verstehen a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.6.1)		

Die Analyse des CFI zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des CFI unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.47 (95% KI [0.378, 0.583]), der p-Wert bei $p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer erneuten Chemotherapie um 53%.

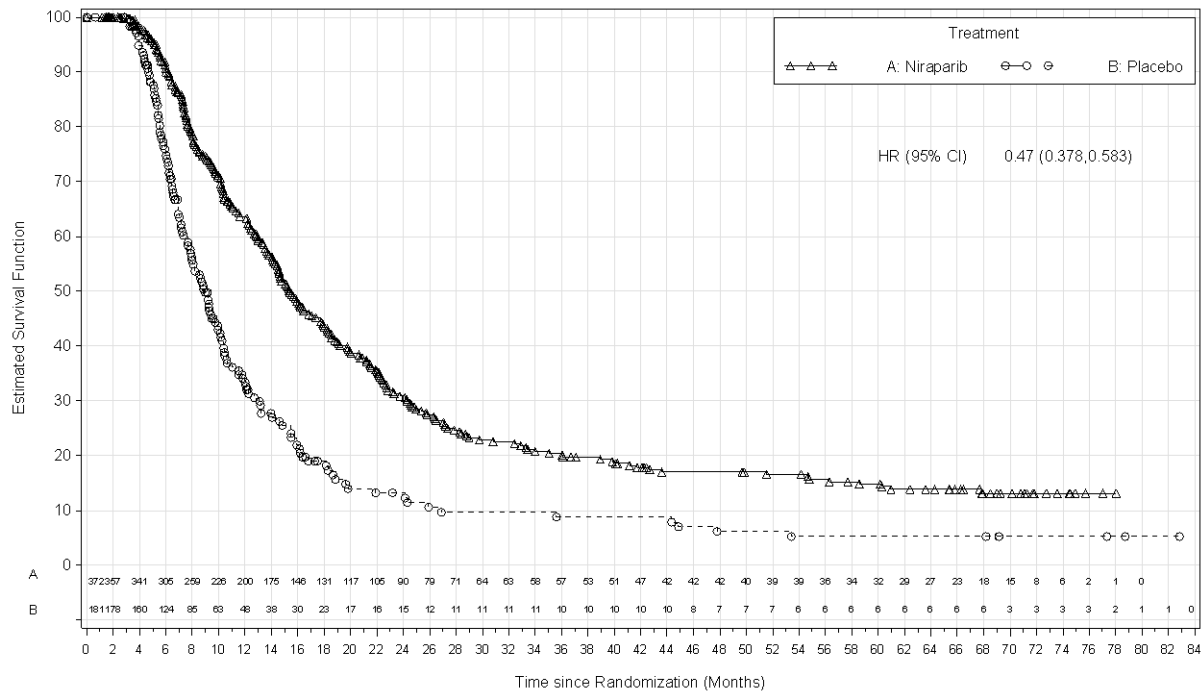


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ (NOVA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven verlaufen für die Behandlungsgruppen separiert voneinander. 71.5% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 77.9% der Patientinnen im Placebo-Arm hatten ein entsprechendes Ereignis. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane CFI beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 15.4 Monate, in der Vergleichsgruppe 9.0 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS2 um 6.4 Monate

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, ITT)

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Stratifizierte Analyse ^a		
HR ^b	0.34	
[95% KI]	(0.24, 0.48)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)	18.5	9.7
[95% KI] ^c	(15.3, NBB)	(7.9, 10.8)
NBB=Nicht berechenbar		
a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie		
b: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
c: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 10)		

Die Analyse des CFI zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des CFI unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR liegt bei 0.34 (95% KI [0.24, 0.48]), der p-Wert bei $p < 0.0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer erneuten Chemotherapie um 66%.

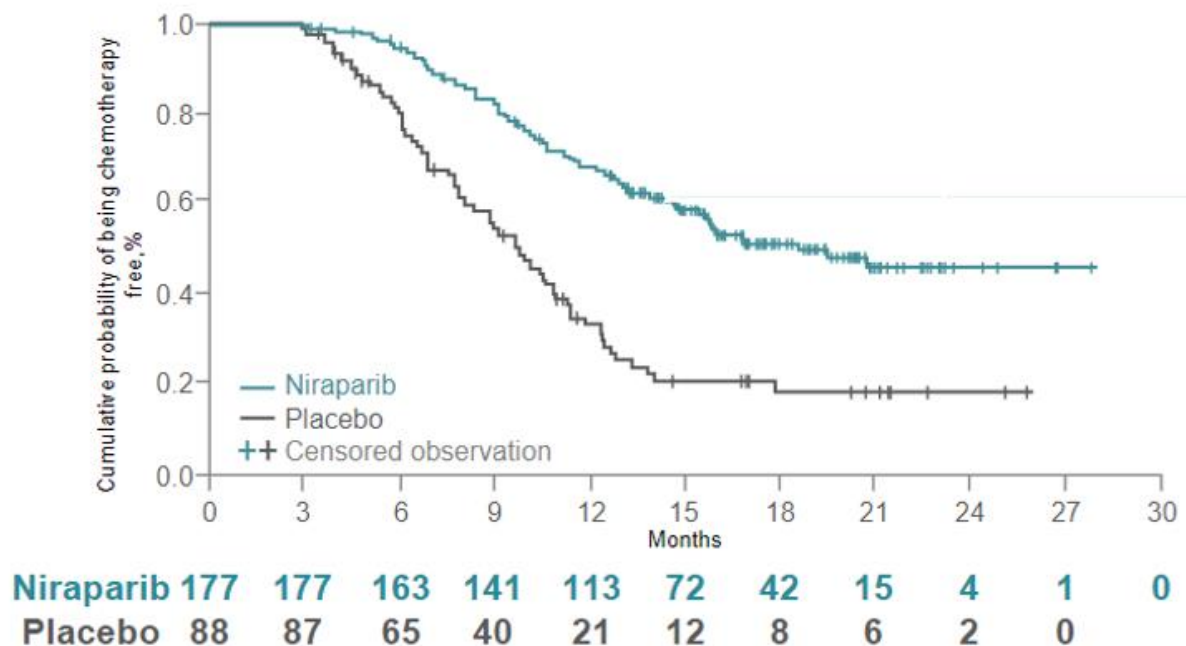


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ (NORA)

Beide Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. Es ist zu beachten, dass nach einer Behandlungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht und die Kaplan-Meier-Kurven immer noch deutlich separiert voneinander liegen. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane CFI beträgt unter der Behandlung mit Niraparib 18,5 Monate, in der Vergleichsgruppe 9,7 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 8,8 Monate.

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

Da der Endpunkt Chemotherapie-freies Intervall nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 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 4-59: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.</p> <p>Der EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verbesserung ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline. – Verschlechterung ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline. <p>Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt und bei Studienabbruch. Eine abschließende Beurteilung sollte 8 Wochen (± 2 Wochen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden, unabhängig von der Verabreichung einer nachfolgenden Krebsbehandlung.</p> <p>Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D VAS dargestellt:</p> <p>Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zur Verbesserung – Zeit bis zur Verbesserung (15%), definiert als eine Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skala (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline – Zeit bis zur Verschlechterung – Zeit bis zur Verschlechterung (15%), definiert als eine Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skala (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline <p>Die Analysen wurden für Patientinnen der ITT-Population durchgeführt, die einen Wert zu Baseline hatten. Patientinnen der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse des EQ-5D VAS eingeschlossen.</p>

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

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

Tabelle 4-60: 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Tabelle 4-61: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS* n (%)	Placebo	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS* n (%)
	Patientinnen in der Studie n		Patientinnen in der Studie n	
PR-30-5011-C (NOVA) ITT	N=372		N=181	
Baseline	366	361 (98.6)	178	176 (98.9)
Zyklus 2 Tag 1	331	306 (92.4)	171	158 (92.4)
Zyklus 4 Tag 1	295	272 (92.2)	146	126 (86.3)
Zyklus 6 Tag 1	240	228 (95.0)	92	87 (94.6)
Zyklus 8 Tag 1	208	196 (94.2)	65	58 (89.2)
Zyklus 10 Tag 1	177	164 (92.7)	44	40 (90.9)
Zyklus 12 Tag 1	163	151 (92.6)	39	36 (92.3)
Zyklus 14 Tag 1	138	129 (93.5)	30	26 (86.7)
Bei Behandlungsende	336	278 (82.7)	167	144 (86.2)
Post-Krankheitsprogression	295	242 (82.0)	154	124 (80.5)
* Es wurden keine Patientinnen mit fehlenden Werten eingeschlossen. Quelle: (49GSK, 2020, Tabelle 2.8.2)				

Anhand dieser Tabelle wird ersichtlich, dass für den EQ-5D VAS zu allen Zeitpunkten bis Zyklus 14 in beiden Behandlungsgruppen mindestens 80% der Fragebögen als beantwortet gelten. Für weitere Zyklen wurden diese Daten nicht erhoben. Die Rücklaufquoten bei Behandlungsende entsprechen den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$.

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

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung der EQ-5D VAS zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-61 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des Patient Reported Outcome (PRO)-Analysis-Sets. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.

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

Anzahl der Patientinnen mit vorhandener Auswertung zur EQ-5D VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen gesetzt.

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

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo		Behandlungseffekt Differenz	
	n	LS Means ^a (SE)	n	LS Means ^a (SE)	LS Means ^a (95% KI) p-Wert	Hedges' g (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA) ITT						
Baseline, Mittelwert (SD)	344	75.0 (17.94)	171	75.3 (17.50)	-	-
Zyklus 2 Tag 1	291	-0.9 (0.85)	150	0.4 (1.19)	-1.3 (-4.2, 1.6) 0.3668	-0.09 (-0.29, 0.11)
Zyklus 4 Tag 1	255	1.3 (0.90)	123	-1.3 (1.29)	2.6 (-0.5, 5.7) 0.0959	0.18 (-0.03, 0.40)
Zyklus 6 Tag 1	214	2.0 (0.92)	86	-0.4 (1.42)	2.4 (-0.9, 5.7) 0.1574	0.18 (-0.07, 0.43)
Zyklus 8 Tag 1	185	3.3 (0.95)	57	-2.4 (1.62)	5.7 (2.0, 9.4) 0.0026	0.44 (0.15, 0.74)
Zyklus 10 Tag 1	155	3.8 (0.93)	39	0.8 (1.72)	3.0 (-0.8, 6.9) 0.1226	0.26 (-0.09, 0.62)
Zyklus 12 Tag 1	142	3.6 (0.92)	35	0.3 (1.73)	3.3 (-0.6, 7.1) 0.0942	0.30 (-0.07, 0.67)
Zyklus 14 Tag 1	123	2.9 (0.98)	25	-1.1 (1.99)	3.9 (-0.4, 8.3) 0.0780	0.36 (-0.07, 0.80)
Zyklus 17 Tag 1	91	4.1 (0.97)	17	0.3 (2.03)	3.8 (-0.7, 8.2) 0.0943	0.41 (-0.11, 0.93)
Zyklus 20 Tag 1	81	4.3 (1.04)	11	-2.3 (2.41)	6.7 (1.4, 11.9) 0.0127	0.71 (0.08, 1.35)
Zyklus 23 Tag 1	63	3.9 (1.18)	10	2.5 (2.61)	1.3 (-4.3, 7.0) 0.6427	0.14 (-0.52, 0.81)

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

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo		Behandlungseffekt Differenz	
	n	LS Means ^a (SE)	n	LS Means ^a (SE)	LS Means ^a (95% KI) p-Wert	Hedges' g (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA) ITT						
Zyklus 26 Tag 1	60	5.1 (1.18)	10	-0.3 (2.63)	5.4 (-0.3, 11.1) 0.0649	0.59 (-0.09, 1.26)
Behandlungsende	262	-4.9 (1.02)	139	-6.4 (1.40)	1.5 (-1.9, 4.9) 0.3803	0.09 (-0.11, 0.30)
Post Krankheits- progression	230	-5.1 (1.06)	118	-6.5 (1.47)	1.4 (-2.2, 4.9) 0.4464	0.09 (-0.14, 0.31)
Gesamt ^b	NB	0.0 (0.66)	NB	-2.9 (0.94)	2.9 (0.6, 5.1) 0.0124	0.24 (0.05, 0.42)
<p>a: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen Effekten (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite), stetiger Kovariable (Baseline, Interaktion zwischen Baseline und Visite) und zufälligen (Individuum) Effekten (Visiten von weniger als 5 Probandinnen in einem Behandlungsarm sind nicht im Modell enthalten)</p> <p>b: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen Effekten (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung), stetiger Kovariable (Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten</p> <p>NB = nicht berichtet</p>						
Quelle: (49GSK, 2020, Tabelle 2.8.1.1)						

Die letzte Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte nach Krankheitsprogression oder nach Behandlungsende. Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Veränderung von Baseline zu Behandlungsende (zugunsten von Niraparib), jedoch nicht zu Krankheitsprogression. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt der Erhalt des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

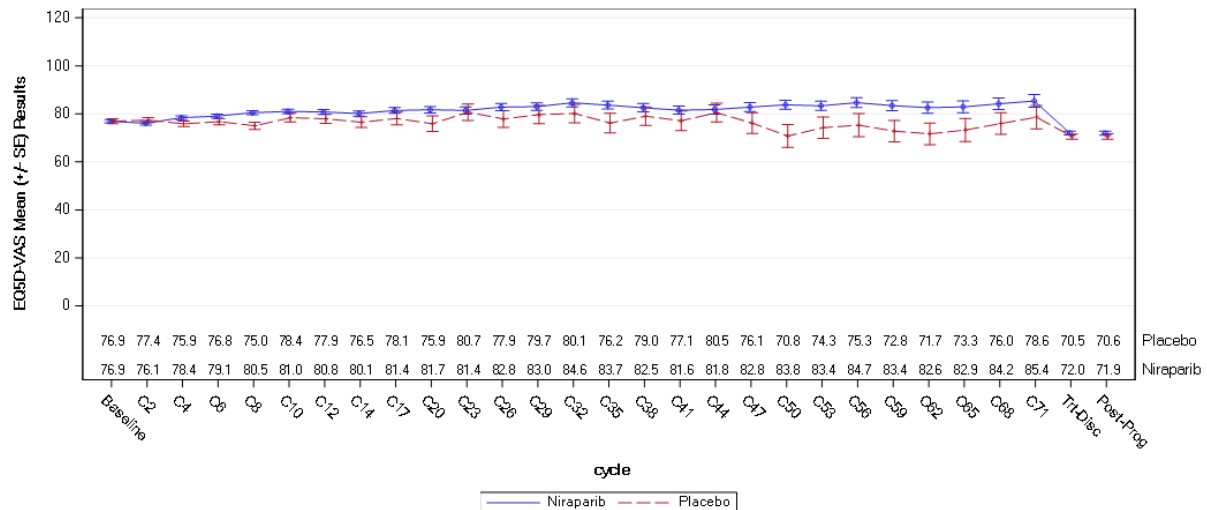


Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT), Trt-Disc = Behandlungsende, Post-Prog = Post Krankheitsprogression

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	168 (45.2)	71 (39.2)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	1.05	
[95% KI]	(0.790, 1.386)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.7306	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate) ^{c,d}	12.0	13.0
[95% KI]	(7.4, 18.6)	(7.1, NBB)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.8.4.1)		

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

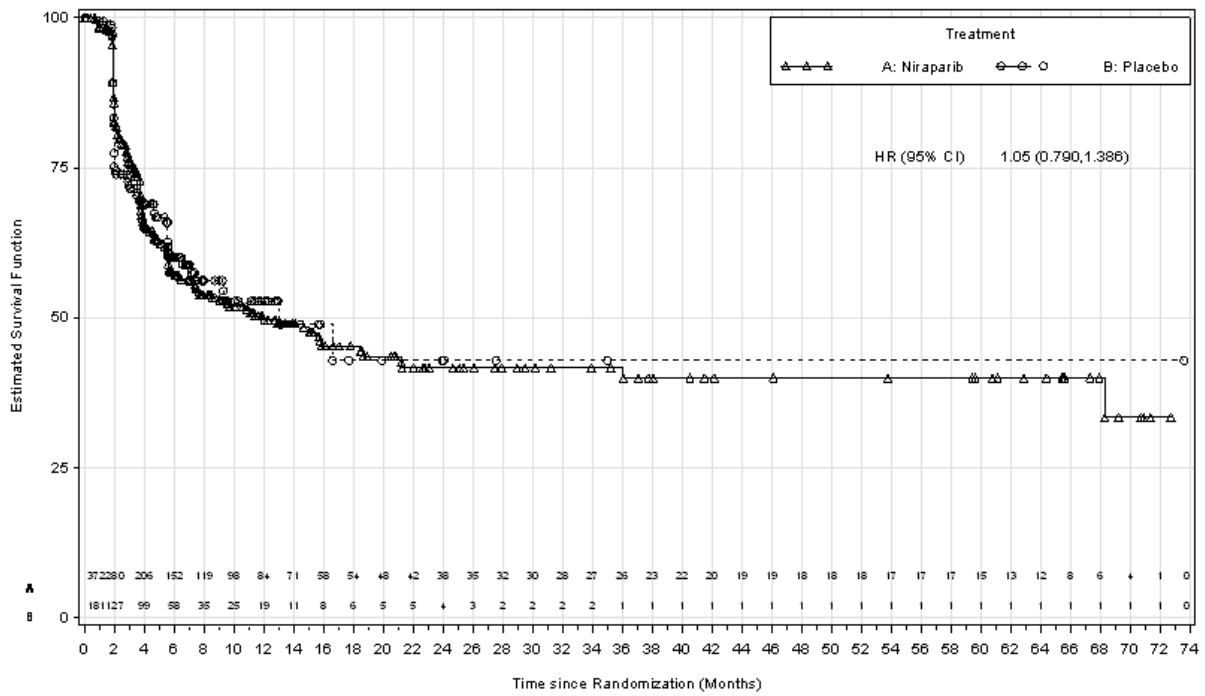


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	114 (30.6)	43 (23.8)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	1.19	
[95% KI]	(0.832, 1.693)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.3434	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate) ^{c, d}	NBB	NBB
[95% KI]	(46.1, NBB)	(35.1, NBB)
<p>a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren</p> <p>c: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um $\geq 15\%$ der Skala (15 Punkte) von Baseline.</p> <p>d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.</p> <p>NBB=Nicht berechenbar</p>		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.8.4.2)		

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge ist dies als positives Ergebnis zu werten. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

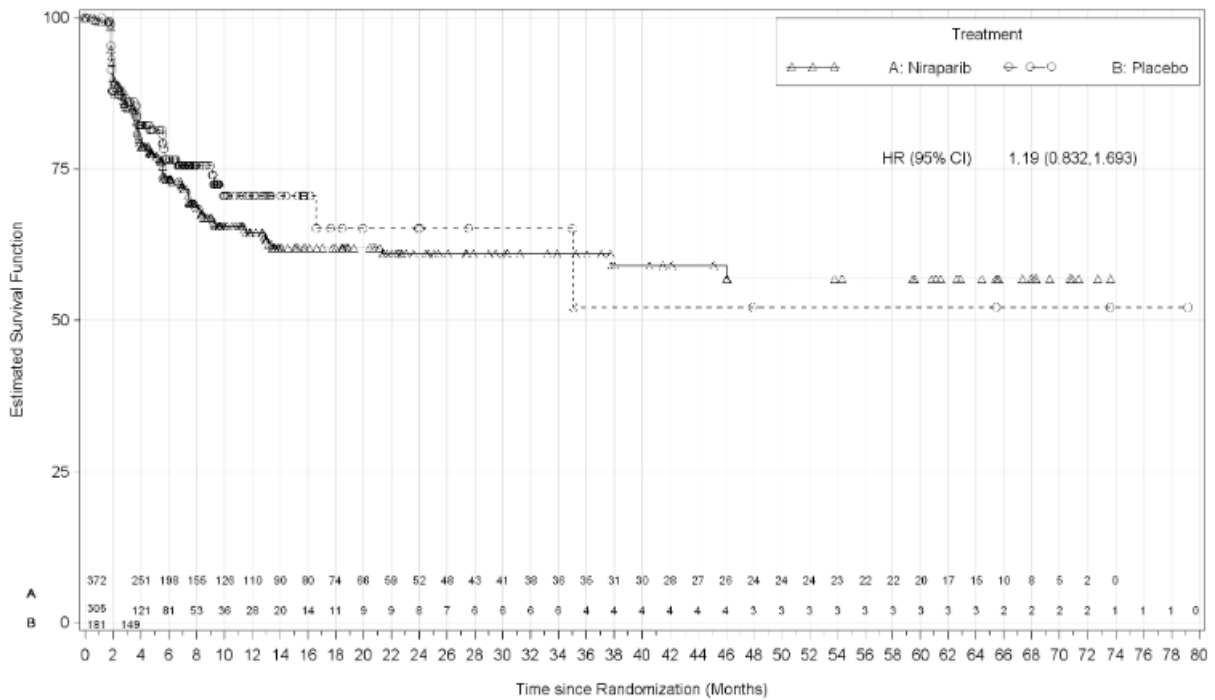


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	185 (49.7)	98 (54.1)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	0.87	
[95% KI]	(0.674, 1.114)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.2549	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{c, d}	11.2	7.4
[95% KI]	(7.0, 15.8)	(5.6, 9.3)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.8.3.1)		

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

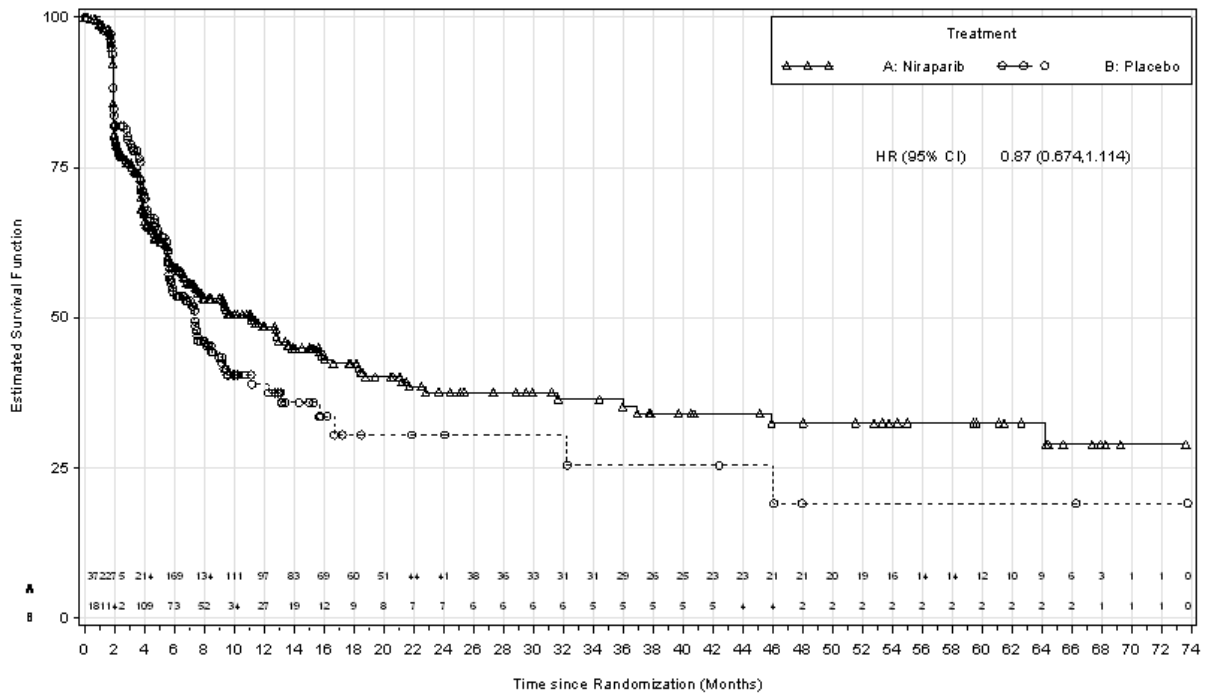


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	145 (39.0)	72 (39.8)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	0.81	
[95% KI]	(0.606, 1.086)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.1545	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{c, d}	21.5	16.7
[95% KI]	(14.1, 42.4)	(9.2, 37.7)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um $\geq 15\%$ der Skala (15 Punkte) von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.8.3.2)		

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

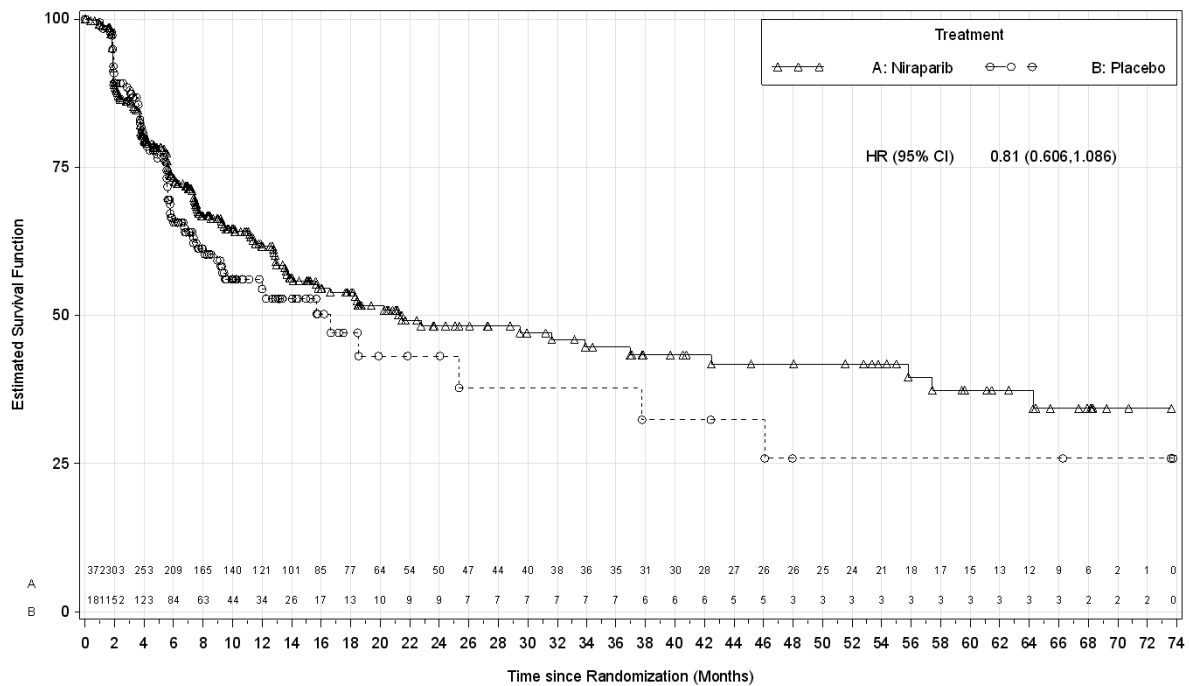


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“

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 für diesen Endpunkt nur eine Studie 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.

4.3.1.3.1.8 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 4-67: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>Der patientenberichtete Endpunkt FOSI war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.</p> <p>Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. 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.</p> <p>Für 7 der 8 Items war die zur Berechnung des Gesamtscores verwendete Punktzahl die Differenz zwischen der Antwort des Patienten und der Zahl 4. Für ein Item („I am content with the quality of my life right now“) wurde zur Berechnung des Gesamtscores direkt die Antwort der Patientin verwendet. Der Gesamtscore wurde berechnet, indem die Summe aller bewerteten Items mit 8 multipliziert und das Ergebnis durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert wurde. Wenn 5 oder mehr Fragen beantwortet wurden, konnte der FOSI bewertet werden. Andernfalls wurde der FOSI-Score als fehlend erfasst.</p> <p>Der FOSI-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) und 32 (asymptomatisch) annehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≥ 3 – Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert ≤ -3 <p>Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt und bei Studienabbruch. Eine abschließende Beurteilung sollte 8 Wochen (± 2 Wochen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden, unabhängig von der Verabreichung einer nachfolgenden Krebsbehandlung.</p> <p>Folgende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse – Zeit bis zur Verbesserung – Zeit bis zur Verbesserung (15%), definiert als eine Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skala (4.8 Punkte) im Vergleich zu Baseline – Zeit bis zur Verschlechterung – Zeit bis zur Verschlechterung (15%), definiert als eine Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skala (4.8 Punkte) im Vergleich zu Baseline <p>Die Analysen wurden für Patientinnen der ITT-Population durchgeführt, die einen Wert zu Baseline hatten. Patientinnen, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>

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

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

Tabelle 4-68: 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung des FOSI zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-69 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des PRO-Analysis-Sets. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Gemäß SAP wurde der FOSI dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet.

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

Tabelle 4-69: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*	Placebo	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*
	Patientinnen in der Studie n	n (%)	Patientinnen in der Studie n	n (%)
PR-30-5011-C (NOVA) ITT	N=372		N=181	
Baseline	365	356 (97.5)	178	173 (97.2)
Zyklus 2 Tag 1	334	302 (90.4)	172	156 (90.7)
Zyklus 4 Tag 1	296	268 (90.5)	147	124 (84.4)
Zyklus 6 Tag 1	240	226 (94.2)	92	86 (93.5)
Zyklus 8 Tag 1	207	192 (92.8)	65	57 (87.7)
Zyklus 10 Tag 1	177	163 (92.1)	44	40 (90.9)
Zyklus 12 Tag 1	162	149 (92.0)	39	36 (92.3)
Zyklus 14 Tag 1	138	128 (92.8)	30	26 (86.7)
Bei Behandlungsende	336	275 (81.8)	168	143 (85.1)
Post-Krankheitsprogression	295	241 (81.7)	153	123 (80.4)
* Es wurden keine Patientinnen mit fehlenden Werten eingeschlossen. Quelle: (¹⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.7.5)				

Anhand dieser Tabelle wird ersichtlich, dass für den FOSI zu allen Zeitpunkten bis Zyklus 14 in beiden Behandlungsgruppen mindestens 80% der Fragebögen als beantwortet gelten. Für weitere Zyklen wurden diese Daten nicht erhoben. Die Rücklaufquoten, auf das ITT bezogen, entsprechen bei Behandlungsende somit den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$.

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

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

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo		Behandlungseffekt Differenz	
	n	LS Means ^a (SE)	n	LS Means ^a (SE)	LS Means ^a (95% KI) p-Wert	Hedges' g (95% KI)
Baseline, Mittelwert (SD)	356	25.3 (4.02)	173	25.2 (3.99)	-	-
Zyklus 2 Tag 1	294	-1.0 (0.23)	152	-0.3 (0.32)	-0.7 (-1.4, 0.1) 0.0929	-0.17 (-0.36, 0.03)
Zyklus 4 Tag 1	259	-0.6 (0.24)	120	-0.8 (0.35)	0.2 (-0.7, 1.0) 0.6715	0.05 (-0.17, 0.26)
Zyklus 6 Tag 1	219	-0.1 (0.22)	86	-1.2 (0.34)	1.1 (0.3, 1.9) 0.0076	0.33 (0.08, 0.59)
Zyklus 8 Tag 1	188	0.1 (0.24)	57	-0.6 (0.41)	0.7 (0.3, 1.6) 0.1541	0.21 (-0.09, 0.50)
Zyklus 10 Tag 1	159	0.0 (0.26)	40	-0.9 (0.49)	0.9 (0.2, 2.0) 0.1063	0.27 (-0.07, 0.62)
Zyklus 12 Tag 1	147	0.0 (0.25)	36	-0.7 (0.47)	0.6 (0.4, 1.7) 0.2358	0.21 (-0.15, 0.58)
Zyklus 14 Tag 1	125	0.2 (0.26)	26	-1.6 (0.53)	1.8 (0.6, 2.9) 0.0031	0.61 (0.18, 1.03)
Zyklus 17 Tag 1	88	0.5 (0.28)	18	-0.4 (0.59)	0.9 (-0.4, 2.2) 0.1887	0.33 (-0.18, 0.84)
Zyklus 20 Tag 1	81	0.2 (0.29)	13	-0.9 (0.66)	1.1 (-0.3, 2.5) 0.1351	0.42 (-0.17, 1.01)
Zyklus 23 Tag 1	64	0.5 (0.31)	11	-0.8 (0.70)	1.4 (-0.2, 2.9) 0.0785	0.55 (-0.10, 1.19)

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

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo		Behandlungseffekt Differenz	
	n	LS Means ^a (SE)	n	LS Means ^a (SE)	LS Means ^a (95% KI) p-Wert	Hedges' g (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA) ITT						
Zyklus 26 Tag 1	61	0.7 (0.31)	10	-1.4 (0.72)	2.1 (0.6, 3.7) 0.0080	0.87 (0.19, 1.56)
Behandlungsende	268	-2.0 (0.25)	140	-2.0 (0.36)	0.0 (-0.9, 0.8) 0.9293	-0.01 (-0.21, 0.20)
Post Krankheits- progression	235	-2.0 (0.28)	119	-2.0 (0.39)	0.0 (-1.0, 0.9) 0.9433	-0.01 (-0.23, 0.21)
Gesamt ^b	NB	-0.7 (0.17)	NB	-1.2 (0.24)	0.4 (-0.2, 1.0) 0.1483	0.14 (-0.05, 0.32)
<p>a: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen Effekten (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite), stetiger Kovariable (Baseline, Interaktion zwischen Baseline und Visite) und zufälligen (Individuum) Effekten (Visiten von weniger als 5 Probandinnen in einem Behandlungsarm sind nicht im Modell enthalten)</p> <p>b: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen Effekten (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung), stetiger Kovariable (Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten</p> <p>NB = nicht berichtet</p>						
Quelle: (49GSK, 2020, Tabelle 2.7.1.1)						

Die letzte Erhebung des FOSI erfolgte nach Krankheitsprogression oder nach Behandlungsende. Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand mittels FOSI“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Veränderung von Baseline zu Post-Krankheitsprogression bzw. zu Behandlungsende. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt der Erhalt des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

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 Anhang 4-G (Tabelle 2.7.2).

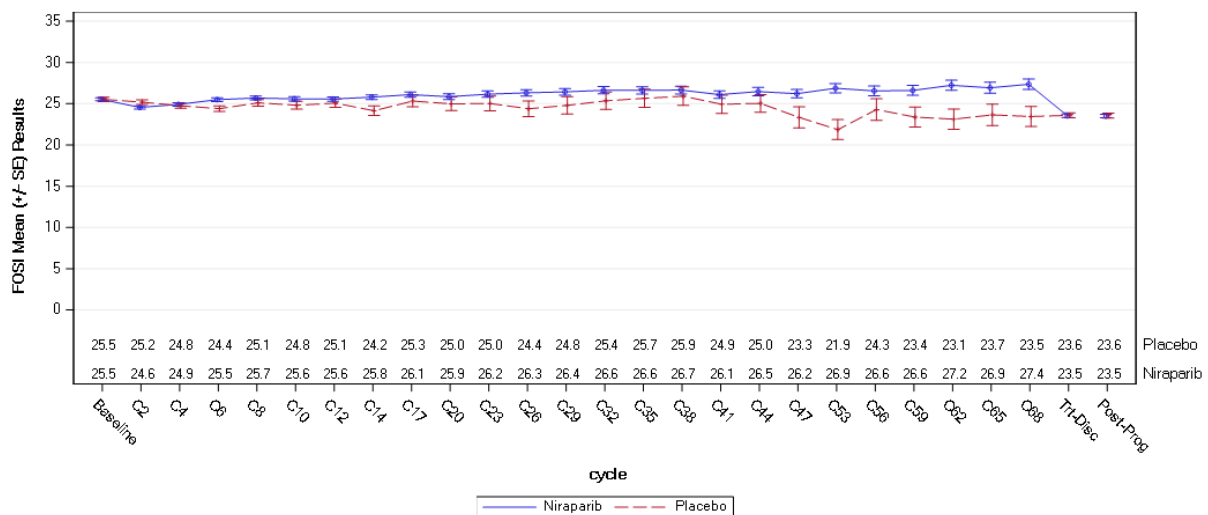


Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT), Trt-Disc = Behandlungsende, Post-Prog = Post Krankheitsprogression

Für die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI wurde analog zu den anderen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation ein Responsekriterium von 3 Punkten verwendet.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	141 (37.9)	53 (29.3)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	1.10	
[95% KI]	(0.797, 1.519)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.5539	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate) ^{c, d}	24.1	29.5
[95% KI]	(11.1, 35.0)	(12.9, NBB)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: 49 ⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.7.4.1)		

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

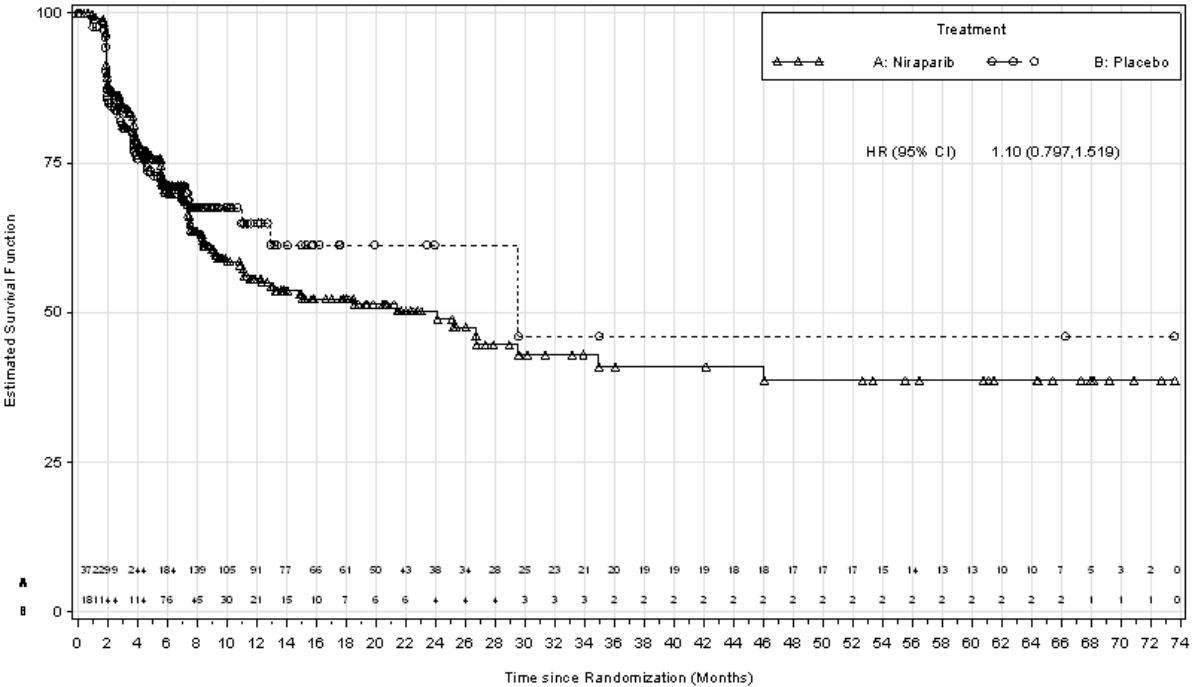


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	73 (19.6)	23 (12.7)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	1.21	
[95% KI]	(0.747, 1.954)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.4420	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate) ^{c, d}	NBB	NBB
[95% KI]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um 15% der Skala (4.8 Punkte) von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.4.2)		

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge ist dies als positives Ergebnis zu werten. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend dargestellt.

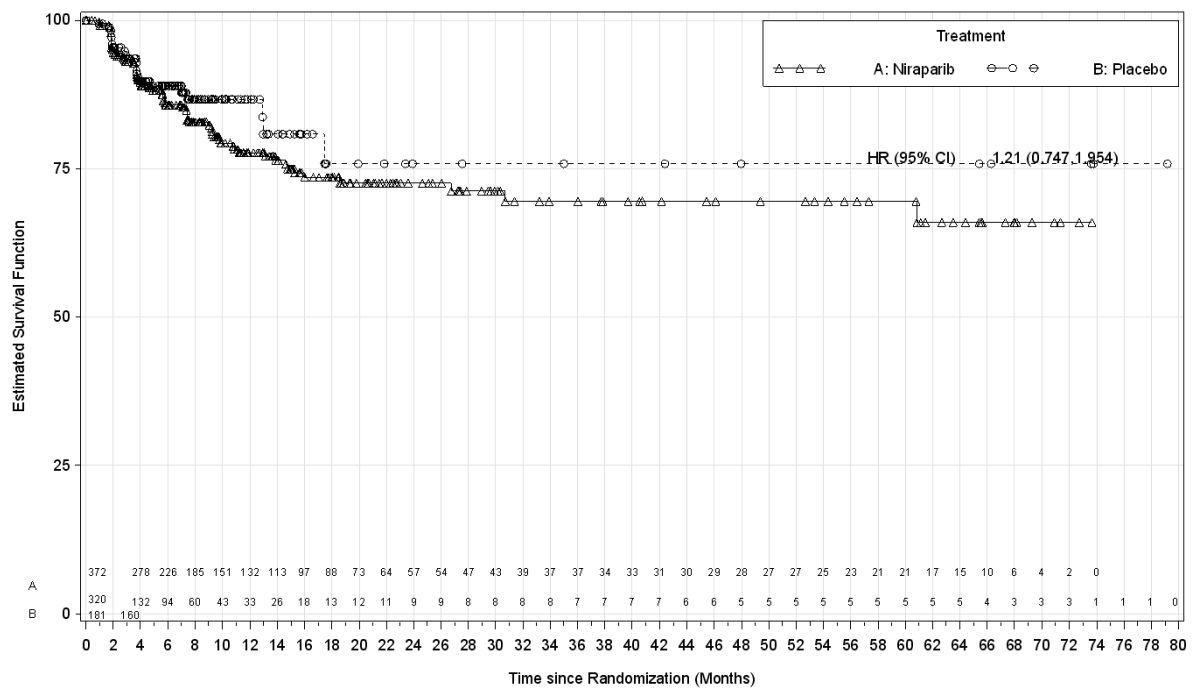


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	218 (58.6)	100 (55.2)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	1.00	
[95% KI]	(0.781, 1.269)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.9615	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{c, d}	5.8	7.3
[95% KI]	(4.7, 7.8)	(5.6, 8.6)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.3.1)		

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

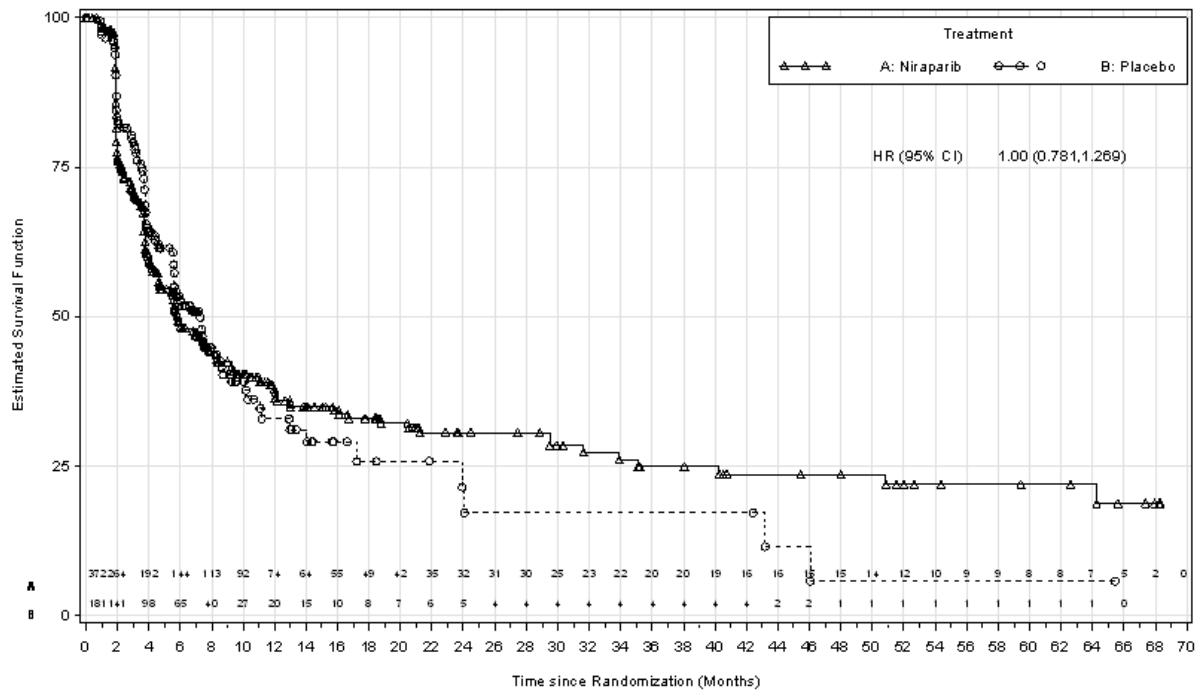


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PR-30-5011-C (NOVA), PRO-Analysis-Set)

PR-30-5011-C (NOVA) ITT	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Anzahl Ereignisse n (%)	153 (41.1)	72 (39.8)
Stratifizierte Analyse		
HR ^a	0.88	
[95% KI]	(0.658, 1.168)	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0.3649	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) ^{c, d}	21.2	12.9
[95% KI]	(13.0, 36.0)	(10.2, 23.9)
a: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren c: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um 15% der Skala (4.8 Punkte) von Baseline. d: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation. NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.3.2)		

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend dargestellt.

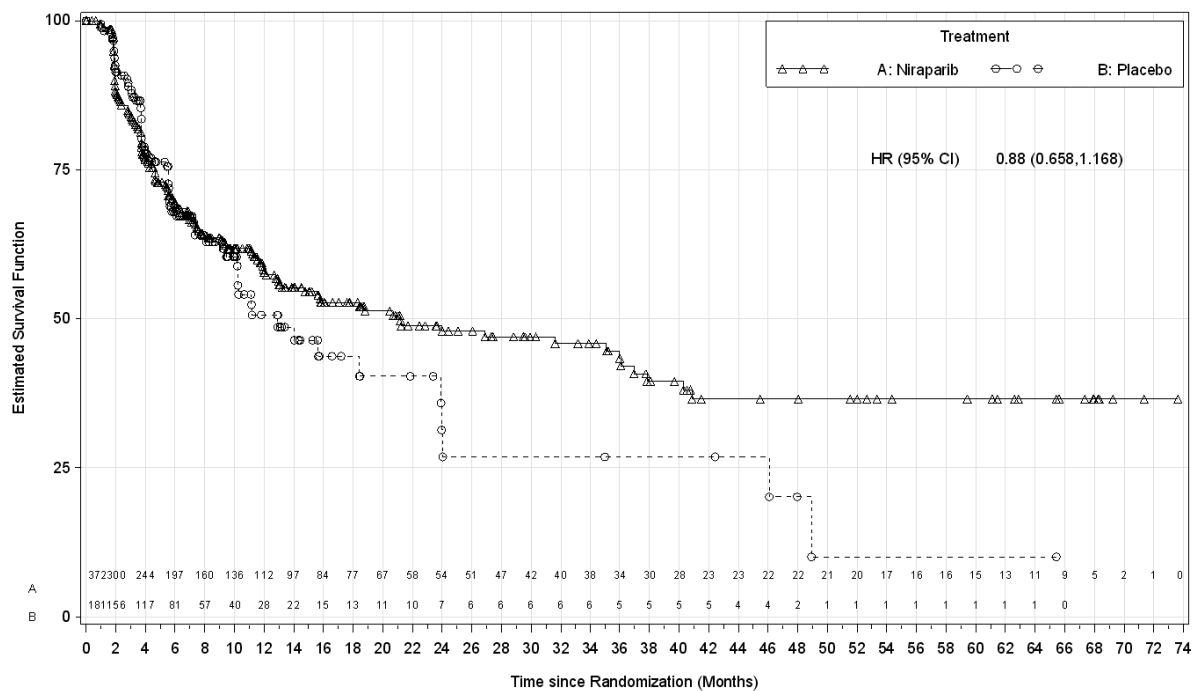


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung (15%) des Gesundheitszustands mittels FOSI“

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 für diesen Endpunkt nur eine Studie 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.

4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT**4.3.1.3.1.9.1 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 4-75: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>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. klinisch signifikante abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>UEs konnten das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen. Zu den UEs konnte ein unerwünschter medizinischer Zustand gehören, der zu einem beliebigen Zeitpunkt auftrat, einschließlich der Baseline- oder Washout-Perioden, auch wenn keine Studienmedikation verabreicht worden war.</p> <p>Alle UEs wurden im elektronischen Case Report Form (eCRF) der Patientin erfasst. Begleiterkrankungen, die bereits vor Eintritt in die Studie bestanden, wurden nicht als UEs gewertet, es sei denn, sie verschlimmerten sich während des Behandlungszeitraums. Vorbestehende Erkrankungen wurden im eCRF dokumentiert. Das Anfangs- und Enddatum, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden für jedes UE erhoben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 20.1 kodiert.</p> <p>Die UEs wurden während der Behandlung erhoben, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
NORA	Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse in der Studie NORA liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die unerwünschten Ereignisse gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden sind und mit den Operationalisierungen in PR-30-5011-C (NOVA) vergleichbar sind.

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	367 (100.0)	172 (96.1)
Relatives Risiko	1.04	
95% Konfidenzintervall	(1.01, 1.07)	
p-Wert ^a	0.0004	
Odds Ratio^b	NBB	
95% Konfidenzintervall	(NBB, NBB)	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	-0.04	
95% Konfidenzintervall	(-0.07, -0.01)	
a: Fisher's Exact Test		
b: Logistische Regression ohne Kovariablen		
NBB: nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.1.1)		

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAF)	
	Niraparib	Placebo
NORA	N=177	N=88
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	177 (100.0)	84 (95.5)
Relatives Risiko*	1.05	
95% Konfidenzintervall*	(1.00, 1.10)	
* Eigene Berechnungen		
Quelle: (⁵ Wu, et al., 2020, Seite 13)		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

PR-30-5011-C (NOVA) SAF	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	367 (100.0)	172 (96.1)
HR ^a	2.01	
[95% KI]	(1.662, 2.440)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate)	0.1	0.3
[95% KI] ^b	(NBB, NBB)	(0.2, 0.3)
Unter „Ereignis“ ist ein unerwünschtes Ereignis zu verstehen.		
a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
b: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.8.1)		

Für die Gesamtrate aller UEs im Vergleich zu Placebo wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der aktiven Therapie mit Niraparib festgestellt. In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

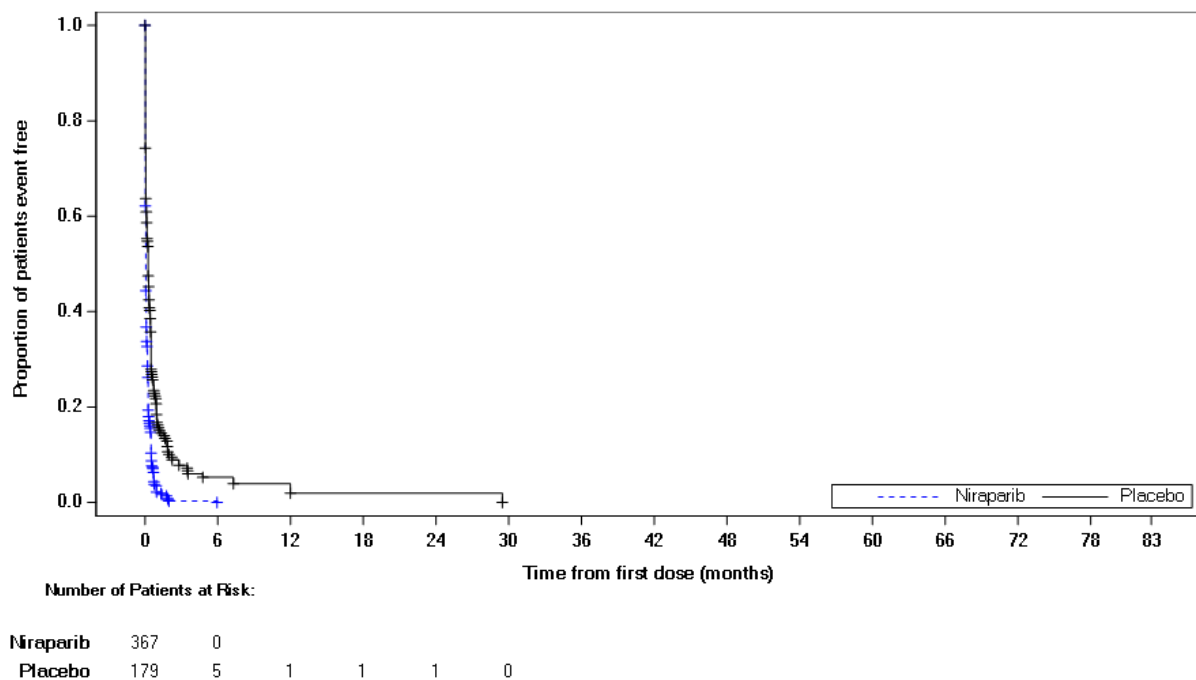


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

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

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.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	339 (92.37)	132 (73.74)	2.23 (1.818, 2.736) <0.0001	1.25 (1.14, 1.37) <.0001	4.31 (2.59, 7.17) <.0001	-0.19 (-0.26, -0.12)
Übelkeit	275 (74.93)	65 (36.31)	3.18 (2.425, 4.181) <0.0001	2.06 (1.69, 2.53) <.0001	5.24 (3.57, 7.71) <.0001	-0.39 (-0.47, -0.30)
Verstopfung	153 (41.69)	38 (21.23)	2.09 (1.464, 2.985) <0.0001	1.96 (1.45, 2.67) <.0001	2.65 (1.75, 4.01) <.0001	-0.20 (-0.28, -0.13)
Erbrechen	132 (35.97)	31 (17.32)	2.23 (1.506, 3.303) <0.0001	2.08 (1.47, 2.94) <.0001	2.68 (1.72, 4.17) <.0001	-0.19 (-0.26, -0.11)
Abdominalschmerzen	97 (26.43)	56 (31.28)	0.70 (0.504, 0.982) 0.0378	0.85 (0.64, 1.11) 0.2643	0.79 (0.53, 1.17) 0.2363	0.05 (-0.03, 0.13)
Diarrhoe	84 (22.89)	38 (21.23)	0.88 (0.598, 1.303) 0.5263	1.08 (0.77, 1.51) 0.7428	1.10 (0.71, 1.70) 0.6622	-0.02 (-0.09, 0.06)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Dyspepsie	45 (12.26)	19 (10.61)	0.98 (0.569, 1.683) 0.9373	1.16 (0.70, 1.92) 0.6711	1.18 (0.67, 2.08) 0.5747	-0.02 (-0.07, 0.04)
Oberbauchschmerzen	41 (11.17)	18 (10.06)	0.90 (0.515, 1.584) 0.7207	1.11 (0.66, 1.88) 0.7700	1.13 (0.63, 2.02) 0.6935	-0.01 (-0.07, 0.04)
Trockener Mund	38 (10.35)	7 (3.91)	2.41 (1.074, 5.424) 0.0277	2.65 (1.21, 5.81) 0.0120	2.84 (1.24, 6.49) 0.0134	-0.06 (-0.11, -0.02)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	28 (7.63)	7 (3.91)	1.55 (0.670, 3.568) 0.3028	1.95 (0.87, 4.38) 0.1351	2.03 (0.87, 4.74) 0.1020	-0.04 (-0.08, 0.00)
Abdominale Distension	27 (7.36)	21 (11.73)	0.45 (0.249, 0.805) 0.0060	0.63 (0.37, 1.08) 0.1071	0.60 (0.33, 1.09) 0.0929	0.04 (-0.01, 0.10)
Blähungen	19 (5.18)	12 (6.70)	0.70 (0.339, 1.453) 0.3378	0.77 (0.38, 1.56) 0.5548	0.76 (0.36, 1.60) 0.4704	0.02 (-0.03, 0.06)
Stomatitis	16 (4.36)	11 (6.15)	0.62 (0.285, 1.340) 0.2186	0.71 (0.34, 1.50) 0.4022	0.70 (0.32, 1.53) 0.3686	0.02 (-0.02, 0.06)
Abdominale Beschwerden	13 (3.54)	4 (2.23)	1.18 (0.380, 3.687) 0.7712	1.59 (0.52, 4.79) 0.6005	1.61 (0.52, 5.00) 0.4130	-0.01 (-0.04, 0.02)
Hämorrhoiden	10 (2.72)	5 (2.79)	0.74 (0.250, 2.219) 0.5957	0.98 (0.34, 2.81) 1.0000	0.98 (0.33, 2.90) 0.9633	0.00 (-0.03, 0.03)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Unterleibsschmerzen	9 (2.45)	4 (2.23)	0.71 (0.214, 2.372) 0.5788	1.10 (0.34, 3.52) 1.0000	1.10 (0.33, 3.62) 0.8756	-0.00 (-0.03, 0.02)
Dünndarmobstruktion	9 (2.45)	5 (2.79)	0.55 (0.179, 1.680) 0.2869	0.88 (0.30, 2.58) 0.7800	0.88 (0.29, 2.65) 0.8131	0.00 (-0.03, 0.03)
Bauchwassersucht	5 (1.36)	8 (4.47)	0.23 (0.075, 0.729) 0.0066	0.31 (0.10, 0.92) 0.0351	0.30 (0.10, 0.92) 0.0347	0.03 (-0.00, 0.06)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	265 (72.21)	96 (53.63)	1.56 (1.231, 1.967) 0.0002	1.35 (1.16, 1.57) <0.0001	2.25 (1.55, 3.26) <0.0001	-0.19 (-0.27, -0.10)
Fatigue	176 (47.96)	58 (32.40)	1.56 (1.155, 2.094) 0.0033	1.48 (1.17, 1.88) 0.0006	1.92 (1.32, 2.79) 0.0006	-0.16 (-0.24, -0.07)
Asthenie	63 (17.17)	16 (8.94)	1.90 (1.094, 3.290) 0.0204	1.92 (1.14, 3.23) 0.0096	2.11 (1.18, 3.77) 0.0117	-0.08 (-0.14, -0.03)
Periphere Ödeme	27 (7.36)	8 (4.47)	1.22 (0.547, 2.712) 0.6299	1.65 (0.76, 3.55) 0.2638	1.70 (0.76, 3.82) 0.2005	-0.03 (-0.07, 0.01)
Fieber	29 (7.90)	11 (6.15)	1.00 (0.494, 2.015) 0.9955	1.29 (0.66, 2.51) 0.5999	1.31 (0.64, 2.69) 0.4607	-0.02 (-0.06, 0.03)
Schleimhautentzündung	26 (7.08)	3 (1.68)	4.14 (1.250, 13.681) 0.0116	4.23 (1.30, 13.78) 0.0074	4.47 (1.34, 14.98) 0.0151	-0.05 (-0.09, -0.02)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Grippeartige Erkrankung	19 (5.18)	4 (2.23)	1.76 (0.592, 5.238) 0.3024	2.32 (0.80, 6.71) 0.1184	2.39 (0.80, 7.13) 0.1186	-0.03 (-0.06, 0.00)
Schmerzen	10 (2.72)	3 (1.68)	1.24 (0.335, 4.560) 0.7497	1.63 (0.45, 5.83) 0.5608	1.64 (0.45, 6.05) 0.4549	-0.01 (-0.04, 0.01)
Schüttelfrost	15 (4.09)	2 (1.12)	3.58 (0.812, 15.798) 0.0720	3.66 (0.85, 15.82) 0.0685	3.77 (0.85, 16.67) 0.0801	-0.03 (-0.06, -0.00)
Nicht-kardialer Brustschmerz	8 (2.18)	3 (1.68)	1.04 (0.273, 3.993) 0.9496	1.30 (0.35, 4.84) 1.0000	1.31 (0.34, 4.99) 0.6949	-0.01 (-0.03, 0.02)
Brustschmerz	7 (1.91)	4 (2.23)	0.70 (0.202, 2.416) 0.5688	0.85 (0.25, 2.88) 0.7559	0.85 (0.25, 2.95) 0.7985	0.00 (-0.02, 0.03)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	265 (72.21)	25 (13.97)	8.22 (5.443, 12.414) <0.0001	5.17 (3.57, 7.48) <0.0001	16.00 (9.90, 25.87) <0.0001	-0.58 (-0.65, -0.51)
Anämie	185 (50.41)	12 (6.70)	9.55 (5.324, 17.135) <0.0001	7.52 (4.31, 13.11) <0.0001	14.15 (7.61, 26.31) <0.0001	-0.44 (-0.50, -0.37)
Thrombozytopenie	173 (47.14)	6 (3.35)	18.47 (8.181, 41.706) <0.0001	14.06 (6.36, 31.11) <0.0001	25.71 (11.11, 59.52) <0.0001	-0.44 (-0.50, -0.38)
Neutropenie	67 (18.26)	6 (3.35)	5.67 (2.458, 13.079) <0.0001	5.45 (2.41, 12.32) <0.0001	6.44 (2.74, 15.16) <0.0001	-0.15 (-0.20, -0.10)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Leukopenie	28 (7.63)	9 (5.03)	1.44 (0.679, 3.068) 0.3366	1.52 (0.73, 3.15) 0.2826	1.56 (0.72, 3.38) 0.2596	-0.03 (-0.07, 0.02)
Erkrankungen des Nervensystems	203 (55.31)	55 (30.73)	1.99 (1.473, 2.680) <0.0001	1.80 (1.42, 2.29) <0.0001	2.79 (1.91, 4.07) <0.0001	-0.25 (-0.33, -0.16)
Kopfschmerzen	104 (28.34)	21 (11.73)	2.45 (1.530, 3.922) 0.0001	2.42 (1.57, 3.73) <0.0001	2.98 (1.79, 4.95) <0.0001	-0.17 (-0.23, -0.10)
Dysgeusie	27 (7.36)	4 (2.23)	3.26 (1.141, 9.341) 0.0195	3.29 (1.17, 9.27) 0.0168	3.47 (1.20, 10.09) 0.0220	-0.05 (-0.09, -0.02)
Periphere Neuropathie	27 (7.36)	12 (6.70)	0.95 (0.480, 1.892) 0.8917	1.10 (0.57, 2.12) 0.8608	1.11 (0.55, 2.24) 0.7810	-0.01 (-0.05, 0.04)
Schwindel	69 (18.80)	14 (7.82)	2.25 (1.266, 4.016) 0.0046	2.40 (1.39, 4.15) 0.0006	2.73 (1.49, 5.00) 0.0011	-0.11 (-0.17, -0.05)
Parästhesie	22 (5.99)	4 (2.23)	1.91 (0.648, 5.617) 0.2335	2.68 (0.94, 7.67) 0.0559	2.79 (0.95, 8.22) 0.0628	-0.04 (-0.07, -0.01)
Periphere sensorische Neuropathie	17 (4.63)	3 (1.68)	2.08 (0.601, 7.182) 0.2380	2.76 (0.82, 9.31) 0.0940	2.85 (0.82, 9.85) 0.0981	-0.03 (-0.06, -0.00)
Hypoästhesie	12 (3.27)	1 (0.56)	4.20 (0.541, 32.633) 0.1362	5.85 (0.77, 44.66) 0.0700	6.02 (0.78, 46.64) 0.0859	-0.03 (-0.05, -0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Ischias	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0525	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Migräne	8 (2.18)	5 (2.79)	0.46 (0.146, 1.475) 0.1839	0.78 (0.26, 2.35) 0.7660	0.78 (0.25, 2.41) 0.6597	0.01 (-0.02, 0.03)
Geschmacksstörung	11 (3.00)	4 (2.23)	1.21 (0.380, 3.820) 0.7502	1.34 (0.43, 4.15) 0.7829	1.35 (0.42, 4.31) 0.6101	-0.01 (-0.04, 0.02)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	187 (50.95)	70 (39.11)	1.11 (0.844, 1.467) 0.4428	1.30 (1.06, 1.61) 0.0105	1.62 (1.13, 2.33) 0.0095	-0.12 (-0.21, -0.03)
Nasopharyngitis	50 (13.62)	15 (8.38)	1.13 (0.632, 2.032) 0.6753	1.63 (0.94, 2.81) 0.0908	1.73 (0.94, 3.16) 0.0785	-0.05 (-0.11, 0.00)
Harnwegsinfektion	47 (12.81)	12 (6.70)	1.55 (0.816, 2.938) 0.1776	1.91 (1.04, 3.51) 0.0389	2.04 (1.06, 3.96) 0.0340	-0.06 (-0.11, -0.01)
Bronchitis	22 (5.99)	6 (3.35)	1.42 (0.571, 3.535) 0.4477	1.79 (0.74, 4.33) 0.2198	1.84 (0.73, 4.62) 0.1949	-0.03 (-0.06, 0.01)
Infektion der oberen Atemwege	30 (8.17)	7 (3.91)	1.48 (0.643, 3.398) 0.3548	2.09 (0.94, 4.67) 0.0704	2.19 (0.94, 5.08) 0.0688	-0.04 (-0.08, -0.00)
Sinusitis	25 (6.81)	3 (1.68)	2.80 (0.839, 9.356) 0.0806	4.06 (1.24, 13.28) 0.0117	4.29 (1.28, 14.40) 0.0185	-0.05 (-0.08, -0.02)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gastroenteritis	10 (2.72)	1 (0.56)	3.30 (0.416, 26.190) 0.2315	4.88 (0.63, 37.81) 0.1123	4.99 (0.63, 39.26) 0.1270	-0.02 (-0.04, -0.00)
Pneumonie	12 (3.27)	2 (1.12)	2.03 (0.447, 9.205) 0.3499	2.93 (0.66, 12.94) 0.1604	2.99 (0.66, 13.51) 0.1543	-0.02 (-0.05, 0.00)
Rhinitis	14 (3.81)	8 (4.47)	0.69 (0.285, 1.660) 0.4033	0.85 (0.37, 2.00) 0.8171	0.85 (0.35, 2.06) 0.7153	0.01 (-0.03, 0.04)
Pharyngitis	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0886	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Herpes Zoster	8 (2.18)	2 (1.12)	1.08 (0.223, 5.245) 0.9221	1.95 (0.42, 9.09) 0.5101	1.97 (0.41, 9.38) 0.3935	-0.01 (-0.03, 0.01)
Influenza	8 (2.18)	6 (3.35)	0.37 (0.127, 1.109) 0.0663	0.65 (0.23, 1.85) 0.4026	0.64 (0.22, 1.88) 0.4195	0.01 (-0.02, 0.04)
Konjunktivitis	7 (1.91)	4 (2.23)	0.67 (0.192, 2.347) 0.5307	0.85 (0.25, 2.88) 0.7559	0.85 (0.25, 2.95) 0.7985	0.00 (-0.02, 0.03)
Blasenentzündung	7 (1.91)	4 (2.23)	0.74 (0.214, 2.537) 0.6283	0.85 (0.25, 2.88) 0.7559	0.85 (0.25, 2.95) 0.7985	0.00 (-0.02, 0.03)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	171 (46.59)	83 (46.37)	0.82 (0.633, 1.074) 0.1518	1.01 (0.83, 1.22) 1.0000	1.01 (0.71, 1.44) 0.9605	-0.00 (-0.09, 0.09)
Rückenschmerzen	62 (16.89)	24 (13.41)	0.96 (0.594, 1.565) 0.8821	1.26 (0.82, 1.95) 0.3189	1.31 (0.79, 2.19) 0.2949	-0.03 (-0.10, 0.03)
Arthralgie	55 (14.99)	24 (13.41)	0.81 (0.500, 1.327) 0.4109	1.12 (0.72, 1.74) 0.6980	1.14 (0.68, 1.91) 0.6227	-0.02 (-0.08, 0.05)
Myalgie	36 (9.81)	18 (10.06)	0.83 (0.471, 1.474) 0.5319	0.98 (0.57, 1.67) 1.0000	0.97 (0.54, 1.77) 0.9278	0.00 (-0.05, 0.06)
Muskelkrämpfe	30 (8.17)	7 (3.91)	1.47 (0.639, 3.387) 0.3608	2.09 (0.94, 4.67) 0.0704	2.19 (0.94, 5.08) 0.0688	-0.04 (-0.08, -0.00)
Schmerzen in den Extremitäten	35 (9.54)	17 (9.50)	0.66 (0.363, 1.199) 0.1704	1.00 (0.58, 1.74) 1.0000	1.01 (0.55, 1.85) 0.9882	-0.00 (-0.05, 0.05)
Schmerzen des Bewegungsapparates	23 (6.27)	5 (2.79)	1.71 (0.642, 4.536) 0.2784	2.24 (0.87, 5.80) 0.0993	2.33 (0.87, 6.23) 0.0926	-0.03 (-0.07, -0.00)
Nackenschmerzen	16 (4.36)	2 (1.12)	2.96 (0.673, 12.990) 0.1324	3.90 (0.91, 16.79) 0.0703	4.03 (0.92, 17.74) 0.0649	-0.03 (-0.06, -0.01)
Muskelschwäche	13 (3.54)	2 (1.12)	2.19 (0.488, 9.877) 0.2938	3.17 (0.72, 13.90) 0.1610	3.25 (0.73, 14.56) 0.1234	-0.02 (-0.05, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Muskuloskelettaler Brustschmerz	14 (3.81)	7 (3.91)	0.69 (0.273, 1.739) 0.4291	0.98 (0.40, 2.37) 1.0000	0.98 (0.39, 2.46) 0.9564	0.00 (-0.03, 0.04)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	170 (46.32)	49 (27.37)	1.66 (1.209, 2.290) 0.0016	1.69 (1.30, 2.20) <0.0001	2.29 (1.55, 3.37) <0.0001	-0.19 (-0.27, -0.11)
Photosensitivitätsreaktionen	36 (9.81)	1 (0.56)	15.22 (2.081, 111.238) 0.0003	17.56 (2.43, 127.0) <0.0001	19.36 (2.63, 142.4) 0.0036	-0.09 (-0.12, -0.06)
Alopezie	33 (8.99)	14 (7.82)	0.88 (0.466, 1.668) 0.6997	1.15 (0.63, 2.09) 0.7460	1.16 (0.61, 2.24) 0.6474	-0.01 (-0.06, 0.04)
Petechien	19 (5.18)	1 (0.56)	8.77 (1.172, 65.632) 0.0107	9.27 (1.25, 68.68) 0.0060	9.72 (1.29, 73.19) 0.0273	-0.05 (-0.07, -0.02)
Hautausschlag	29 (7.90)	6 (3.35)	1.90 (0.782, 4.619) 0.1496	2.36 (1.00, 5.58) 0.0420	2.47 (1.01, 6.07) 0.0480	-0.05 (-0.08, -0.01)
Trockene Haut	21 (5.72)	8 (4.47)	1.07 (0.470, 2.442) 0.8687	1.28 (0.58, 2.83) 0.6852	1.30 (0.56, 2.99) 0.5410	-0.01 (-0.05, 0.03)
Erythem	10 (2.72)	4 (2.23)	0.90 (0.275, 2.974) 0.8688	1.22 (0.39, 3.83) 1.0000	1.23 (0.38, 3.96) 0.7342	-0.00 (-0.03, 0.02)
Übermäßiges Schwitzen	10 (2.72)	2 (1.12)	2.24 (0.487, 10.268) 0.2879	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Juckreiz	17 (4.63)	11 (6.15)	0.56 (0.258, 1.212) 0.1364	0.75 (0.36, 1.58) 0.5355	0.74 (0.34, 1.62) 0.4532	0.02 (-0.03, 0.06)
Untersuchungen	179 (48.77)	37 (20.67)	2.76 (1.933, 3.930) <0.0001	2.36 (1.74, 3.20) <0.0001	3.65 (2.41, 5.54) <0.0001	-0.28 (-0.36, -0.20)
Verminderte Thrombozytenzahl	78 (21.25)	3 (1.68)	13.50 (4.258, 42.797) <0.0001	12.68 (4.06, 39.62) <0.0001	15.83 (4.92, 50.93) <0.0001	-0.20 (-0.24, -0.15)
Verminderte Neutrophilenzahl	54 (14.71)	5 (2.79)	5.10 (2.038, 12.784) 0.0001	5.27 (2.15, 12.94) <0.0001	6.00 (2.36, 15.29) 0.0002	-0.12 (-0.16, -0.08)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	27 (7.36)	8 (4.47)	1.49 (0.676, 3.304) 0.3170	1.65 (0.76, 3.55) 0.2638	1.70 (0.76, 3.82) 0.2005	-0.03 (-0.07, 0.01)
Erhöhtes Kreatinin im Blut	26 (7.08)	6 (3.35)	1.75 (0.713, 4.274) 0.2166	2.11 (0.89, 5.04) 0.1187	2.20 (0.89, 5.44) 0.0885	-0.04 (-0.07, -0.00)
Verminderte Leukozytenzahl	42 (11.44)	5 (2.79)	3.69 (1.456, 9.350) 0.0032	4.10 (1.65, 10.18) 0.0005	4.50 (1.75, 11.57) 0.0018	-0.09 (-0.13, -0.05)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	19 (5.18)	2 (1.12)	3.50 (0.810, 15.162) 0.0738	4.63 (1.09, 19.68) 0.0182	4.83 (1.11, 20.98) 0.0355	-0.04 (-0.07, -0.01)
Alkalische Phosphatase im Blut	19 (5.18)	1 (0.56)	7.55 (1.006, 56.643) 0.0207	9.27 (1.25, 68.68) 0.0060	9.72 (1.29, 73.19) 0.0273	-0.05 (-0.07, -0.02)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	21 (5.72)	2 (1.12)	4.03 (0.938, 17.272) 0.0428	5.12 (1.21, 21.60) 0.0113	5.37 (1.25, 23.17) 0.0242	-0.05 (-0.07, -0.02)
Erhöhte Amylase	13 (3.54)	4 (2.23)	1.32 (0.426, 4.085) 0.6288	1.59 (0.52, 4.79) 0.6005	1.61 (0.52, 5.00) 0.4130	-0.01 (-0.04, 0.02)
Verminderte Lymphozytenzahl	8 (2.18)	2 (1.12)	1.93 (0.409, 9.077) 0.3988	1.95 (0.42, 9.09) 0.5101	1.97 (0.41, 9.38) 0.3935	-0.01 (-0.03, 0.01)
Gewichtsabnahme	14 (3.81)	1 (0.56)	5.53 (0.721, 42.462) 0.0644	6.83 (0.91, 51.52) 0.0269	7.06 (0.92, 54.12) 0.0600	-0.03 (-0.05, -0.01)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162 (44.14)	52 (29.05)	1.51 (1.101, 2.062) 0.0097	1.52 (1.18, 1.96) 0.0008	1.93 (1.32, 2.83) 0.0008	-0.15 (-0.23, -0.07)
Verminderter Appetit	97 (26.43)	27 (15.08)	1.77 (1.153, 2.712) 0.0082	1.75 (1.19, 2.58) 0.0032	2.02 (1.26, 3.24) 0.0033	-0.11 (-0.18, -0.04)
Hypomagnesiämie	33 (8.99)	14 (7.82)	0.93 (0.491, 1.748) 0.8132	1.15 (0.63, 2.09) 0.7460	1.16 (0.61, 2.24) 0.6474	-0.01 (-0.06, 0.04)
Hypokaliämie	26 (7.08)	9 (5.03)	1.21 (0.563, 2.603) 0.6257	1.41 (0.68, 2.94) 0.4573	1.44 (0.66, 3.14) 0.3594	-0.02 (-0.06, 0.02)
Hyponatriämie	12 (3.27)	3 (1.68)	1.46 (0.406, 5.250) 0.5605	1.95 (0.56, 6.83) 0.4057	1.98 (0.55, 7.12) 0.2937	-0.02 (-0.04, 0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Hyperglykämie	14 (3.81)	8 (4.47)	0.66 (0.274, 1.610) 0.3622	0.85 (0.37, 2.00) 0.8171	0.85 (0.35, 2.06) 0.7153	0.01 (-0.03, 0.04)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	166 (45.23)	38 (21.23)	2.13 (1.497, 3.037) <0.0001	2.13 (1.57, 2.89) <0.0001	3.06 (2.03, 4.63) <0.0001	-0.24 (-0.32, -0.16)
Dyspnoe	72 (19.62)	15 (8.38)	2.35 (1.344, 4.099) 0.0020	2.34 (1.38, 3.97) 0.0007	2.67 (1.48, 4.81) 0.0011	-0.11 (-0.17, -0.05)
Husten	68 (18.53)	10 (5.59)	2.67 (1.369, 5.212) 0.0027	3.32 (1.75, 6.29) <0.0001	3.84 (1.93, 7.66) 0.0001	-0.13 (-0.18, -0.08)
Oropharyngeale Schmerzen	27 (7.36)	5 (2.79)	2.12 (0.811, 5.558) 0.1165	2.63 (1.03, 6.73) 0.0334	2.76 (1.05, 7.30) 0.0403	-0.05 (-0.08, -0.01)
Nasenbluten	19 (5.18)	4 (2.23)	2.02 (0.684, 5.981) 0.1943	2.32 (0.80, 6.71) 0.1184	2.39 (0.80, 7.13) 0.1186	-0.03 (-0.06, 0.00)
Verstopfte Nase	12 (3.27)	5 (2.79)	0.74 (0.251, 2.160) 0.5756	1.17 (0.42, 3.27) 1.0000	1.18 (0.41, 3.39) 0.7637	-0.00 (-0.03, 0.03)
Allergische Rhinitis	10 (2.72)	2 (1.12)	1.29 (0.278, 6.006) 0.7421	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)
Belastungsdyspnoe	11 (3.00)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0321	NBB (NBB, NBB) 0.0194	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.05, -0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Produktiver Husten	11 (3.00)	2 (1.12)	1.69 (0.366, 7.764) 0.4982	2.68 (0.60, 11.97) 0.2381	2.74 (0.60, 12.47) 0.1938	-0.02 (-0.04, 0.00)
Rhinorrhoe	8 (2.18)	2 (1.12)	1.29 (0.266, 6.269) 0.7506	1.95 (0.42, 9.09) 0.5101	1.97 (0.41, 9.38) 0.3935	-0.01 (-0.03, 0.01)
Pleuraerguss	6 (1.63)	5 (2.79)	0.45 (0.134, 1.510) 0.1853	0.59 (0.18, 1.89) 0.3521	0.58 (0.17, 1.92) 0.3714	0.01 (-0.02, 0.04)
Psychiatrische Störungen	136 (37.06)	34 (18.99)	2.04 (1.397, 2.975) 0.0002	1.95 (1.40, 2.72) <0.0001	2.51 (1.63, 3.86) <0.0001	-0.18 (-0.26, -0.10)
Depression	23 (6.27)	4 (2.23)	2.15 (0.740, 6.277) 0.1496	2.80 (0.99, 7.99) 0.0563	2.93 (1.00, 8.59) 0.0508	-0.04 (-0.07, -0.01)
Schlaflosigkeit	93 (25.34)	16 (8.94)	2.90 (1.704, 4.939) <0.0001	2.84 (1.72, 4.67) <0.0001	3.46 (1.97, 6.08) <0.0001	-0.16 (-0.23, -0.10)
Angst	34 (9.26)	12 (6.70)	1.13 (0.583, 2.207) 0.7100	1.38 (0.73, 2.60) 0.4118	1.42 (0.72, 2.82) 0.3140	-0.03 (-0.07, 0.02)
Schlafstörungen	9 (2.45)	1 (0.56)	4.32 (0.546, 34.108) 0.1303	4.39 (0.56, 34.38) 0.1777	4.48 (0.56, 35.60) 0.1567	-0.02 (-0.04, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gefäßerkrankungen	134 (36.51)	25 (13.97)	2.62 (1.705, 4.020) <0.0001	2.61 (1.77, 3.85) <0.0001	3.54 (2.21, 5.69) <0.0001	-0.23 (-0.30, -0.15)
Hypertonie	84 (22.89)	9 (5.03)	4.41 (2.216, 8.790) <0.0001	4.55 (2.34, 8.84) <0.0001	5.61 (2.75, 11.44) <0.0001	-0.18 (-0.23, -0.13)
Hypotonie	13 (3.54)	3 (1.68)	1.77 (0.498, 6.297) 0.3711	2.11 (0.61, 7.32) 0.2870	2.15 (0.61, 7.66) 0.2356	-0.02 (-0.05, 0.01)
Bluterguss	12 (3.27)	1 (0.56)	5.13 (0.662, 39.710) 0.0814	5.85 (0.77, 44.66) 0.0700	6.02 (0.78, 46.64) 0.0859	-0.03 (-0.05, -0.01)
Hitzewallung	34 (9.26)	9 (5.03)	1.68 (0.801, 3.512) 0.1662	1.84 (0.90, 3.76) 0.0923	1.93 (0.90, 4.11) 0.0893	-0.04 (-0.09, 0.00)
Herzerkrankungen	80 (21.80)	9 (5.03)	4.21 (2.108, 8.399) <0.0001	4.34 (2.23, 8.44) <0.0001	5.27 (2.58, 10.76) <0.0001	-0.17 (-0.22, -0.11)
Herzklopfen	41 (11.17)	5 (2.79)	3.72 (1.465, 9.435) 0.0030	4.00 (1.61, 9.95) 0.0005	4.38 (1.70, 11.28) 0.0022	-0.08 (-0.12, -0.04)
Tachykardie	26 (7.08)	2 (1.12)	5.63 (1.331, 23.807) 0.0081	6.34 (1.52, 26.42) 0.0017	6.75 (1.58, 28.76) 0.0098	-0.06 (-0.09, -0.03)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (16.89)	13 (7.26)	1.78 (0.972, 3.258) 0.0586	2.33 (1.32, 4.12) 0.0021	2.60 (1.39, 4.86) 0.0029	-0.10 (-0.15, -0.04)
Sturz	8 (2.18)	4 (2.23)	0.61 (0.178, 2.103) 0.4321	0.98 (0.30, 3.20) 1.0000	0.98 (0.29, 3.28) 0.9673	0.00 (-0.03, 0.03)
Prellung	22 (5.99)	2 (1.12)	4.21 (0.983, 18.063) 0.0354	5.37 (1.28, 22.56) 0.0071	5.64 (1.31, 24.27) 0.0201	-0.05 (-0.08, -0.02)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	42 (11.44)	15 (8.38)	0.97 (0.535, 1.776) 0.9331	1.37 (0.78, 2.40) 0.2998	1.41 (0.76, 2.62) 0.2735	-0.03 (-0.08, 0.02)
Vaginalblutungen	5 (1.36)	5 (2.79)	0.37 (0.105, 1.330) 0.1150	0.49 (0.14, 1.66) 0.3085	0.48 (0.14, 1.68) 0.2517	0.01 (-0.01, 0.04)
Beckenschmerzen	12 (3.27)	3 (1.68)	1.51 (0.419, 5.430) 0.5256	1.95 (0.56, 6.83) 0.4057	1.98 (0.55, 7.12) 0.2937	-0.02 (-0.04, 0.01)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (11.44)	14 (7.82)	1.03 (0.554, 1.905) 0.9317	1.46 (0.82, 2.61) 0.2298	1.52 (0.81, 2.87) 0.1928	-0.04 (-0.09, 0.01)
Dysurie	10 (2.72)	2 (1.12)	2.09 (0.450, 9.713) 0.3365	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)
Pollakisurie	8 (2.18)	4 (2.23)	0.67 (0.193, 2.312) 0.5215	0.98 (0.30, 3.20) 1.0000	0.98 (0.29, 3.28) 0.9673	0.00 (-0.03, 0.03)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Augenerkrankungen	41 (11.17)	12 (6.70)	1.27 (0.665, 2.445) 0.4627	1.67 (0.90, 3.09) 0.1230	1.75 (0.90, 3.42) 0.1014	-0.04 (-0.09, 0.00)
Trockenen Auges	10 (2.72)	2 (1.12)	2.08 (0.453, 9.559) 0.3359	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)
Verschwommensehen	9 (2.45)	2 (1.12)	1.25 (0.261, 5.976) 0.7804	2.20 (0.48, 10.05) 0.5172	2.23 (0.48, 10.41) 0.3096	-0.01 (-0.04, 0.01)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (8.72)	7 (3.91)	1.74 (0.762, 3.969) 0.1833	2.23 (1.00, 4.95) 0.0504	2.35 (1.02, 5.43) 0.0460	-0.05 (-0.09, -0.01)
Tinnitus	10 (2.72)	2 (1.12)	1.80 (0.388, 8.349) 0.4467	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)
Schwindel	12 (3.27)	3 (1.68)	1.52 (0.422, 5.464) 0.5192	1.95 (0.56, 6.83) 0.4057	1.98 (0.55, 7.12) 0.2937	-0.02 (-0.04, 0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	23 (6.27)	7 (3.91)	0.94 (0.398, 2.235) 0.8935	1.60 (0.70, 3.66) 0.3194	1.64 (0.69, 3.90) 0.2610	-0.02 (-0.06, 0.01)
Erkrankungen des Immunsystems	9 (2.45)	5 (2.79)	0.56 (0.180, 1.711) 0.2995	0.88 (0.30, 2.58) 0.7800	0.88 (0.29, 2.65) 0.8131	0.00 (-0.03, 0.03)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (1.91)	4 (2.23)	0.56 (0.161, 1.969) 0.3622	0.85 (0.25, 2.88) 0.7559	0.85 (0.25, 2.95) 0.7985	0.00 (-0.02, 0.03)
Chirurgische und medizinische Verfahren	8 (2.18)	2 (1.12)	1.30 (0.271, 6.262) 0.7404	1.95 (0.42, 9.09) 0.5101	1.97 (0.41, 9.38) 0.3935	-0.01 (-0.03, 0.01)
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.2.1, 3.9.1)						

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (SAF)				
	Niraparib N=177		Placebo N=88		RR (95% KI)*
	n*	(%) [1]	n*	(%) [1]	
Verminderte Leukozytenzahl ^a	105	59.3	38	43.2	1.37 (1.05, 1.8)
Verminderte Neutrophilenzahl	104	58.8	37	42.0	1.40 (1.06, 1.84)
Verminderte Thrombozytenzahl	97	54.8	22	25.0	2.19 (1.49, 3.22)
Anämie	94	53.1	25	28.4	1.87 (1.31, 2.68)
Übelkeit	94	53.1	17	19.3	2.75 (1.76, 4.31)
Erbrechen	57	32.2	4	4.5	7.08 (2.66, 18.90)
Verstopfung	53	29.9	9	10.2	2.93 (1.52, 5.66)
Schlaflosigkeit	51	28.8	8	9.1	3.16 (1.57, 6.37)
Asthenie	45	25.4	22	25.0	1.02 (0.65, 1.58)
Erhöhte Alanin-Transaminase	42	23.7	9	10.2	2.32 (1.18, 4.56)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	39	22.0	7	8.0	2.75 (1.28, 5.89)
Gewichtsverlust	39	22.0	8	9.1	2.42 (1.18, 4.95)
Infektionen der oberen Atemwege	37	20.9	5	5.7	3.68 (1.50, 9.03)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	35	19.8	11	12.5	1.58 (0.85, 2.97)
Statistische Methodik	a: Die verminderte Leukozytenzahl umfasst Berichte über verminderte Leukozytenzahl und Leukopenie. [1] Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation				
* Eigene Berechnungen Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 13, 14)					

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.3 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.2 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 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	Die Definition von unerwünschten Ereignissen (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 unterschied sich von UEs nur hinsichtlich der Einstufung des Schweregrads. Der Schweregrad 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 4.3.1.3.1.9.1.
NORA	Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 in der Studie NORA liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden sind und mit den Operationalisierungen in PR-30-5011-C (NOVA) vergleichbar sind.

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PR-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (SAF)	
PR-30-5011-C (NOVA)	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	280 (76.3)	43 (24.0)
Relatives Risiko	3.18	
95% Konfidenzintervall	(2.43, 4.15)	
p-Wert ^a	<0.0001	
Odds Ratio^b	10.18	
95% Konfidenzintervall	(6.70, 15.48)	
p-Wert	<0.0001	
Absolute Risikoreduktion	-0.52	
95% Konfidenzintervall	(-0.60, -0.45)	
a: Fisher's Exact Test		
b: Logistische Regression ohne Kovariablen		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.1.1)		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (SAF)	
NORA	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	90 (50.8)	17 (19.3)
Relatives Risiko*	2.63	
95% Konfidenzintervall*	(1.68, 4.13)	
* Eigene Berechnung Quelle: (5Wu, et al., 2020. Seite 13)		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Unerwünschte Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

PR-30-5011-C (NOVA) SAF	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	280 (76.3)	43 (24.0)
HR ^a [95% KI]	5.24 (3.785, 7.265)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95% KI] ^b	1.6 (1.0, 2.1)	72.4 (20.1, NBB)
NBB=Nicht berechenbar Unter „Ereignis“ ist ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 zu verstehen. a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib b: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (82GSK, 2020, Tabelle 3.12.1)		

Für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

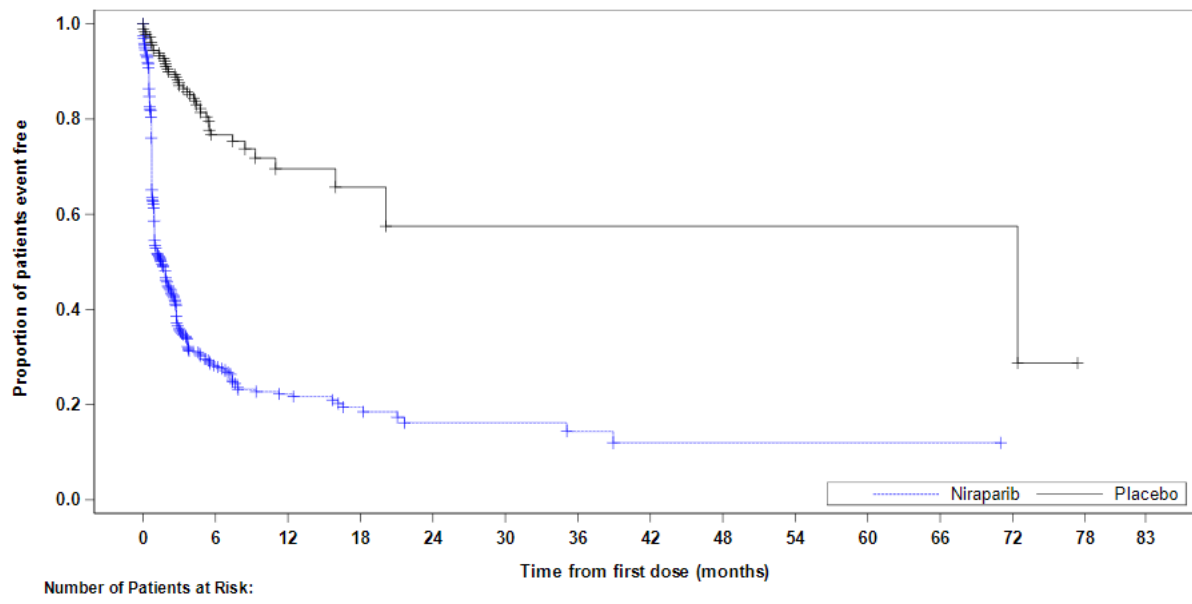


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

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

Gemäß den Anforderungen wurden die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE ≥ 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.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	191 (52.04)	2 (1.12)	64.55 (16.022, 260.025) <0.0001	46.58 (11.70, 185.5) <0.0001	96.04 (23.48, 392.9) <0.0001	-0.51 (-0.56, -0.46)
Thrombozytopenie	109 (29.70)	1 (0.56)	61.56 (8.594, 440.935) <0.0001	53.16 (7.48, 377.7) <0.0001	75.20 (10.40, 543.7) <0.0001	-0.29 (-0.34, -0.24)
Anämie	97 (26.43)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.26 (-0.31, -0.22)
Neutropenie	43 (11.72)	1 (0.56)	21.42 (2.948, 155.563) <0.0001	20.97 (2.91, 151.1) <0.0001	23.62 (3.23, 173.0) 0.0019	-0.11 (-0.15, -0.08)
Leukopenie	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0316	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Untersuchungen	89 (24.25)	9 (5.03)	5.06 (2.548, 10.065) <0.0001	4.82 (2.49, 9.35) <0.0001	6.05 (2.97, 12.32) <0.0001	-0.19 (-0.25, -0.14)
Verminderte Neutrophilenzahl	35 (9.54)	2 (1.12)	8.22 (1.973, 34.237) 0.0005	8.54 (2.08, 35.09) 0.0001	9.33 (2.22, 39.24) 0.0023	-0.08 (-0.12, -0.05)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Verminderte Thrombozytenzahl	29 (7.90)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0002	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.08 (-0.11, -0.05)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	14 (3.81)	3 (1.68)	2.15 (0.615, 7.508) 0.2194	2.28 (0.66, 7.82) 0.2925	2.33 (0.66, 8.20) 0.1890	-0.02 (-0.05, 0.01)
Verminderte Leukozytenzahl	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0435	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (10.08)	16 (8.94)	0.88 (0.483, 1.589) 0.6624	1.13 (0.65, 1.97) 0.7590	1.14 (0.62, 2.11) 0.6721	-0.01 (-0.06, 0.04)
Übelkeit	12 (3.27)	2 (1.12)	2.56 (0.569, 11.536) 0.2041	2.93 (0.66, 12.94) 0.1604	2.99 (0.66, 13.51) 0.1543	-0.02 (-0.05, 0.00)
Dünndarmobstruktion	8 (2.18)	5 (2.79)	0.51 (0.161, 1.586) 0.2340	0.78 (0.26, 2.35) 0.7660	0.78 (0.25, 2.41) 0.6597	0.01 (-0.02, 0.03)
Gefäßerkrankungen	44 (11.99)	4 (2.23)	4.64 (1.664, 12.959) 0.0013	5.37 (1.96, 14.70) 0.0001	5.96 (2.11, 16.86) 0.0008	-0.10 (-0.14, -0.06)
Hypertonie	34 (9.26)	4 (2.23)	3.49 (1.234, 9.865) 0.0121	4.15 (1.49, 11.50) 0.0019	4.47 (1.56, 12.79) 0.0053	-0.07 (-0.11, -0.03)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (9.54)	3 (1.68)	5.76 (1.770, 18.754) 0.0010	5.69 (1.77, 18.25) 0.0005	6.19 (1.88, 20.39) 0.0028	-0.08 (-0.11, -0.04)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Asthenie	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0301	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Fatigue	22 (5.99)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0010	NBB (NBB, NBB) 0.0002	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.06 (-0.08, -0.04)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (5.45)	7 (3.91)	0.99 (0.415, 2.384) 0.9897	1.39 (0.60, 3.23) 0.5313	1.42 (0.59, 3.41) 0.4383	-0.02 (-0.05, 0.02)
Hypokaliämie	7 (1.91)	3 (1.68)	0.79 (0.199, 3.173) 0.7446	1.14 (0.30, 4.35) 1.0000	1.14 (0.29, 4.46) 0.8500	-0.00 (-0.03, 0.02)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3.54)	4 (2.23)	1.27 (0.407, 3.937) 0.6827	1.59 (0.52, 4.79) 0.6005	1.61 (0.52, 5.00) 0.4130	-0.01 (-0.04, 0.02)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	13 (3.54)	3 (1.68)	1.91 (0.543, 6.727) 0.3040	2.11 (0.61, 7.32) 0.2870	2.15 (0.61, 7.66) 0.2356	-0.02 (-0.05, 0.01)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	11 (3.00)	4 (2.23)	0.75 (0.231, 2.424) 0.6276	1.34 (0.43, 4.15) 0.7829	1.35 (0.42, 4.31) 0.6101	-0.01 (-0.04, 0.02)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2.18)	3 (1.68)	0.89 (0.228, 3.444) 0.8618	1.30 (0.35, 4.84) 1.0000	1.31 (0.34, 4.99) 0.6949	-0.01 (-0.03, 0.02)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.3.1, 3.13.1)						

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven der Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (SAF)				
	Niraparib N=177		Placebo N=88		RR (95% KI)*
PT	n*	(%) [1]	n*	(%) [1]	
Verminderte Leukozytenzahl	13	7.3	2	2.3	3.17 (0.74, 13.66)
Verminderte Neutrozytenzahl	36	20.3	7	8.0	2.56 (1.19, 5.51)
Verminderte Thrombozytenzahl	20	11.3	1	1.1	10.27 (1.36, 77.73)
Anämie	26	14.7	2	2.3	6.46 (1.57, 26.62)
Übelkeit	0	0	0	0	NBB
Erbrechen	4	2.3	0	0	NBB
Verstopfung	1	0.6	0	0	NBB
Schlaflosigkeit	1	0.6	0	0	NBB
Asthenie	1	0.6	0	0	NBB
Erhöhte Alanin-Transaminase	1	0.6	1	1.1	0.55 (0.04, 8.47)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	3	1.7	0	0	NBB
Gewichtsverlust	0	0	1	1.1	0 (NBB, NBB)
Infektionen der oberen Atemwege	0	0	0	0	NBB
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	2	1.1	1	1.1	1.00 (0.09, 11.29)
Statistische Methodik	a: Die verminderte Leukozytenzahl umfasst Berichte über verminderte Leukozytenzahl und Leukopenie. [1] Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation				
Quelle: (⁵ Wu, et al., 2020, Seite 13, 14)					
NBB=Nicht berechenbar					
* Eigene Berechnung					

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.3 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.3 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 4-89: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	<p>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) war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlich war, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte, • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte, • eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte, • als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patientin gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern. <p>Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.1.9.1.</p>
NORA	<p>Zur Operationalisierung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) in der Studie NORA liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (nicht tödlich) gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden sind allgemeinen Standards erhoben worden sind und mit den Operationalisierungen in PR-30-5011-C (NOVA) vergleichbar sind.</p>

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	126 (34.3)	27 (15.1)
Relatives Risiko	2.28	
95% Konfidenzintervall	(1.56, 3.31)	
p-Wert ^a	<0.0001	
Odds Ratio^b	2.94	
95% Konfidenzintervall	(1.85, 4.67)	
p-Wert	<0.0001	
Absolute Risikoreduktion	-0.19	
95% Konfidenzintervall	(-0.26, -0.12)	
a: Fisher's Exact Test		
b: Logistische Regression ohne Kovariablen		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.1.1)		

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (SAF)	
	Niraparib	Placebo
NORA	N=177	N=88
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	31 (17.5)	10 (11.4)
Relatives Risiko*	1.54	
95% Konfidenzintervall*	(0.79, 3.00)	
*Eigene Berechnung		
Quelle: (⁵ Wu, et al., 2020, Seite 13)		

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.4 dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

PR-30-5011-C (NOVA) SAF	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	126 (34.3)	27 (15.1)
HR ^a	2.14	
[95% KI]	(1.409, 3.252)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.0003	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate)	43.2	NBB
[95% KI] ^b	(29.6, 70.9)	(NBB, NBB)
Unter „Ereignis“ ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (nicht tödlich) zu verstehen. a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib b: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.21.1)		

Für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

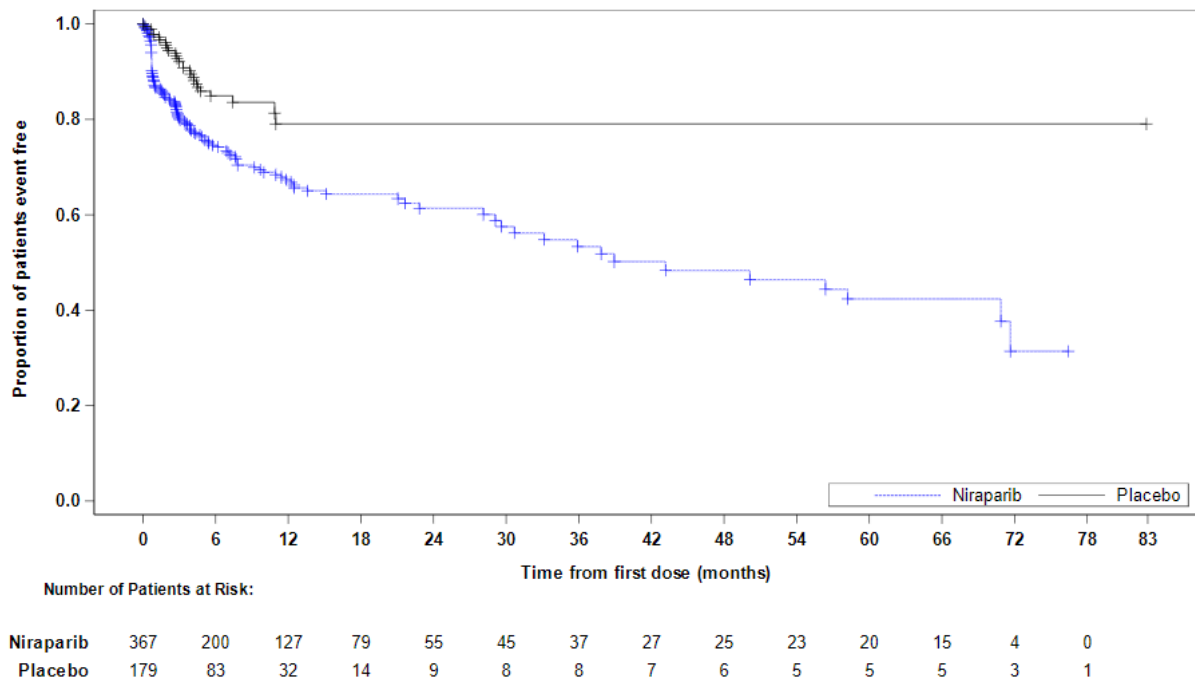


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

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

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.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	57 (15.53)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.16 (-0.19, -0.12)
Thrombozytopenie	41 (11.17)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.11 (-0.14, -0.08)
Anämie	17 (4.63)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0050	NBB (NBB, NBB) 0.0013	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.05 (-0.07, -0.02)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (7.63)	14 (7.82)	0.72 (0.373, 1.377) 0.3161	0.98 (0.53, 1.81) 1.0000	0.97 (0.50, 1.90) 0.9371	0.00 (-0.05, 0.05)
Dünndarmobstruktion	9 (2.45)	4 (2.23)	0.68 (0.204, 2.276) 0.5312	1.10 (0.34, 3.52) 1.0000	1.10 (0.33, 3.62) 0.8756	-0.00 (-0.03, 0.02)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (3.81)	5 (2.79)	1.17 (0.416, 3.275) 0.7688	1.37 (0.50, 3.73) 0.6268	1.38 (0.49, 3.89) 0.5426	-0.01 (-0.04, 0.02)

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

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	12 (3.27)	4 (2.23)	0.84 (0.265, 2.687) 0.7746	1.46 (0.48, 4.47) 0.5980	1.48 (0.47, 4.65) 0.5034	-0.01 (-0.04, 0.02)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	10 (2.72)	2 (1.12)	2.08 (0.453, 9.536) 0.3360	2.44 (0.54, 11.01) 0.3533	2.48 (0.54, 11.44) 0.2445	-0.02 (-0.04, 0.01)
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich) während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.4.1,3.22.1)						

Die Kaplan-Meier Kurven aller SOC und PTs, sofern diese berechenbar sind, finden sich in Anhang 4-G.

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.4 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 4-95: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	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: <ul style="list-style-type: none"> • Zum Tod führte Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.1.9.1.
NORA	Zur Operationalisierung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (tödlich) in der Studie NORA liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (tödlich) gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden sind und mit den Operationalisierungen in PR-30-5011-C (NOVA) vergleichbar sind.

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (0.8)	0
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	(NBB, NBB)	
p-Wert ^a	0.5544	
Odds Ratio^b	NBB	
95% Konfidenzintervall	(NBB, NBB)	
p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion	-0.01	
95% Konfidenzintervall	(-0.02, 0.00)	
NBB=Nicht berechenbar		
a: Fisher's Exact Test		
b: Logistische Regression ohne Kovariablen		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.1.1)		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) (SAF)	
	Niraparib	Placebo
NORA	N=177	N=88
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (1.1)
Relatives Risiko*	0.17	
95% Konfidenzintervall*	(0.01, 4.05)	
NBB= Nicht berechenbar		
*Eigene Berechnung, mit Nullzellenkorrektur (0.5)		
Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 13)		

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

PR-30-5011-C (NOVA) SAF	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	3 (0.8)	0
HR ^a	NBB	
[95% KI]	NBB	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0.4778	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate)	NBB	NBB
[95% KI] ^b	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
NBB=Nicht berechenbar		
Unter „Ereignis“ ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (tödlich) zu verstehen.		
a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib		
b: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (82GSK, 2020, Tabelle 3.20.1)		

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) wurde kein statistisch signifikanter Effekt für Niraparib festgestellt.

Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend dargestellt.

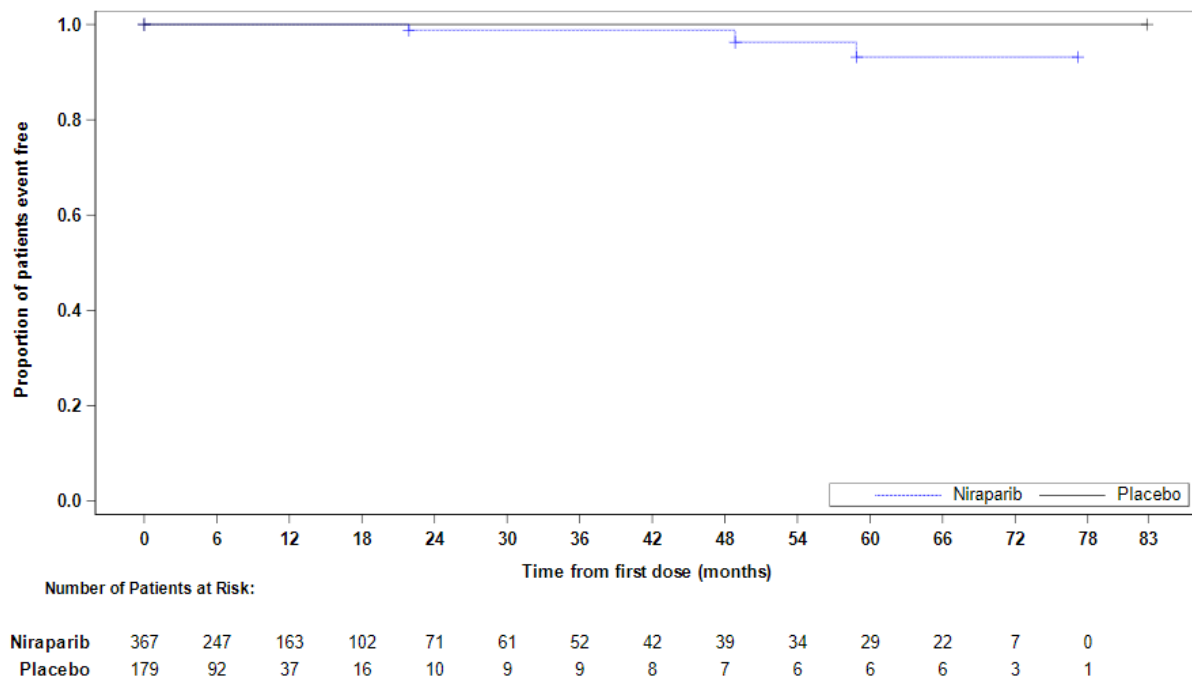


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Auf Grund dieser geringen Ereigniszahlen, werden die tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) dargestellt.

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.5 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.5 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 4-100: Operationalisierung von „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PR-30-5011-C (NOVA)	Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Studienabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten. 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. Alle anderen Operationalisierungen bezüglich unerwünschter Ereignisse und die Darstellung der Ergebnisse sind identisch zu den Angaben für unerwünschte Ereignisse in 4.3.1.3.1.9.1.
NORA	Zur Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie NORA liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden sind und mit den Operationalisierungen in PR-30-5011-C (NOVA) vergleichbar sind.

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 4-101: 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-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erheber der Endpunkte und die Patientinnen waren in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation

erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ in den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	67 (18.3)	4 (2.2)
Relatives Risiko	8.17	
95% Konfidenzintervall	(3.03, 22.05)	
p-Wert ^a	<0.0001	
Odds Ratio^b	9.77	
95% Konfidenzintervall	(3.50, 27.26)	
p-Wert	<0.0001	
Absolute Risikoreduktion	-0.16	
95% Konfidenzintervall	(-0.21, -0.12)	
a: Fisher's Exact Test		
b: Logistische Regression ohne Kovariablen		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.1.1)		

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SAF)	
	Niraparib	Placebo
NORA	N=177	N=88
Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	7 (4.0)	5 (5.7)
Relatives Risiko*	0.70	
95% Konfidenzintervall*	(0.23, 2.13)	
*Eigene Berechnung Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 13)		

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

PR-30-5011-C (NOVA) SAF	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Anzahl der Patientinnen mit Ereignis, n (%)	67 (18.3)	4 (2.2)
HR ^a [95% KI]	6.61 (2.402, 18.202)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0.0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95% KI] ^b	NBB (58.4, NBB)	NBB (NBB, NBB)
NBB=Nicht berechenbar Unter „Ereignis“ ist ein Studienabbruch aufgrund des unerwünschten Ereignisses zu verstehen. a: Basierend auf dem Cox Proportional Hazards Model; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib b: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		
Quelle: (82GSK, 2020, Tabelle 3.11.1)		

Für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

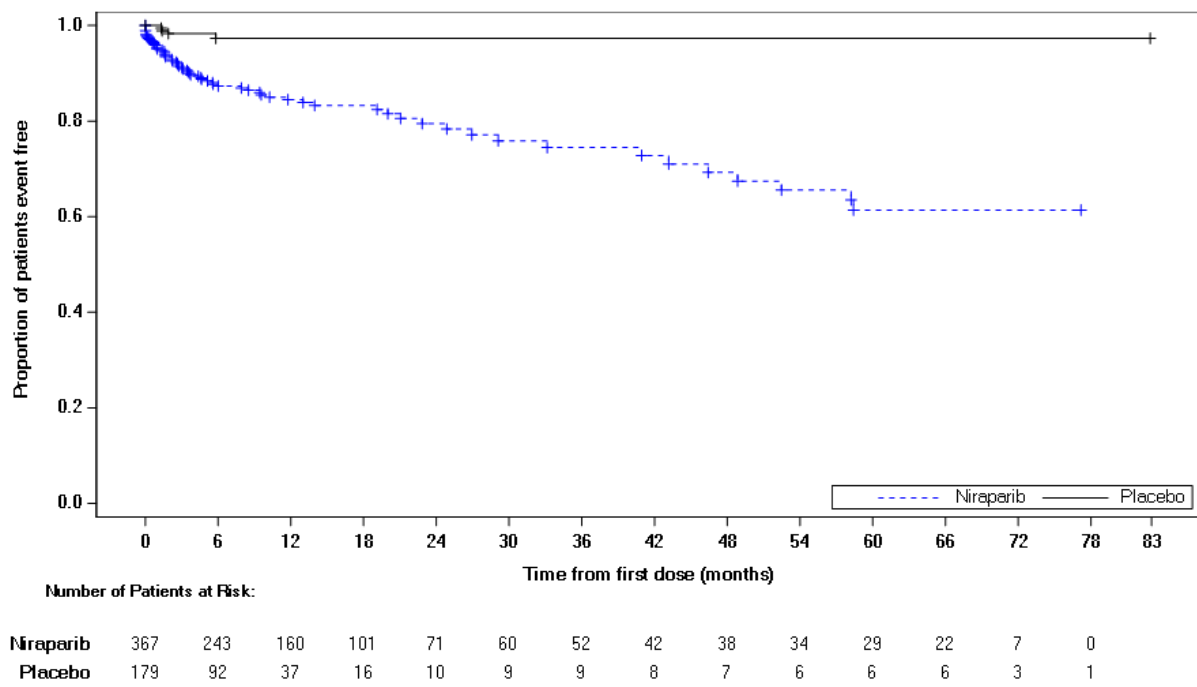


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

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

Gemäß den Anforderungen wurden die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) ausgewertet.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (5.18)	1 (0.56)	7.58 (1.009, 56.913) 0.0205	9.27 (1.25, 68.68) 0.0060	9.72 (1.29, 73.19) 0.0273	-0.05 (-0.07, -0.02)
Thrombozytopenie	9 (2.45)	1 (0.56)	3.19 (0.398, 25.635) 0.2489	4.39 (0.56, 34.38) 0.1777	4.48 (0.56, 35.60) 0.1567	-0.02 (-0.04, 0.00)
Anämie	6 (1.63)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1101	NBB (NBB, NBB) 0.1846	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.03, -0.00)
Neutropenie	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2486	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)
Panzytopenie	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4111	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (3.81)	1 (0.56)	5.27 (0.685, 40.581) 0.0747	6.83 (0.91, 51.52) 0.0269	7.06 (0.92, 54.12) 0.0600	-0.03 (-0.05, -0.01)
Erbrechen	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2258	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Dünndarmobstruktion	2 (0.54)	1 (0.56)	0.47 (0.039, 5.696) 0.5457	0.98 (0.09, 10.69) 1.0000	0.98 (0.09, 10.83) 0.9838	0.00 (-0.01, 0.01)
Übelkeit	7 (1.91)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0778	NBB (NBB, NBB) 0.1020	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.03, -0.01)
Bauchwassersucht	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.7055	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Verstopfung	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Diarrhoe	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.7055	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Darmverschluss	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4710	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Bösartige gastrointestinale Obstruktion	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.7009	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Untersuchungen	14 (3.81)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0234	NBB (NBB, NBB) 0.0067	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.04 (-0.06, -0.02)
Erhöhte Gamma- Glutamyltransferase	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4054	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Verminderte Thrombozytenzahl	7 (1.91)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1319	NBB (NBB, NBB) 0.1020	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.03, -0.01)
Verminderte Neutrophilenzahl	4 (1.09)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1692	NBB (NBB, NBB) 0.3085	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, -0.00)
Tastbare Lymphknoten	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5949	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0145	NBB (NBB, NBB) 0.0111	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.05, -0.01)
Fatigue	10 (2.72)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0257	NBB (NBB, NBB) 0.0350	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.03 (-0.04, -0.01)
Asthenie	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3230	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Schmerzen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	7 (1.91)	2 (1.12)	0.93 (0.186, 4.683) 0.9335	1.71 (0.36, 8.13) 0.7247	1.72 (0.35, 8.37) 0.5012	-0.01 (-0.03, 0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Myelodysplastisches Syndrom	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4600	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)
Akute myeloische Leukämie	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5591	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Metastasen im zentralen Nervensystem	1 (0.27)	1 (0.56)	0.29 (0.016, +5.262) 0.3818	0.49 (0.03, 7.75) 0.5486	0.49 (0.03, 7.82) 0.6110	0.00 (-0.01, 0.02)
Undifferenziertes Sarkom	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4770	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Brustkrebs	0	1 (0.56)	NBB (NBB, NBB) 0.1561	NBB (NBB, NBB) 0.3278	NBB (NBB, NBB) NBB	0.01 (-0.01, 0.02)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1.09)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1716	NBB (NBB, NBB) 0.3085	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, -0.00)
Schwindel	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3541	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Kopfschmerzen	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3150	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2306	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Verminderter Appetit	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2306	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	3 (0.82)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3018	NBB (NBB, NBB) 0.5544	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.02, 0.00)
Husten	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.6600	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Dyspnoe	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Pleuraerguss	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5310	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4801	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Cholestase	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.6171	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Leberversagen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.6190	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3065	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Myalgie	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4699	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Nackenschmerzen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4699	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Psychiatrische Störungen	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.3230	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Halluzinationen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Schlaflosigkeit	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Herzerkrankungen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Herzklopfen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.6600	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Pneumonie	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.6600	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Übermäßiges Schwitzen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4849	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Gefäßerkrankungen	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4807	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Hypertensive Krise	1 (0.27)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4807	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.00 (-0.01, 0.00)
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, der zu einem Studienabbruch führte [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher’s Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					

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

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)					
	NOVA SOC PT	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]
n (%) [1]		n (%) [1]				
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.6.1, 3.11.9)						

Die Kaplan-Meier Kurven aller SOC und PTs, sofern diese berechenbar sind, finden sich in Anhang 4-G.

Die Meta-Analysen der wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführt und sind in Abschnitt 4.3.2.1.5.7 dargestellt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.6 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 4-106: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung																				
NOVA	<p>Die Definition von unerwünschten Ereignissen von besonderem 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.</p> <p>Die nachfolgenden 9 Gruppen wurden basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil von Niraparib und anderen Substanzen derselben Wirkstoffklasse ausgewählt im Studienprotokoll vorab definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UESI Bezeichnung</th> <th>Auswahl der Preferred Terms^a (MedDRA Version 20.1)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thrombozytopenie-Ereignisse^b</td> <td>Hämatopoetische Thrombozytopenie SMQ (Breit)</td> </tr> <tr> <td>Anämie- Ereignisse^b</td> <td>Hämatopoetische Erythropenie SMQ (Breit)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie- Ereignisse^b</td> <td>Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie- Ereignisse^b</td> <td>Ausgewählte Preferred Terms (PTs) aus Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit), die in Verbindung mit Neutropenie stehen</td> </tr> <tr> <td>Panzytopenie- Ereignisse^b</td> <td>Hämatopoetische Zytopenien SMQ (Breit)</td> </tr> <tr> <td>MDS-/AML- Ereignisse^b</td> <td>MedDRA Preferred Terms, die mit MDS/AML assoziiert sind</td> </tr> <tr> <td>Fatigue- Ereignisse^b</td> <td>Asthenische Zustände HLT</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis- Ereignisse^b</td> <td>PTs für Pneumonitis und Akute interstitielle Pneumonitis</td> </tr> <tr> <td>Überdosierungs- Ereignisse^b</td> <td>PTs für Überdosierung und versehentliche Überdosierung</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Nicht alle PTs innerhalb der aufgeführten SMQ wurden in die Analyse einbezogen; es wurde ein medizinischer Review durchgeführt, um spezifische PTs auszuwählen. Die Liste der PTs für jedes UESI ist Bestandteil des statistischen Analyseplans.</p> <p>^b Myelosuppressive UESIs</p>	UESI Bezeichnung	Auswahl der Preferred Terms ^a (MedDRA Version 20.1)	Thrombozytopenie-Ereignisse ^b	Hämatopoetische Thrombozytopenie SMQ (Breit)	Anämie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Erythropenie SMQ (Breit)	Leukopenie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit)	Neutropenie- Ereignisse ^b	Ausgewählte Preferred Terms (PTs) aus Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit), die in Verbindung mit Neutropenie stehen	Panzytopenie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Zytopenien SMQ (Breit)	MDS-/AML- Ereignisse ^b	MedDRA Preferred Terms, die mit MDS/AML assoziiert sind	Fatigue- Ereignisse ^b	Asthenische Zustände HLT	Pneumonitis- Ereignisse ^b	PTs für Pneumonitis und Akute interstitielle Pneumonitis	Überdosierungs- Ereignisse ^b	PTs für Überdosierung und versehentliche Überdosierung
UESI Bezeichnung	Auswahl der Preferred Terms ^a (MedDRA Version 20.1)																				
Thrombozytopenie-Ereignisse ^b	Hämatopoetische Thrombozytopenie SMQ (Breit)																				
Anämie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Erythropenie SMQ (Breit)																				
Leukopenie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit)																				
Neutropenie- Ereignisse ^b	Ausgewählte Preferred Terms (PTs) aus Hämatopoetische Leukopenie SMQ (Breit), die in Verbindung mit Neutropenie stehen																				
Panzytopenie- Ereignisse ^b	Hämatopoetische Zytopenien SMQ (Breit)																				
MDS-/AML- Ereignisse ^b	MedDRA Preferred Terms, die mit MDS/AML assoziiert sind																				
Fatigue- Ereignisse ^b	Asthenische Zustände HLT																				
Pneumonitis- Ereignisse ^b	PTs für Pneumonitis und Akute interstitielle Pneumonitis																				
Überdosierungs- Ereignisse ^b	PTs für Überdosierung und versehentliche Überdosierung																				
	<p>Die komplette Liste der für das jeweilige UESI eingeschlossenen PTs findet sich im Appendix des Statistischen Analyseplans (³⁴Tesaro, 2016).</p> <p>Die UESIs wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben.</p> <p>In den Tabellen werden jeweils die UESI-Gruppen, wie auch die zugehörigen PTs, getrennt für die folgenden 4 Kategorien von UESIs, dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UESIs • UESIs mit CTCAE Grad 1,2 • UESIs mit CTCAE Grad ≥ 3 • Schwerwiegende UESIs (SUESIs) 																				

	Der Schweregrad 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 4.3.1.3.1.9.1.
NORA	Es liegt keine detaillierte Operationalisierung für die unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor. Für die vorliegenden Daten wurde die folgenden unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad 3 oder 4 selektiert: Verminderte Neutrophilenzahl: Die Kategorie der Verminderten Neutrophilenzahl enthält berichtete Verminderte Neutrophilenzahl und Neutropenie. Es wurde keine Febrile Neutropenie in NORA berichtet. Anämie: Die Kategorie der Anämie umfasst berichtete Anämien und verminderte Hämoglobinzahl. Verminderte Thrombozytenzahl: Die Kategorie der verminderten Thrombozytenzahl umfasst berichtete verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie. Hypertonie

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PR-30-5011-C (NOVA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NORA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten

statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gesamt	331 (90.2)	93 (52.0)	3.08 (2.436, 3.898) <0.0001	1.74 (1.50, 2.01) <0.0001	8.50 (5.41, 13.36) <0.0001	-0.38 (-0.46, -0.30)
Fatigue-Ereignisse	226 (61.58)	74 (41.34)	1.70 (1.308, 2.213) 0.0001	1.49 (1.23, 1.81) <0.0001	2.27 (1.58, 3.27) <0.0001	-0.20 (-0.29, -0.11)
Thrombozytopenie-Ereignisse	230 (62.67)	9 (5.03)	19.01 (9.757, 37.037) <0.0001	12.46 (6.56, 23.68) <0.0001	31.71 (15.70, 64.05) <0.0001	-0.58 (-0.64, -0.52)
Anämie-Ereignisse	192 (52.32)	12 (6.70)	10.09 (5.625, 18.082) <0.0001	7.80 (4.48, 13.60) <0.0001	15.27 (8.21, 28.40) <0.0001	-0.46 (-0.52, -0.39)
Leukopenie-Ereignisse	135 (36.78)	22 (12.29)	3.24 (2.064, 5.091) <0.0001	2.99 (1.98, 4.53) <0.0001	4.15 (2.53, 6.81) <0.0001	-0.24 (-0.31, -0.18)
Neutropenie-Ereignisse	114 (31.06)	11 (6.15)	5.57 (2.997, 10.346) <0.0001	5.06 (2.80, 9.14) <0.0001	6.88 (3.60, 13.17) <0.0001	-0.25 (-0.31, -0.19)
MDS/AML-Ereignisse	9 (2.45)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2061	NBB (NBB, NBB) 0.0341	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)
Panzytopenie-Ereignisse	9 (2.45)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1372	NBB (NBB, NBB) 0.0341	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Pneumonitis-Ereignisse	2 (0.54)	1 (0.56)	0.76 (0.065, 8.829) 0.8259	0.98 (0.09, 10.69) 1.0000	0.98 (0.09, 10.83) 0.9838	0.00 (-0.01, 0.01)
Überdosis-Ereignisse	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.4158	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.1.1, 3.7.1.1, 3.15.1)						

Die Kaplan-Meier Kurven der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-109: 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)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=367)	Monat 2 (N=341)	Monat 3 (N=328)	Monat 4 (N=306)	Monat 5 (N=281)	Monat ≥6 (N=256)
PR-30-5011-C (NOVA) Gruppe							
Myelosuppression-Ereignisse [2]	n (%)	203 (55.3)	40 (11.7)	20 (6.1)	9 (2.9)	4 (1.4)	7 (2.7)
Anämie-Ereignisse	n (%)	64 (17.4)	45 (13.2)	35 (10.7)	19 (6.2)	9 (3.2)	20 (7.8)
Fatigue-Ereignisse	n (%)	120 (32.7)	31 (9.1)	24 (7.3)	15 (4.9)	6 (2.1)	29 (11.3)
Leukopenie-Ereignisse	n (%)	74 (20.2)	29 (8.5)	6 (1.8)	4 (1.3)	4 (1.4)	18 (7.0)
Neutropenie-Ereignisse	n (%)	63 (17.2)	27 (7.9)	5 (1.5)	3 (1.0)	3 (1.1)	13 (5.1)
Überdosierungs-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Panzytopenie-Ereignisse	n (%)	2 (0.5)	0	0	0	0	7 (2.7)
Pneumonitis-Ereignisse	n (%)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)
Thrombozytopenie-Ereignisse	n (%)	178 (48.5)	29 (8.5)	10 (3.0)	3 (1.0)	0	10 (3.9)
Übelkeit	n (%)	226 (61.6)	18 (5.3)	9 (2.7)	5 (1.6)	3 (1.1)	13 (5.1)
Erbrechen	n (%)	72 (19.6)	13 (3.8)	11 (3.4)	6 (2.0)	6 (2.1)	24 (9.4)

[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. Wenn eine Patientin mehrere UEs mit einem bestimmten Terminus hatte, wird diese Patientin einmal gezählt. Ein UE zählt zu einem Monat, wenn das Startdatum des UEs innerhalb dieses Monats liegt. Bei erneut auftretenden UEs wird das UE nur im Monat des erstmaligen Auftretens gezählt. Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten am Monatsanfang. Die Monate basieren auf 28-Tage Intervallen.

[2] Beinhaltet folgende AESI Kategorien: Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie

Quelle: (⁸²GSK, 2020, Tabelle 3.7.5.1)

Tabelle 4-110: 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)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=179)	Monat 2 (N=177)	Monat 3 (N=170)	Monat 4 (N=150)	Monat 5 (N=120)	Monat ≥6 (N=99)
Myelosuppression-Ereignisse [2]	n (%)	20 (11.2)	3 (1.7)	0	3 (2.0)	2 (1.7)	4 (4.0)
Anämie-Ereignisse	n (%)	8 (4.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (1.0)
Fatigue-Ereignisse	n (%)	35 (19.6)	8 (4.5)	15 (8.8)	4 (2.7)	4 (3.3)	8 (8.1)
Leukopenie-Ereignisse	n (%)	13 (7.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.7)	2 (2.0)
Neutropenie-Ereignisse	n (%)	6 (3.4)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (1.0)
Überdosierungs-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Panzytopenie-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis-Ereignisse	n (%)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
Thrombozytopenie-Ereignisse	n (%)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.3)	0	3 (3.0)
Übelkeit	n (%)	36 (20.1)	5 (2.8)	7 (4.1)	6 (4.0)	1 (0.8)	10 (10.1)
Erbrechen	n (%)	8 (4.5)	2 (1.1)	5 (2.9)	5 (3.3)	3 (2.5)	8 (8.1)

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

Studie	Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=179)	Monat 2 (N=177)	Monat 3 (N=170)	Monat 4 (N=150)	Monat 5 (N=120)	Monat ≥6 (N=99)
PR-30-5011-C (NOVA) Gruppe							
<p>[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. Wenn eine Patientin mehrere UEs mit einem bestimmten Terminus hatte, wird diese Patientin einmal gezählt. Ein UE zählt zu einem Monat, wenn das Startdatum des UEs innerhalb dieses Monats liegt. Bei erneut auftretenden UEs wird das UE nur im Monat des erstmaligen Auftretens gezählt. Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten am Monatsanfang. Die Monate basieren auf 28-Tage Intervallen.</p> <p>[2] Beinhaltet folgende AESI Kategorien: Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie</p> <p>Quelle: (⁸²GSK, 2020, Tabelle 3.7.5.1)</p>							

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse CTCAE Grad 1,2 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gesamt	323 (88.0)	93 (52.0)	2.80 (2.217, 3.543) <0.0001	1.69 (1.46, 1.96) <0.0001	6.79 (4.41, 10.44) <0.0001	1.69 (1.46, 1.96)
Fatigue-Ereignisse	219 (59.67)	74 (41.34)	1.61 (1.238, 2.098) 0.0003	1.44 (1.19, 1.75) 0.0001	2.10 (1.46, 3.02) 0.0001	-0.18 (-0.27, -0.10)
Thrombozytopenie-Ereignisse	215 (58.58)	9 (5.03)	17.09 (8.766, 33.328) <0.0001	11.65 (6.13, 22.15) <0.0001	26.72 (13.24, 53.90) <0.0001	-0.54 (-0.60, -0.48)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse CTCAE Grad 1,2 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Anämie-Ereignisse	177 (48.23)	12 (6.70)	9.00 (5.010, 16.152) <0.0001	7.19 (4.12, 12.55) <0.0001	12.96 (6.97, 24.11) <0.0001	-0.42 (-0.48, -0.35)
Leukopenie-Ereignisse	111 (30.25)	21 (11.73)	2.67 (1.673, 4.261) <0.0001	2.58 (1.68, 3.97) <0.0001	3.26 (1.97, 5.42) <0.0001	-0.19 (-0.25, -0.12)
Neutropenie-Ereignisse	88 (23.98)	10 (5.59)	4.54 (2.357, 8.734) <0.0001	4.29 (2.29, 8.05) <0.0001	5.33 (2.70, 10.54) <0.0001	-0.18 (-0.24, -0.13)
MDS/AML-Ereignisse	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5060	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Panzytopenie-Ereignisse	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5060	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)
Pneumonitis-Ereignisse	2 (0.54)	1 (0.56)	0.76 (0.065, 8.829) 0.8259	0.98 (0.09, 10.69) 1.0000	0.98 (0.09, 10.83) 0.9838	0.00 (-0.01, 0.01)
Überdosis-Ereignisse	2 (0.54)	0	NBB (NBB, NBB) 0.5989	NBB (NBB, NBB) 1.0000	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.01, 0.00)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse CTCAE Grad 1,2 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA)						
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher’s Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: ⁽⁸²⁾ GSK, 2020, Tabellen 3.1.1, 3.7.2.1, 3.18.1)						

Die Kaplan-Meier Kurven der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2 finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥3 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA)						
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gesamt	227 (61.9)	5 (2.8)	33.38 (13.755, 81.000) <0.0001	22.14 (9.30, 52.74) <0.0001	56.43 (22.63, 140.7) <0.0001	-0.59 (-0.65, -0.54)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Fatigue-Ereignisse	31 (8.45)	1 (0.56)	15.52 (2.118, 113.716) 0.0003	15.12 (2.08, 109.9) 0.0001	16.42 (2.22, 121.3) 0.0061	-0.08 (-0.11, -0.05)
Thrombozytopenie-Ereignisse	131 (35.69)	1 (0.56)	76.08 (10.641, 543.889) <0.0001	63.89 (9.01, 453.3) <0.0001	98.81 (13.68, 713.5) <0.0001	-0.35 (-0.40, -0.30)
Anämie-Ereignisse	99 (26.98)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.27 (-0.32, -0.22)
Leukopenie-Ereignisse	83 (22.62)	4 (2.23)	10.81 (3.961, 29.480) <0.0001	10.12 (3.77, 27.16) <0.0001	12.79 (4.61, 35.49) <0.0001	-0.20 (-0.25, -0.16)
Neutropenie-Ereignisse	76 (20.71)	3 (1.68)	13.05 (4.113, 41.385) <0.0001	12.36 (3.95, 38.63) <0.0001	15.32 (4.76, 49.31) <0.0001	-0.19 (-0.24, -0.14)
MDS/AML-Ereignisse	8 (2.18)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2366	NBB (NBB, NBB) 0.0579	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)
Panzytopenie-Ereignisse	8 (2.18)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1562	NBB (NBB, NBB) 0.0579	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA)						
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.1.1, 3.7.3.1, 3.16.1)						

Die Kaplan-Meier Kurven der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-113: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib)

Studie	Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib, n=367)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=367)	Monat 2 (N=341)	Monat 3 (N=328)	Monat 4 (N=306)	Monat 5 (N=281)	Monat ≥ 6 (N=256)
PR-30-5011-C (NOVA) Gruppe							
Myelosuppression-Ereignisse [2]	n (%)	118 (32.2)	31 (9.1)	27 (8.2)	13 (4.2)	9 (3.2)	15 (5.9)
Anämie-Ereignisse	n (%)	8 (2.2)	7 (2.1)	32 (9.8)	21 (6.9)	11 (3.9)	20 (7.8)
Fatigue-Ereignisse	n (%)	11 (3.0)	6 (1.8)	5 (1.5)	6 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Leukopenie-Ereignisse	n (%)	37 (10.1)	30 (8.8)	4 (1.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (3.1)
Neutropenie-Ereignisse	n (%)	34 (9.3)	30 (8.8)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	7 (2.7)
Überdosierungs-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Panzytopenie-Ereignisse	n (%)	2 (0.5)	0	0	0	0	6 (2.3)
Pneumonitis-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Thrombozytopenie-Ereignisse	n (%)	102 (27.8)	16 (4.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	7 (2.7)
Übelkeit	n (%)	8 (2.2)	0	0	0	0	4 (1.6)

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

Studie	Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Niraparib, n=367)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=367)	Monat 2 (N=341)	Monat 3 (N=328)	Monat 4 (N=306)	Monat 5 (N=281)	Monat ≥ 6 (N=256)
PR-30-5011-C (NOVA) Gruppe							
Erbrechen	n (%)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (1.2)

[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. Wenn eine Patientin mehrere UEs mit einem bestimmten Terminus hatte, wird diese Patientin einmal gezählt. Ein UE zählt zu einem Monat, wenn das Startdatum des UEs innerhalb dieses Monats liegt. Bei erneut auftretenden UEs wird das UE nur im Monat des erstmaligen Auftretens gezählt. Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten am Monatsanfang. Die Monate basieren auf 28-Tage Intervallen.

[2] Beinhaltet folgende AESI Kategorien: Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie

Quelle: (⁸²GSK, 2020, Tabelle 3.7.6.1)

Tabelle 4-114: Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo)

Studie	Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo, n=179)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=179)	Monat 2 (N=177)	Monat 3 (N=170)	Monat 4 (N=150)	Monat 5 (N=120)	Monat ≥ 6 (N=99)
Myelosuppression-Ereignisse [2]	n (%)	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	0	1 (1.0)
Anämie-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Fatigue-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Leukopenie-Ereignisse	n (%)	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	0	1 (1.0)
Neutropenie-Ereignisse	n (%)	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.0)

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

Studie	Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Monat des ersten Auftretens (SAF) (Placebo, n=179)						
	Statistik [1]	Monat 1 (N=179)	Monat 2 (N=177)	Monat 3 (N=170)	Monat 4 (N=150)	Monat 5 (N=120)	Monat ≥ 6 (N=99)
PR-30-5011-C (NOVA) Gruppe							
Überdosierungs-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Panzytopenie-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	0
Thrombozytopenie-Ereignisse	n (%)	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Übelkeit	n (%)	0	0	2 (1.2)	0	0	0
Erbrechen	n (%)	0	0	0	0	0	1 (1.0)
<p>[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. Wenn eine Patientin mehrere UEs mit einem bestimmten Terminus hatte, wird diese Patientin einmal gezählt. Ein UE zählt zu einem Monat, wenn das Startdatum des UEs innerhalb dieses Monats liegt. Bei erneut auftretenden UEs wird das UE nur im Monat des erstmaligen Auftretens gezählt. Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten am Monatsanfang. Die Monate basieren auf 28-Tage Intervallen.</p> <p>[2] Beinhaltet folgende AESI Kategorien: Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie</p> <p>Quelle: (⁸²GSK, 2020, Tabelle 3.7.6.1)</p>							

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NOVA, SAF)

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Gesamt	63 (17.2)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.17 (-0.21, -0.13)
Thrombozytopenie-Ereignisse	43 (11.72)	0	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) <0.0001	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.12 (-0.15, -0.08)
Anämie-Ereignisse	17 (4.63)	0	NBB (NBB, NBB) 0.0050	NBB (NBB, NBB) 0.0013	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.05 (-0.07, -0.02)
Leukopenie-Ereignisse	5 (1.36)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1461	NBB (NBB, NBB) 0.1779	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.03, -0.00)
Neutropenie-Ereignisse	5 (1.36)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1461	NBB (NBB, NBB) 0.1779	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.01 (-0.03, -0.00)
MDS/AML-Ereignisse	8 (2.18)	0	NBB (NBB, NBB) 0.2282	NBB (NBB, NBB) 0.0579	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)
Panzytopenie-Ereignisse	8 (2.18)	0	NBB (NBB, NBB) 0.1508	NBB (NBB, NBB) 0.0579	NBB (NBB, NBB) NBB	-0.02 (-0.04, -0.01)

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

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SAF)					
	Niraparib N=367	Placebo N=179	HR (95% KI) [2] p-Wert [3]	RR (95% KI) p-Wert [4]	OR (95% KI) p-Wert [5]	ARR (95% KI)
PR-30-5011-C (NOVA)						
Gruppe	n (%) [1]	n (%) [1]				
Statistische Methodik	[1] Patientinnen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Fisher's Exact Test [5] Logistische Regression ohne Kovariablen					
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.1.1, 3.7.4.1, 3.24.1)						

Die Kaplan-Meier Kurven der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 3,4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NORA, SAF)

Studie	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 3,4 (SAF)	
NORA	Niraparib	Placebo
PT	N=177	N=88
Verminderte Neutrophilenzahl ^a	36 (20.3)	7 (8.0)
	Relatives Risiko*	2.54
	95% Konfidenzintervall*	(1.18, 5.46)
Anämie ^b	26 (14.7)	2 (2.3)
	Relatives Risiko*	6.39
	95% Konfidenzintervall*	(1.56, 26.11)
Verminderte Thrombozytenzahl ^c	20 (11.3)	1 (1.1)
	Relatives Risiko*	10.27
	95% Konfidenzintervall*	(1.36, 77.73)
Hypertonie	2 (1.1)	0
	Relatives Risiko*	NBB
	95% Konfidenzintervall*	(NBB, NBB)
a: Die Kategorie der verminderten Neutrophilenzahl enthält Berichte über die verminderten Neutrophilenzahl und Neutropenie. Keine febrile Neutropenie in NORA gemeldet.		
b: Die Kategorie der Anämie umfasst Berichte über Anämie und verminderte Hämoglobinzahl		
c: Die Kategorie der verminderten Thrombozytenzahl umfasst Berichte über verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie		
NBB=Nicht berechenbar		
*Eigene Berechnung		
Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 15)		

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.

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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 4-117: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Endpunkt PR-30-5011-C (NOVA)	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	Rasse	Vorherige Platin-Therapien
Gesamtüberleben (OS)	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TSST)	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Chemotherapie-freies Intervall (CFI)	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
FOSI	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (UE)	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UEs mit CTCAE Grade ≥ 3	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UEs mit CTCAE Grade ≥ 3 nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UEs (nicht tödlich/tödlich)	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UEs (nicht tödlich/tödlich) nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Studienabbruch wegen UE	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UEs von besonderem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt PR-30-5011-C (NOVA)	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	Rasse	Vorherige Platin-Therapien
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alter: <65 vs ≥65 Jahre; Region: Rest der Welt vs Nord Amerika; BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut Bestes Ansprechen: Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (teilweise (PR); vollständig (CR)) Zeit bis zur Progression: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12; ≥12 Monate) Vorherige Chemotherapien: Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien (2; >2) Vorherig Bevacizumab: Bevacizumab in der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (Ja; Nein) Rasse: Weiße vs Andere (inkl. unbekannte) Vorherige Platin-Therapien: Gesamtzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien (2; >2)</p>									

Die a priori geplanten Subgruppenauswertungen wurden im Rahmen der Studienauswertung getrennt für die beiden Kohorten der ITT-Population, gBRCAmut und non-gBRCAmut, basierend auf dem primären Datenschnitt (17. Mai 2019) durchgeführt. Da die gesamte ITT-Population erst post-hoc ausgewertet 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 01.10.2020 für die gesamte ITT durchgeführt. Alle Ergebnisse sind im Anhang 4-G in Form der Ausgabe der Statistik-Software dargestellt.

Die post-hoc geplanten Subgruppenauswertungen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte erstellt. Die dossierspezifischen 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. 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, TSST, CFI) eine stratifizierte Cox-Regression verwendet. Für die Endpunkte zum Gesundheitsstatus und der

Lebensqualität (FOSI, EQ-5D VAS) wurden die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf den Auswertungen der mittleren Veränderung zu Baseline aller vorliegenden Daten (Gesamt) berechnet. 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.

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 ($p \geq 0.05$), sind in Anhang4-G dargestellt.

Tabelle 4-118: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie NORA

Endpunkt NORA	Alter	BRCA Status	Bestes Ansprechen	Zeit bis zur Progression
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Alter: <65 vs ≥65 Jahre; BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut Bestes Ansprechen: Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (teilweise (PR); vollständig (CR)) Zeit bis zur Progression: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12; ≥12 Monate)</p>				

Für die Studie NORA liegen nur die a priori durchgeführten und publizierten Subgruppenauswertungen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben vor. Weitere post-hoc Subgruppenauswertungen für diesen oder andere patientenrelevante Endpunkte konnten nicht durchgeführt werden, da ausschließlich die publizierten Ergebnisse und keine individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind darüber hinaus jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (¹IQWiG, 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 4-119 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.

Da für die Studie NORA nur für den Endpunkt PFS Auswertungen zu Subgruppen ohne Interaktionsterme vorlagen und darüber hinaus für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) für diesen Endpunkt keine Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt wurde auf die Durchführung von Meta-Analysen der Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA für Subgruppen verzichtet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)					
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status		Bestes Ansprechen
Gesamtüberleben	p=0.5391	p=0.2743	p=0.2982		p=0.3051
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	Rasse	Vorherige Platin-Therapien
	p=0.0544	p=0.7224	p=0.2087	p=0.8039	p=0.9056
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: <65 vs ≥65 Jahre			Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika			Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut			Rasse: Weiße vs Andere (inkl. unbekannte)		
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)			Vorherige Platin-Therapien: 2 vs >2		
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate					
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.1.6, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.9)					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)					
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status		Bestes Ansprechen
Progressionsfreies Überleben	p=0.4155	p=0.7451	p=0.2066		p=0.1074
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	Rasse	Vorherige Platin-Therapien
	p=0.7395	p=0.0747	p=0.1848	p=0.9890	p=0.1033
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: <65 vs ≥65 Jahre			Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika			Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut			Rasse: Weiße vs Andere (inkl. unbekannte)		
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)			Vorherige Platin-Therapien: 2 vs >2		
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate					
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.9)					

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Für die Studie NORA liegen nur die a priori durchgeführten und publizierten Subgruppenauswertungen vor. Post-hoc Subgruppenauswertungen konnten nicht durchgeführt werden, da ausschließlich die publizierten Ergebnisse und keine individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen. Da bei den a priori geplanten Subgruppenauswertungen keine p-Werte für die Interaktionsterme berechnet wurden, werden die vorliegenden Ergebnisse komplett dargestellt.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreies Überleben für NORA (ITT)

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
gBRCAmut, n	65	35
Anzahl Ereignisse n (%*)	24 (36.9)	28 (80.0)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95% KI]	NBB (11.0, NBB)	5.5 (3.7, 6.9)
HR [95% KI]	0.22 (0.12, 0.39)	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^a	<0.0001	
non-gBRCAmut, n	112	53
Anzahl Ereignisse n (%*)	56 (50.0)	38 (71.7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95% KI]	11.1 (7.5, NBB)	3.9 (3.7, 6.9)
HR [95% KI]	0.40 (0.26, 0.61)	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^a	<0.0001	
Alter <65, n	152	76
Anzahl Ereignisse n (%*)	63 (41.5)	57 (75.0)
HR [95% KI]	0.30 (0.21, 0.44)	
Alter ≥65, n	25	12
Anzahl Ereignisse n (%*)	17 (68.0)	9 (75.0)
HR [95% KI]	0.65 (0.29, 1.46)	
Bestes Ansprechen CR, n	86	47
Anzahl Ereignisse n (%*)	28 (32.6)	32 (68.1)
HR [95% KI]	0.26 (0.15, 0.45)	
Bestes Ansprechen PR, n	90	41
Anzahl Ereignisse n (%*)	52 (57.8)	34 (82.9)
HR [95% KI]	0.33 (0.21, 0.52)	
Zeit bis zur Progression 6 bis <12, n	56	28
Anzahl Ereignisse n (%*)	29 (51.8)	25 (89.3)
HR [95% KI]	0.31 (0.17, 0.55)	
Zeit bis zur Progression ≥12, n	121	60
Anzahl Ereignisse n (%*)	51 (42.1)	41 (68.3)
HR [95% KI]	0.33 (0.22, 0.51)	

NORA ITT	Niraparib	Placebo
	N=177	N=88
Unter „Ereignis“ ist die Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen. * Eigene Berechnung; NBB=Nicht berechenbar a: Stratifiziert nach gBRCA Mutation (ja; nein), Ansprechen während der letzten Chemotherapie (CR; PR) Zeit bis zur Krankheitsprogression der nach der vorletzten Platin-basierten Therapie (6 bis <12 Monate; ≥12 Monate)		
Quelle: (5Wu, et al., 2020, Seite 8, 9)		

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)					
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen	
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression	p=0.1029	p=0.7705	p=0.4299	p=0.3969	
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	Rasse	Vorherige Platin-Therapien
	p=0.0780	p=0.4673	p=0.3509	p=0.5848	p=0.2718
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: <65 vs ≥65 Jahre			Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika			Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut			Rasse: Weiße vs Andere (inkl. unbekannte)		
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)			Vorherige Platin-Therapien: 2 vs >2		
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate					
Quellen: (49GSK, 2020, Tabellen 2.3.2, 2.3.3, 2.3.4, 2.3.5, 2.3.6, 2.3.7, 2.3.8, 2.3.9)					

Für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Folgetherapie für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	p=0.0826	p=0.4675	p=0.5862	p=0.1002
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.0553	p=0.2423	p=0.6431	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.4.2, 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5, 2.4.6, 2.4.7, 2.4.8)				

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – RCT

Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur zweiten Folgetherapie für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	p=0.1365	p=0.7054	p=0.1457	p=0.1080
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.0663	p=0.8299	p=0.6701	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4, 2.5.5., 2.5.6, 3.5.7, 2.5.8)				

Für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu Chemotherapie-freies Intervall – RCT

Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Chemotherapie-freies Intervall für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Chemotherapie-freies Intervall	p=0.4973	p=0.5886	p=0.1006	p=0.0092
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.3766	p=0.0548	p=0.1809	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.6.2, 2.6.3, 2.6.4, 2.6.5, 2.6.6, 2.6.7, 2.6.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Chemotherapie-freies Intervall ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Bestes Ansprechen. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Chemotherapie-freies Intervall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Chemotherapie-freies Intervall (ITT)	
PR-30-5011-C (NOVA)	Niraparib	Placebo
	N=372	N=181
Bestes Ansprechen CR, n	188	93
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	134 (71.3)	67 (72.0)
Stratifizierte Analyse		
Hazard Ratio [2]	0.62	
95% Konfidenzintervall	(0.457, 0.842)	
p-Wert [3]	0.0020	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	15.9	10.4
95% Konfidenzintervall [5]	(14.1, 18.6)	(9.3, 13.2)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Chemotherapie-freies Intervall (ITT)	
PR-30-5011-C (NOVA)	Niraparib	Placebo
Bestes Ansprechen PR, n	184	88
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	132 (71.7)	74 (84.1)
Stratifizierte Analyse		
Hazard Ratio [2]	0.35	
95% Konfidenzintervall	(0.256, 0.472)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	14.8	7.1
95% Konfidenzintervall [5]	(12.5, 18.3)	(6.2, 8.7)
Statistische Methode	[1] Unter „Ereignis“ ist der Beginn der nächsten Chemotherapie zu verstehen [2] Stratifiziertes Cox Proportional Hazards Model mit den Stratifizierungsvariablen Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie [3] Stratifizierter Log-Rank Test unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.6.5)		

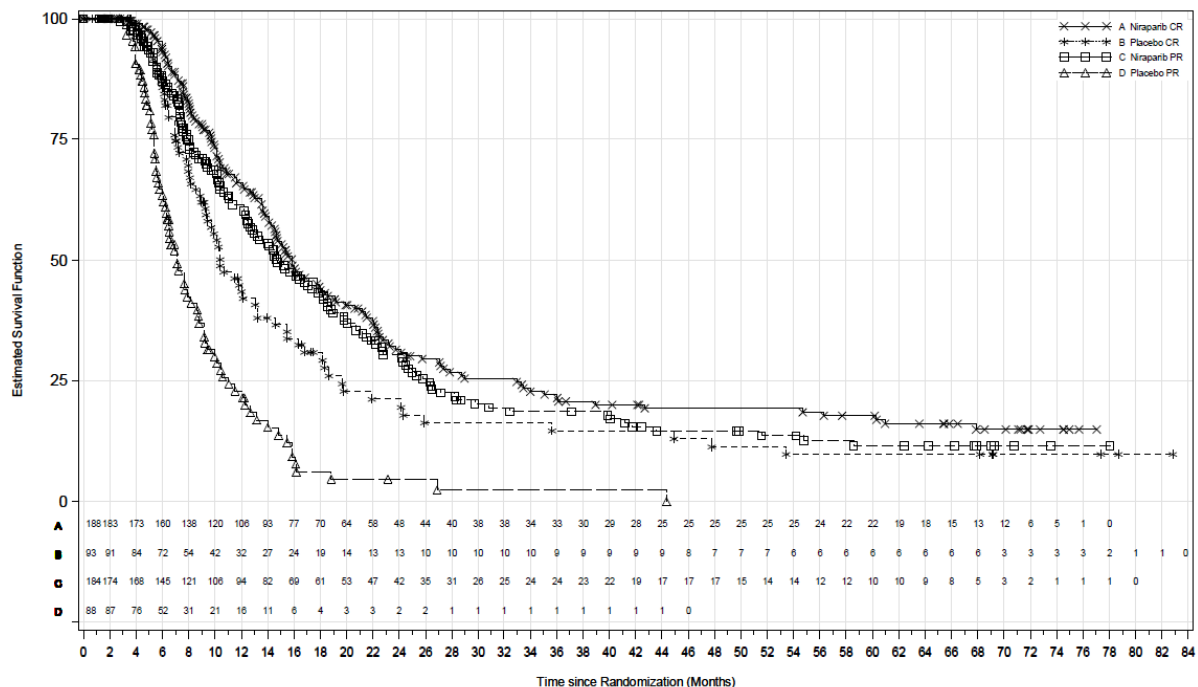


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Chemotherapie-freies Intervall nach Bestes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

In beiden Subgruppen zeigte sich, wie auch in der gesamten ITT-Population, ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Gesundheitszustand mittels EQ 5D VAS	p=0.9668	p=0.1560	p=0.5490	p=0.3524
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.0843	p=0.5947	p=0.2551	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabellen 2.8.1.2, 2.8.1.3, 2.8.1.4, 2.8.1.5, 2.8.1.6, 2.8.1.7, 2.8.1.8)				

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ 5D VAS zeigte sich in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT

Tabelle 4-128: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand mittels FOSI für PR-30-5011-C (NOVA) (ITT)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Gesundheitszustand mittels FOSI	p=0.4275	p=0.3987	p=0.8686	p=0.9611
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.5227	p=0.4513	p=0.0367	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (49GSK, 2020, Tabellen 2.7.1.2, 2.7.1.3, 2.7.1.4, 2.7.1.5, 2.7.1.6, 2.7.1.7, 2.7.1.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Gesundheitszustand mittels FOSI ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Vorherig Bevacizumab. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Gesundheitszustand FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Gesundheitszustand FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)		
		Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)		N=372	N=181
Vorherig Bevacizumab Ja			
	n	90	43
	LS Mean (SE) [1]	-1.5 (0.36)	-0.8 (0.53)
	(95% KI) [1]	(-2.2, -0.8)	(-1.9, 0.2)
	Differenz LS Mean (SE) [1]	-0.7 (0.64)	
	Differenz (95% KI) [1]	(-2.0, 0.6)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Gesundheitszustand FOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)		
	p-Wert [1]	0.2723
	Hedges' g (95% KI) [2]	-0.21 (-0.58, 0.16)
Vorherig Bevacizumab Nein		
	n	266
	LS Mean (SE) [1]	-0.5 (0.19)
	(95% KI) [1]	(-0.9, -0.2)
	Differenz LS Mean (SE) [1]	0.7 (0.33)
	Differenz (95% KI) [1]	(0.1, 1.4)
	p-Wert [1]	0.0291
	Hedges' g (95% KI) [2]	0.24 (0.03, 0.45)
Statistische Methode	[1] Analyse basiert auf einem MMRM mit festen Effekten (Behandlung), sowie zufälligen Effekten (Baseline, als stetige Kovariable) und das Individuum. [2] Korrigierter Hedges' g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE)	
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2020, Tabelle 2.7.1.8)		

In der Subgruppe Vorherig Bevacizumab = Nein zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand FOSI ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Niraparib. In der Subgruppe der Patientinnen mit Vorherig Bevacizumab = Ja und in der gesamten ITT-Population liegt kein signifikanter Behandlungsunterschied vor.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-130: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Unerwünschte Ereignisse	p=0.7176	p=0.9892	p=0.7424	p=0.9959
Unerwünschte Ereignisse nach SOC				
PT	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p=0.0609	p=0.1302	p=0.7156	p=0.1446
Anämie	p=0.3116	p=0.0524	p=0.6834	p=0.7692
Neutropenie	p=0.9679	p=0.8746	p=0.4269	p=0.8342
Thrombozytopenie	p=0.7889	p=0.5734	p=0.5989	p=0.4731
Herzerkrankungen	p=0.6406	p=0.2681	p=0.5672	p=0.1090
Herzklopfen	p=0.9869	p=0.6945	p=0.6164	p=0.3665
Tachykardie	p=0.1723	p=0.9894	p=0.8194	p=0.9889
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p=0.3458	p=0.7684	p=0.7752	p=0.7253
Abdominale Distension	p=0.3411	p=0.3587	p=0.1175	p=0.6064
Abdominalschmerzen	p=0.0641	p=0.2962	p=0.9237	p=0.6569
Bauchwassersucht	p=0.0732	p=0.7238	p=0.2919	p=0.3913
Verstopfung	p=0.6342	p=0.3780	p=0.6701	p=0.9203
Trockener Mund	p=0.3651	p=0.1846	p=0.3783	p=0.7740
Übelkeit	p=0.2838	p=0.4612	p=0.5506	p=0.1696
Erbrechen	p=0.4370	p=0.8870	p=0.3390	p=0.2105
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0.2243	p=0.2752	p=0.1489	p=0.2618
Asthenie	p=0.5056	p=0.9827	p=0.1135	p=0.1725
Fatigue	p=0.4207	p=0.2619	p=0.5957	p=0.5433
Schleimhautentzündung	p=0.5983	p=0.1420	p=0.7401	p=0.9874
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	p=0.2668	p=0.6564	p=0.1289	p=0.7790
Prellung	p=0.9911	p=0.9899	p=0.9907	p=0.9902
Untersuchungen	p=0.0086	p=0.4636	p=0.4871	p=0.0096
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	p=0.9910	p=0.5985	p=0.9915	p=0.9903

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

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut	p=0.9921	p=0.9900	p=0.9926	p=0.9892
Verminderte Neutrophilenzahl	p=0.9854	p=0.8342	p=0.3990	p=0.9826
Verminderte Thrombozytenzahl	p=0.9833	p=0.5473	p=0.8065	p=0.9805
Verminderte Leukozytenzahl	p=0.9865	p=0.7610	p=0.9816	p=0.9852
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p=0.5549	p=0.5373	p=0.1671	p=0.0426
Verminderter Appetit	p=0.8261	p=0.0860	p=0.5852	p=0.2488
Erkrankungen des Nervensystems	p=0.0161	p=0.7836	p=0.0844	p=0.0690
Schwindel	p=0.8816	p=0.1226	p=0.4994	p=0.3569
Geschmacksstörung	p=0.8582	p=0.9000	p=0.4985	p=0.7441
Kopfschmerzen	p=0.5818	p=0.5642	p=0.2062	p=0.0904
Psychiatrische Störungen	p=0.3010	p=0.9740	p=0.0659	p=0.1175
Schlaflosigkeit	p=0.6602	p=0.9015	p=0.2789	p=0.4717
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	p=0.1434	p=0.7602	p=0.1243	p=0.7613
Husten	p=0.2008	p=0.3304	p=0.4274	p=0.7443
Dyspnoe	p=0.6646	p=0.3761	p=0.4914	p=0.7525
Belastungsdyspnoe	p=0.9999	p=0.9998	p=0.9998	p>0.9999
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	p=0.4980	p=0.7687	p=0.5560	p=0.9838
Petechien	p=0.9918	p=0.9888	p=0.9915	p=0.9906
Photosensitivitätsreaktionen	p=0.9901	p=0.9910	p=0.9902	p=0.9895
Gefäßerkrankungen	p=0.6314	p=0.4576	p=0.4271	p=0.1489
Hypertonie	p=0.5458	p=0.2389	p=0.4450	p=0.8853

PR-30-5011-C (NOVA)			
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab
Unerwünschte Ereignisse	p=0.4295	p=0.6797	p=0.6432
Unerwünschte Ereignisse nach SOC PT			

PR-30-5011-C (NOVA)			
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p=0.8843	p=0.9974	p=0.3604
Anämie	p=0.8413	p=0.4451	p=0.7411
Neutropenie	p=0.1027	p=0.5326	p=0.9859
Thrombozytopenie	p=0.3481	p=0.9789	p=0.9787
Herzerkrankungen	p=0.4786	p=0.7871	p=0.4199
Herzklopfen	p=0.5488	p=0.9874	p=0.6949
Tachykardie	p=0.9899	p=0.6546	p=0.9875
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p=0.2760	p=0.2898	p=0.7039
Abdominale Distension	p=0.2506	p=0.7772	p=0.5454
Abdominalschmerzen	p=0.1025	p=0.6008	p=0.9408
Bauchwassersucht	p=0.0625	p=0.4678	p=0.7940
Verstopfung	p=0.8977	p=0.6438	p=0.3012
Trockener Mund	p=0.3807	p=0.4290	p=0.0906
Übelkeit	p=0.9155	p=0.0197	p=0.2700
Erbrechen	p=0.3172	p=0.0880	p=0.0282
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0.1226	p=0.7331	p=0.7359
Asthenie	p=0.5244	p=0.9527	p=0.5564
Fatigue	p=0.7401	p=0.6969	p=0.8932
Schleimhautentzündung	p=0.9824	p=0.7075	p=0.9517
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	p=0.2658	p=0.8791	p=0.3962
Prellung	p=0.9916	p=0.3844	p=0.3596
Untersuchungen	p=0.3811	p=0.5040	p=0.2382
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	p=0.9916	p=0.5807	p=0.9892
Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut	p=0.9888	p=0.9918	p=0.9919
Verminderte Neutrophilenzahl	p=0.9842	p=0.6853	p=0.0082
Verminderte Thrombozytenzahl	p=0.7267	p=0.9823	p=0.9861
Verminderte Leukozytenzahl	p=0.4990	p=0.0986	p=0.3430

PR-30-5011-C (NOVA)			
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p=0.1789	p=0.8819	p=0.7603
Verminderter Appetit	p=0.0482	p=0.4297	p=0.9746
Erkrankungen des Nervensystems	p=0.2544	p=0.6290	p=0.9324
Schwindel	p=0.9627	p=0.1441	p=0.3500
Geschmacksstörung	p=0.4446	p=0.3682	p=0.1779
Kopfschmerzen	p=0.1575	p=0.9012	p=0.7446
Psychiatrische Störungen	p=0.7892	p=0.7061	p=0.5687
Schlaflosigkeit	p=0.2432	p=0.9686	p=0.0859
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	p=0.4401	p=0.5504	p=0.6955
Husten	p=0.5049	p=0.7397	p=0.6499
Dyspnoe	p=0.2241	p=0.5630	p=0.9691
Belastungsdyspnoe	p>0.9999	p=0.9999	p>0.9999
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	p=0.0933	p=0.2951	p=0.7059
Petechien	p=0.9923	p=0.9918	p=0.9894
Photosensitivitätsreaktionen	p=0.9909	p=0.9898	p=0.9892
Gefäßerkrankungen	p=0.8826	p=0.1587	p=0.3553
Hypertonie	p=0.2552	p=0.3093	p=0.3990
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2	
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein	
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut			
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)			
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate			
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.8.2, 3.8.3, 3.8.4, 3.8.5, 3.8.6, 3.8.7, 3.8.8, 3.9.2, 3.9.3, 3.9.4, 3.9.5, 3.9.6, 3.9.7, 3.9.8)			

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ein Hinweis ($p<0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen Alter (mit Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems), Bestes Ansprechen (mit Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Zeit bis zur Progression (mit verminderter Appetit),

vorherigen Chemotherapien (mit Übelkeit) und Vorherig Bevacizumab (mit Erbrechen, verminderte Neutrophilenzahl). Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Alter: <65, n	238	117
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	109 (45.8)	30 (25.6)
Hazard Ratio [2]	1.95	
95% Konfidenzintervall	(1.302, 2.926)	
p-Wert [3]	0.0010	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	18.5	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(7.4, 40.0)	(NBB, NBB)
Alter ≥65, n	129	62
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	70 (54.3)	7 (11.3)
Hazard Ratio [2]	6.35	
95% Konfidenzintervall	(2.912, 13.843)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	4.7	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(2.9, 15.7)	(12.9, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Untersuchungen [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.2)		

In der Subgruppe Alter <65, ≥65 und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Alter <65, n	238	117
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	123 (51.7)	41 (35.0)
Hazard Ratio [2]	1.50	
95% Konfidenzintervall	(1.052, 2.143)	
p-Wert [3]	0.0239	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	7.2	19.4
95% Konfidenzintervall [5]	(3.7, 18.6)	(14.9, NBB)
Alter ≥65, n	129	62
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	80 (62.0)	14 (22.6)
Hazard Ratio [2]	3.52	
95% Konfidenzintervall	(1.992, 6.222)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	3.7	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(1.9, 8.0)	(12.4, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Erkrankungen des Nervensystems [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.2.)		

In der Subgruppe Alter <65, ≥65 und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Erkrankungen des Nervensystems ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Bestes Ansprechen CR, n	187	91
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	92 (49.2)	28 (30.8)
Hazard Ratio [2]	1.89	
95% Konfidenzintervall	(1.239, 2.892)	
p-Wert [3]	0.0027	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	11.0	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(3.9, 28.4)	(12.9, NBB)
Bestes Ansprechen PR, n	180	88
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	87 (48.3)	9 (10.2)
Hazard Ratio [2]	5.45	
95% Konfidenzintervall	(2.734, 10.848)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	14.8	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(4.6, 40.0)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Untersuchungen [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.5)		

In der Subgruppe Bestes Ansprechen CR, PR und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Bestes Ansprechen CR, n	187	91
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	78 (41.7)	33 (36.3)
Hazard Ratio [2]	1.12	
95% Konfidenzintervall	(0.748, 1.691)	
p-Wert [3]	0.5668	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	43.3	34.1
95% Konfidenzintervall [5]	(10.2, NBB)	(9.2, NBB)
Bestes Ansprechen PR, n	180	88
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	84 (46.7)	19 (21.6)
Hazard Ratio [2]	2.18	
95% Konfidenzintervall	(1.322, 3.603)	
p-Wert [3]	0.0018	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	14.2	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(6.7, 32.9)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.5)		

In der Subgruppe Bestes Ansprechen PR und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Bestes Ansprechen CR zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Zeit bis zur Progression“ für Unerwünschte Ereignisse – verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Zeit bis zur Progression“ für Unerwünschte Ereignisse – verminderter Appetit (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Zeit bis zur Progression 6 bis <12, n	142	70
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	43 (30.3)	7 (10.0)
Hazard Ratio [2]	3.24	
95% Konfidenzintervall	(1.457, 7.218)	
p-Wert [3]	0.0023	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Zeit bis zur Progression ≥12, n	255	109
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	54 (24.0)	20 (18.3)
Hazard Ratio [2]	1.27	
95% Konfidenzintervall	(0.759, 2.127)	
p-Wert [3]	0.3605	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(55.0, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Verminderter Appetit [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (82GSK, 2020, Tabelle 3.9.6)		

In der Subgruppe Zeit bis zur Progression 6 bis <12, und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – verminderter Appetit ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Zeit bis zur Progression ≥12 zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherige Chemotherapien“ für Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherige Chemotherapien“ für Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Vorherige Chemotherapien 2, n	224	106
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	166 (74.1)	47 (44.3)
Hazard Ratio [2]	2.47	
95% Konfidenzintervall	(1.781, 3.420)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	0.3	30.7
95% Konfidenzintervall [5]	(0.2, 0.5)	(5.5, NBB)
Vorherige Chemotherapien >2, n	143	73
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	109 (76.2)	18 (24.7)
Hazard Ratio [2]	5.11	
95% Konfidenzintervall	(3.092, 8.441)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	0.4	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(0.2, 0.6)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Übelkeit [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.7)		

In der Subgruppe Vorherige Chemotherapien 2, ≥ 2 und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Übelkeit ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Vorherig Bevacizumab Ja, n	93	46
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	33 (35.5)	13 (28.3)
Hazard Ratio [2]	1.11	
95% Konfidenzintervall	(0.573, 2.141)	
p-Wert [3]	0.7627	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	30.5	11.8
95% Konfidenzintervall [5]	(18.2, NBB)	(6.6, NBB)
Vorherig Bevacizumab Nein, n	274	133
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	99 (36.1)	18 (13.5)
Hazard Ratio [2]	3.00	
95% Konfidenzintervall	(1.811, 4.953)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(24.5, NBB)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Erbrechen [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.9.8)		

In der Subgruppe Vorherig Bevacizumab = Nein und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Erbrechen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Vorherig Bevacizumab = Ja zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Verminderte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Vorherig Bevacizumab“ für Unerwünschte Ereignisse – Verminderte Neutrophilenzahl (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Vorherig Bevacizumab Ja, n	93	46
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	9 (9.7)	4 (8.7)
Hazard Ratio [2]	0.99	
95% Konfidenzintervall	(0.299, 3.299)	
p-Wert [3]	0.9921	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Vorherig Bevacizumab Nein, n	274	133
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	45 (16.4)	1 (0.8)
Hazard Ratio [2]	21.85	
95% Konfidenzintervall	(3.011, 158.597)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Verminderte Neutrophilenzahl [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (82GSK, 2020, Tabelle 3.9.8)		

In der Subgruppe Vorherig Bevacizumab = Nein und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – verminderte Neutrophilenzahl ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib. In der Subgruppe Vorherig Bevacizumab = Ja zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

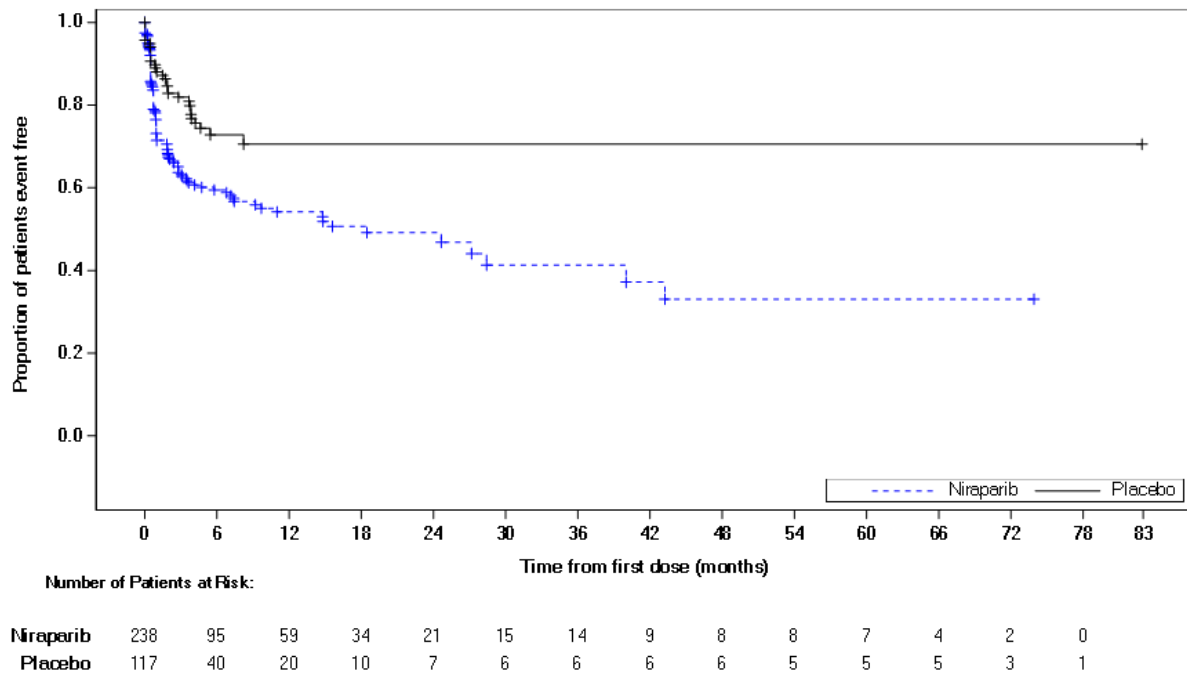


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Alter“ <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

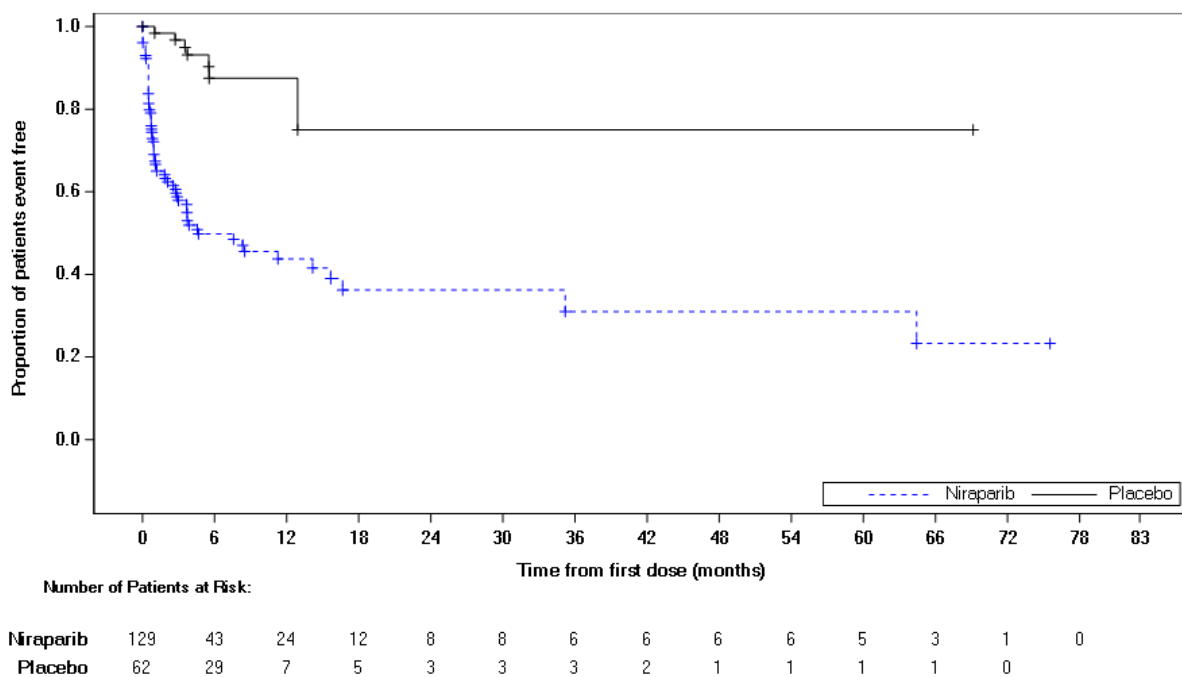


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Alter“ ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

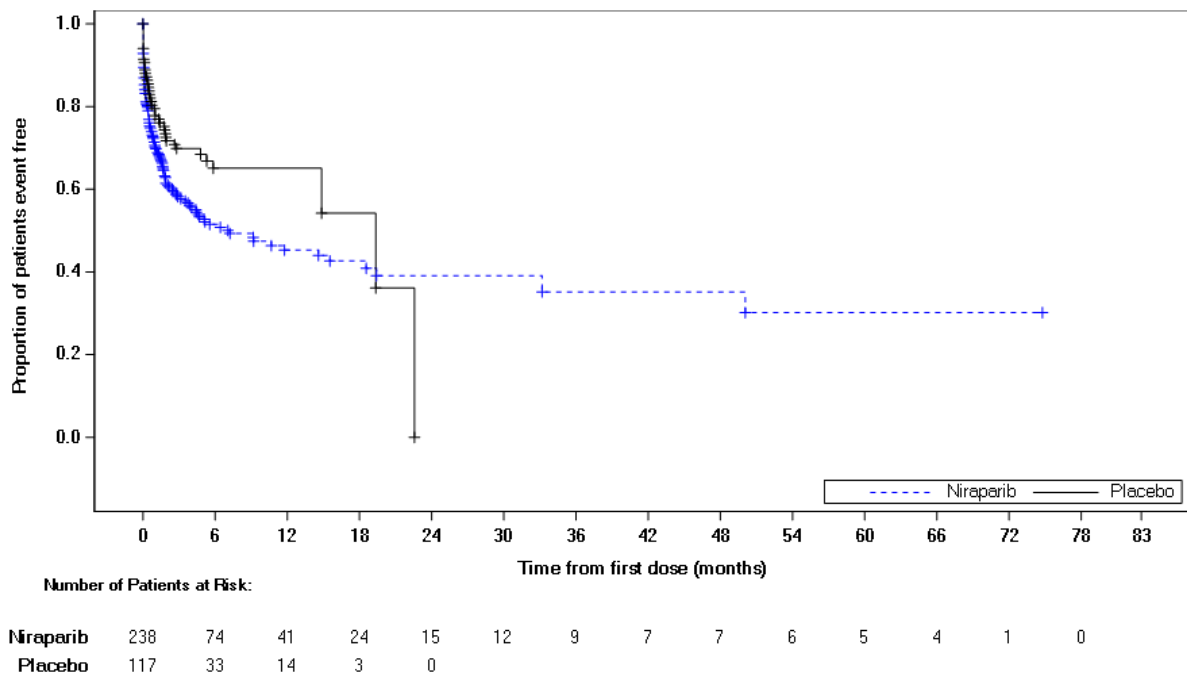


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erkrankung des Nervensystems nach „Alter“ <65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

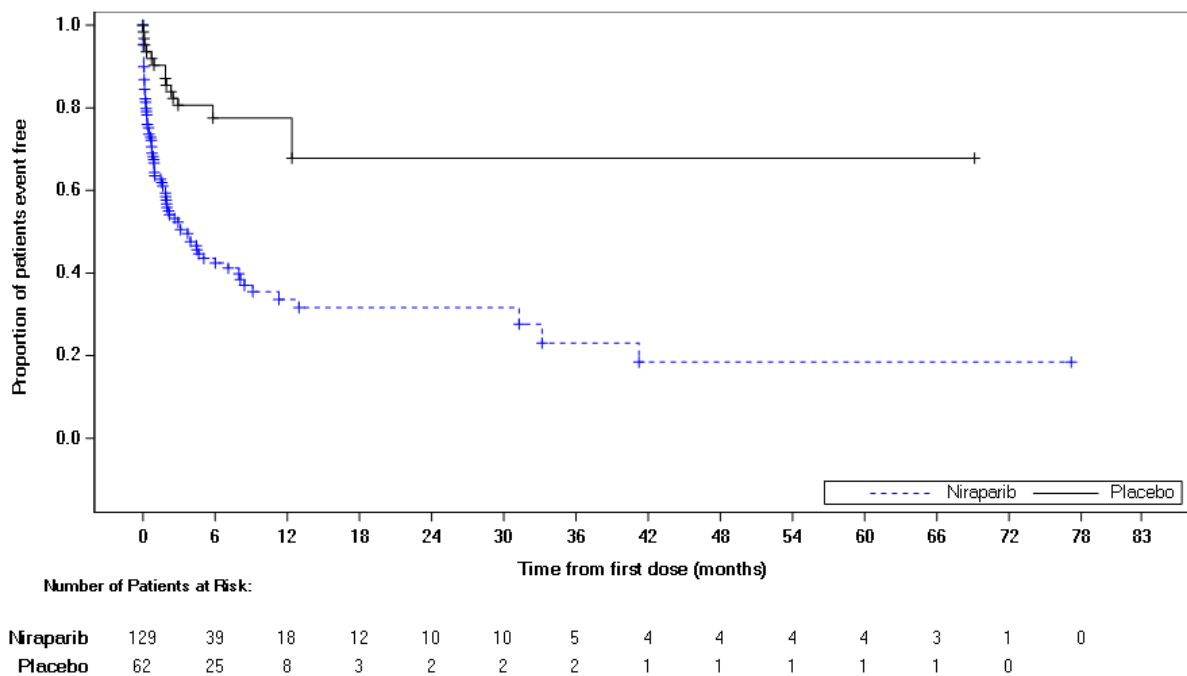


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erkrankung des Nervensystems nach „Alter“ ≥65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

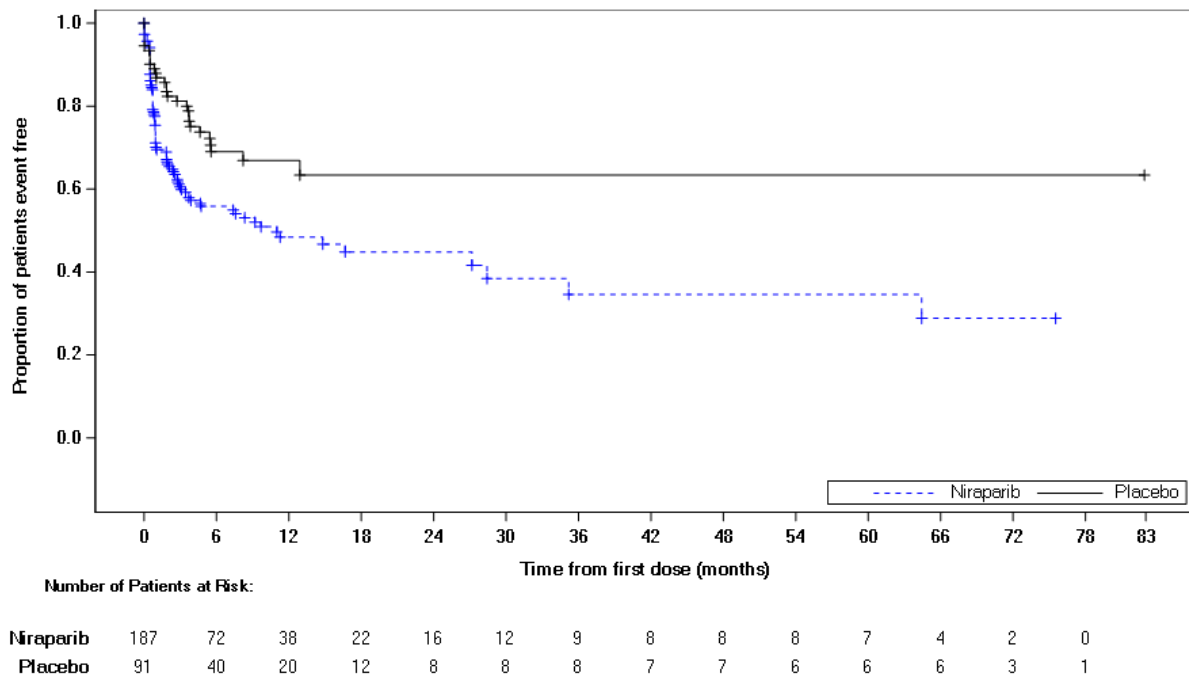


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

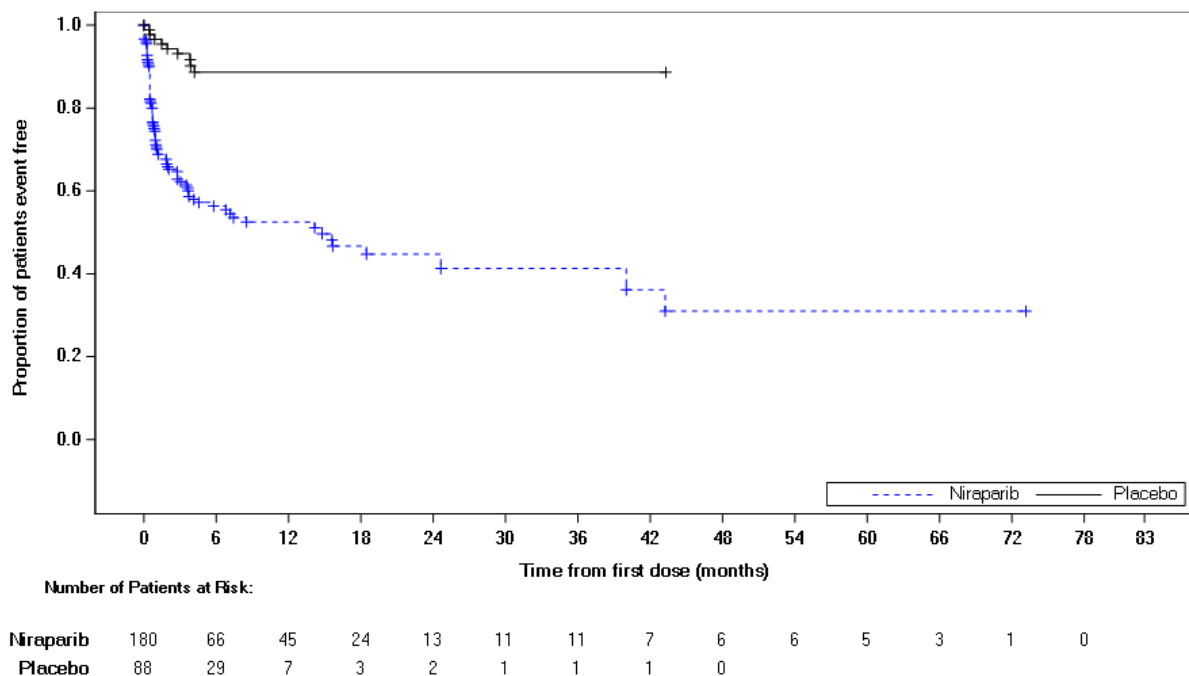


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Untersuchungen nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

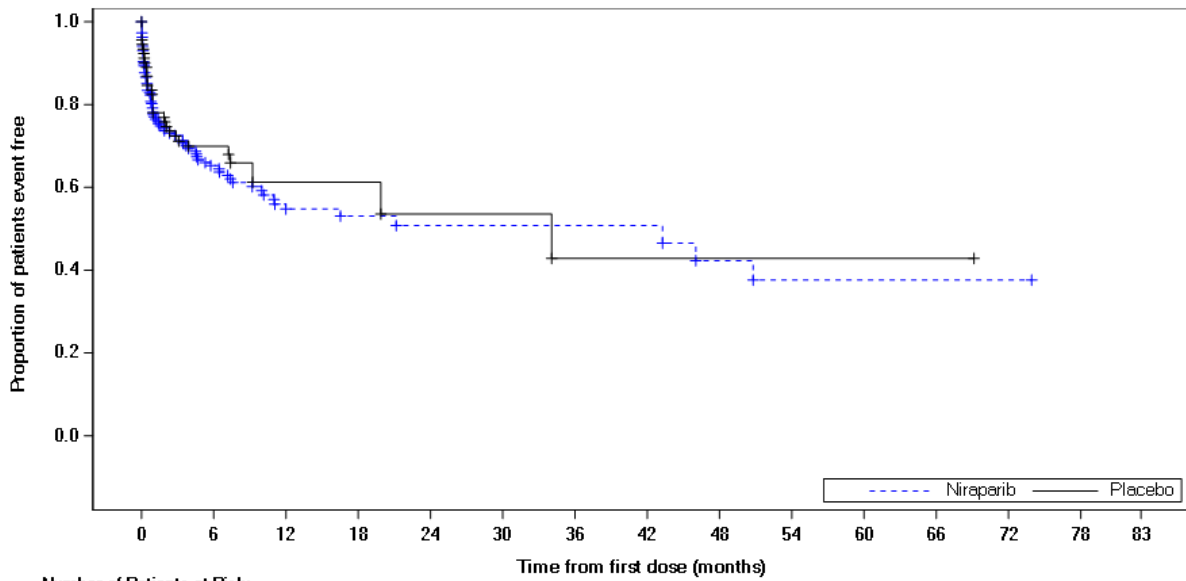


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

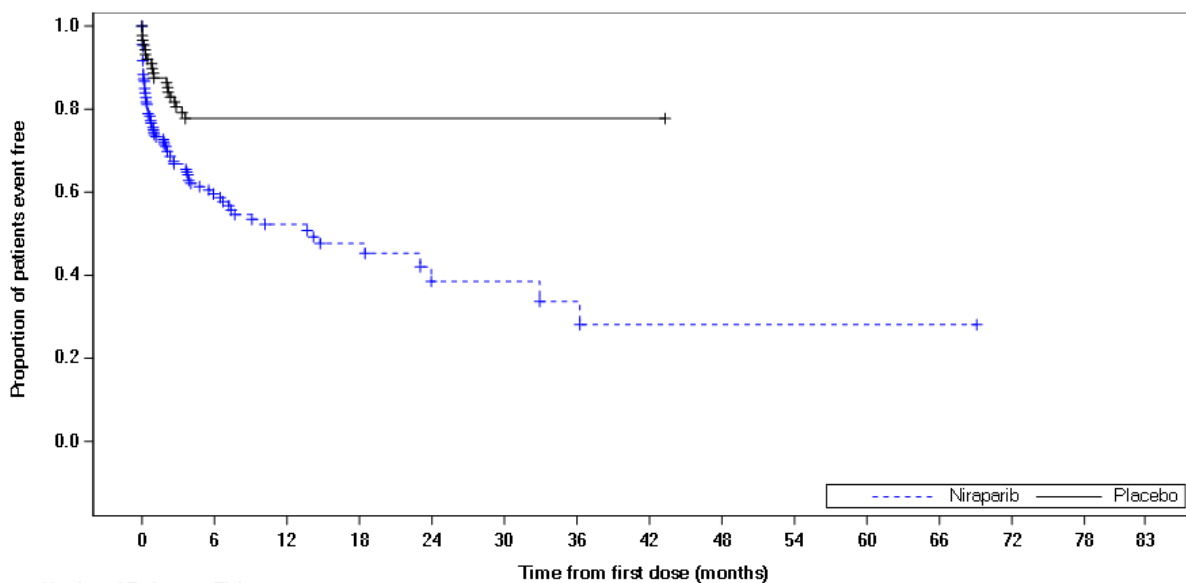


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

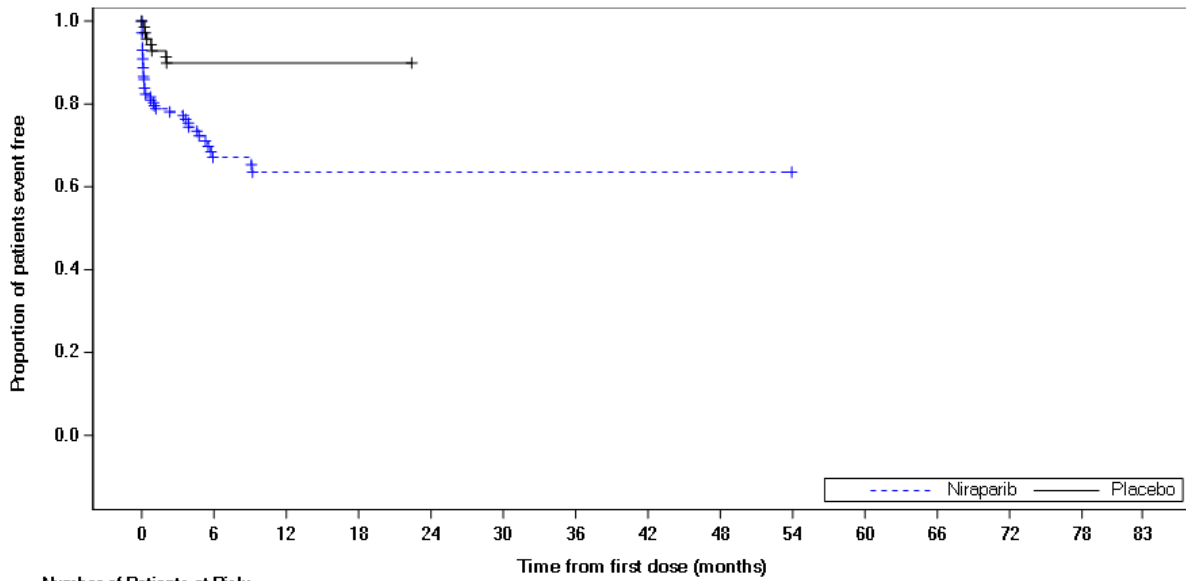


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – verminderter Appetit nach „Zeit bis zur Progression“ 6 bis <12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

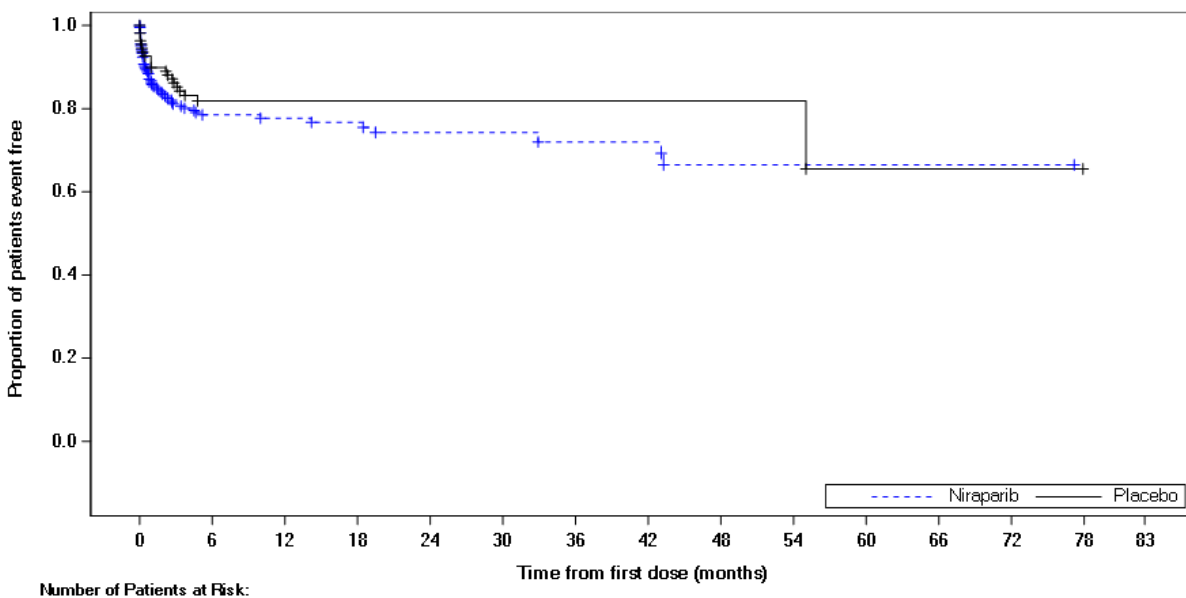


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – verminderter Appetit nach „Zeit bis zur Progression“ ≥ 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

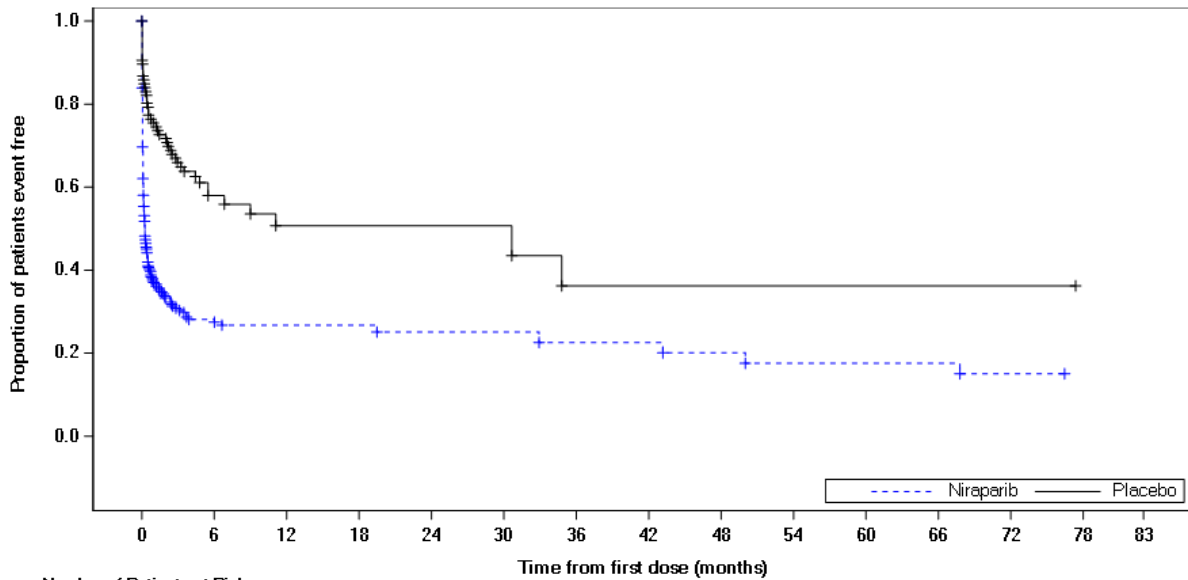


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Übelkeit nach „Vorherige Chemotherapien“ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

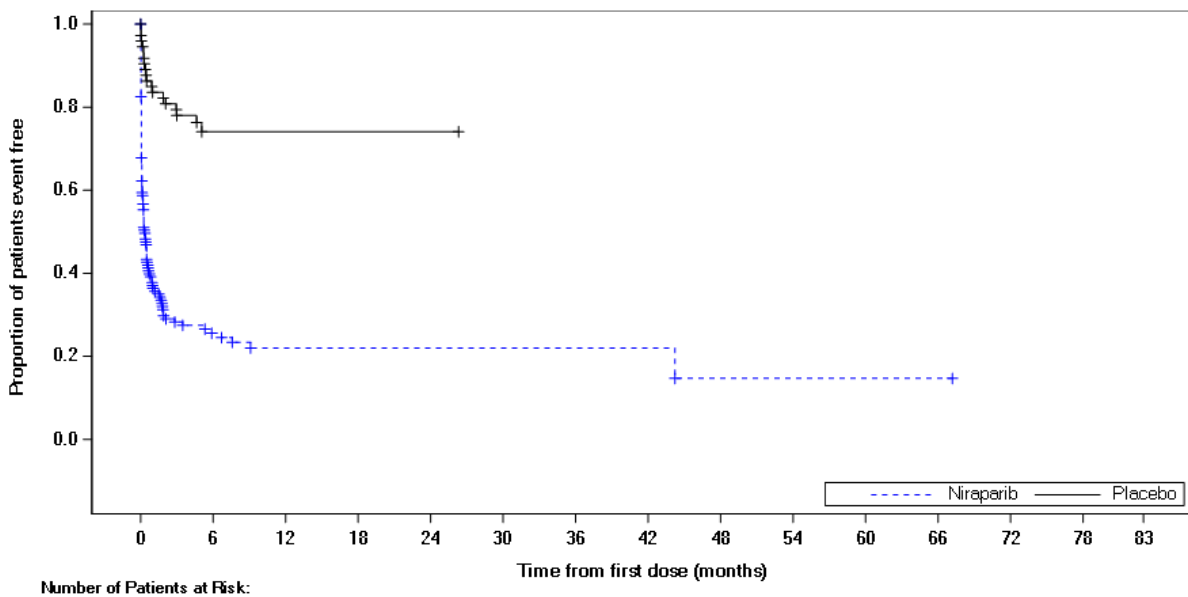


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Übelkeit nach „Vorherige Chemotherapien“ >2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

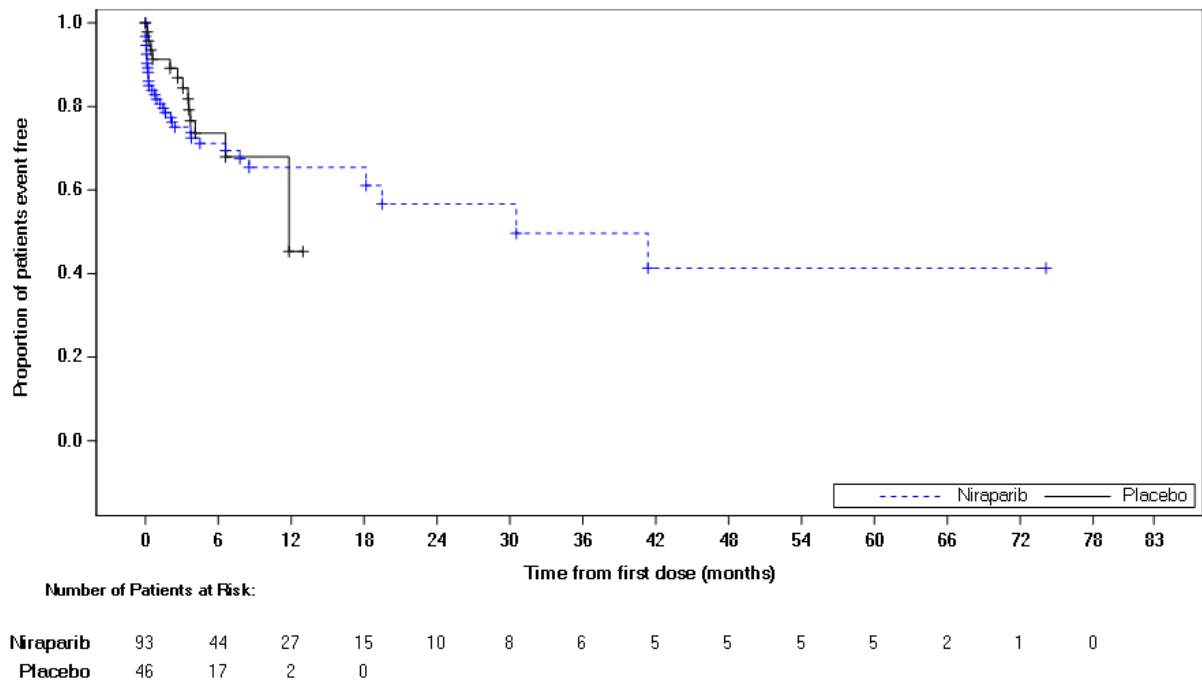


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erbrechen nach „Vorherig Bevacizumab“ Ja aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

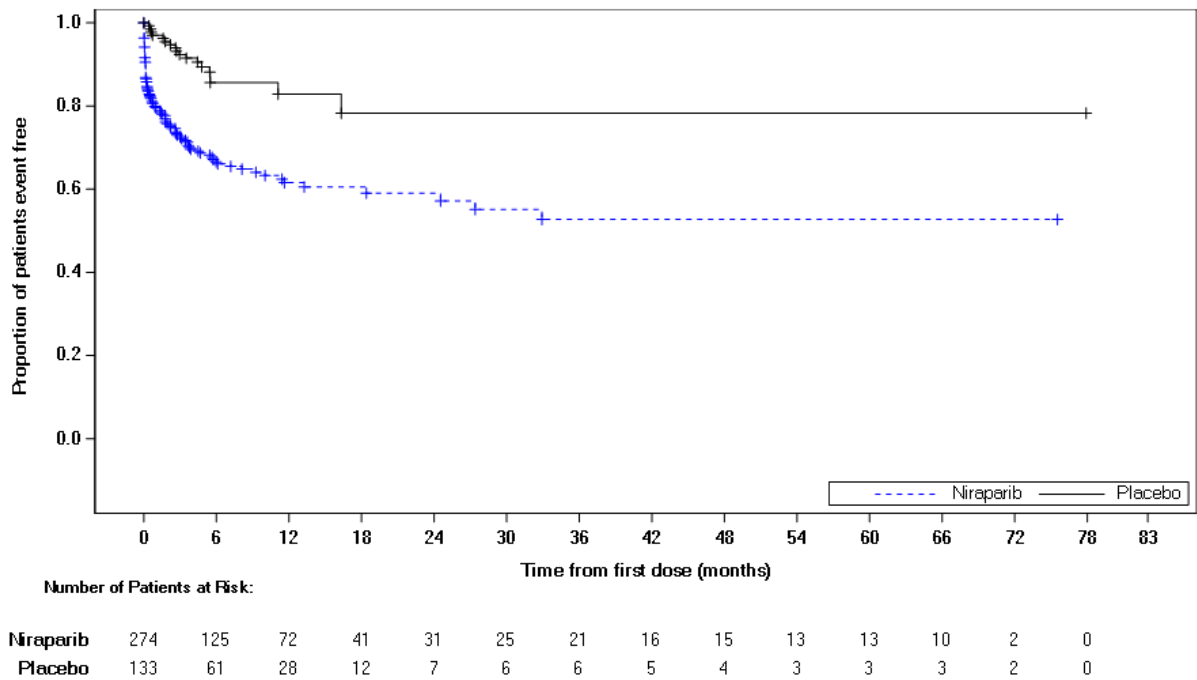


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Erbrechen nach „Vorherig Bevacizumab“ Nein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

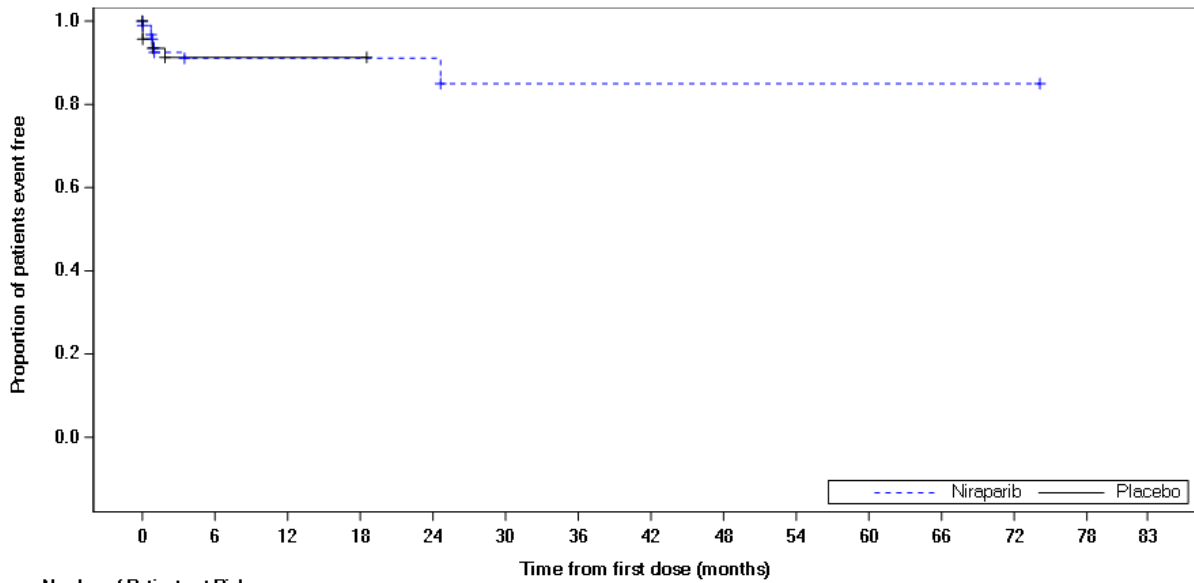


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Verminderte Neutrophilenzahl nach „Vorherig Bevacizumab“ Ja aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

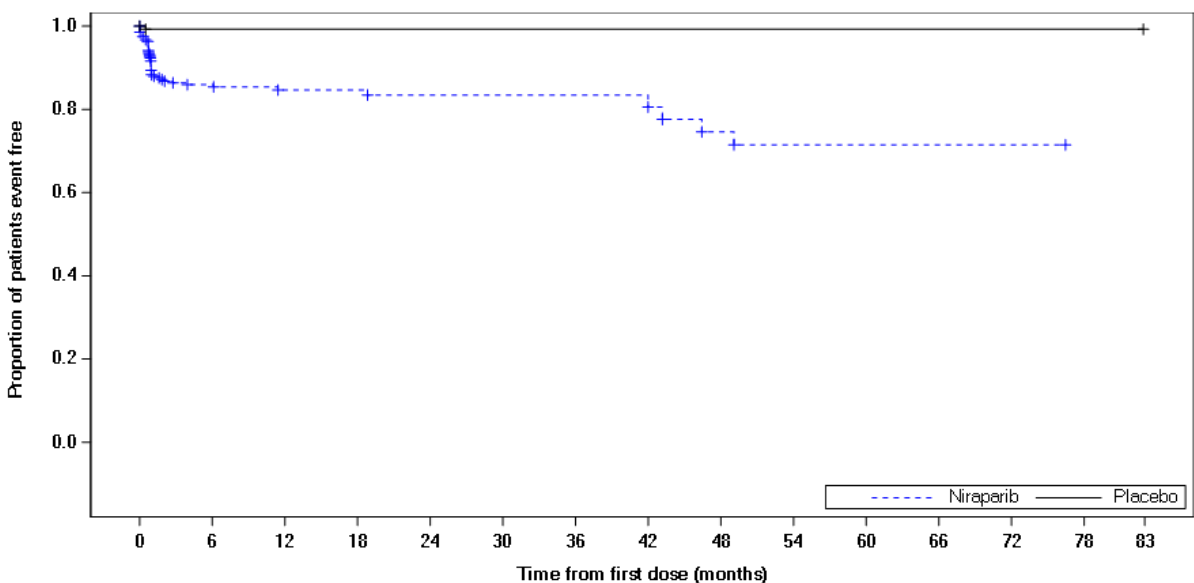


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis – Verminderte Neutrophilenzahl nach „Vorherig Bevacizumab“ Nein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 – RCT

Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	p=0.5408	p=0.3801	p=0.4668	p=0.3273
Unerwünschte Ereignisse nach SOC				
PT	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p=0.7294	p=0.9788	p=0.7912	p=0.8825
Anämie	p=0.9999	p>0.9999	p=0.9997	p=0.9999
Leukopenie	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Neutropenie	p=0.9833	p=0.9842	p=0.9840	p=0.9866
Thrombozytopenie	p=0.9841	p=0.9845	p=0.9843	p=0.9800
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0.9879	p=0.9265	p=0.2937	p=0.8034
Asthenie	p=0.9999	p=0.9997	p>0.9999	p=0.9998
Fatigue	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9997
Untersuchungen	p=0.1804	p=0.0498	p=0.4671	p=0.9274
Verminderte Neutrophilenzahl	p=0.9895	p=0.6229	p=0.7350	p=0.9870
Verminderte Thrombozytenzahl	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Verminderte Leukozytenzahl	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9999	p>0.9999
Gefäßerkrankungen	p=0.7112	p=0.6464	p=0.1361	p=0.9124
Hypertonie	p=0.6971	p=0.5966	p=0.1718	p=0.9148

PR-30-5011-C (NOVA)			
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	p=0.6307	p=0.7568	p=0.5223
Unerwünschte Ereignisse nach SOC			
PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p=0.9763	p=0.6228	p=0.9801
Anämie	p=0.9998	p>0.9999	p=0.9998
Leukopenie	p=0.9998	p>0.9999	p>0.9999
Neutropenie	p=0.9885	p=0.9842	p=0.9904
Thrombozytopenie	p=0.9822	p=0.9844	p=0.9855
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p=0.9505	p=0.9584	p=0.2082
Asthenie	p=0.9999	p>0.9999	p=0.9999
Fatigue	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9999
Untersuchungen	p=0.5403	p=0.2409	p=0.6144
Verminderte Neutrophilenzahl	p=0.9881	p=0.6021	p=0.3895
Verminderte Thrombozytenzahl	p=0.9998	p=0.9998	p>0.9999
Verminderte Leukozytenzahl	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Gefäßerkrankungen	p=0.5509	p=0.7455	p=0.1660
Hypertonie	p=0.5535	p=0.8610	p=0.1796
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			
Alter: <65 vs ≥ 65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2	
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein	
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut			
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)			
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥ 12 Monate			
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.12.2, 3.12.3, 3.12.4, 3.12.5, 3.12.6, 3.12.7, 3.12.8, 3.13.2, 3.13.3, 3.13.4, 3.13.5, 3.13.6, 3.13.7, 3.13.8)			

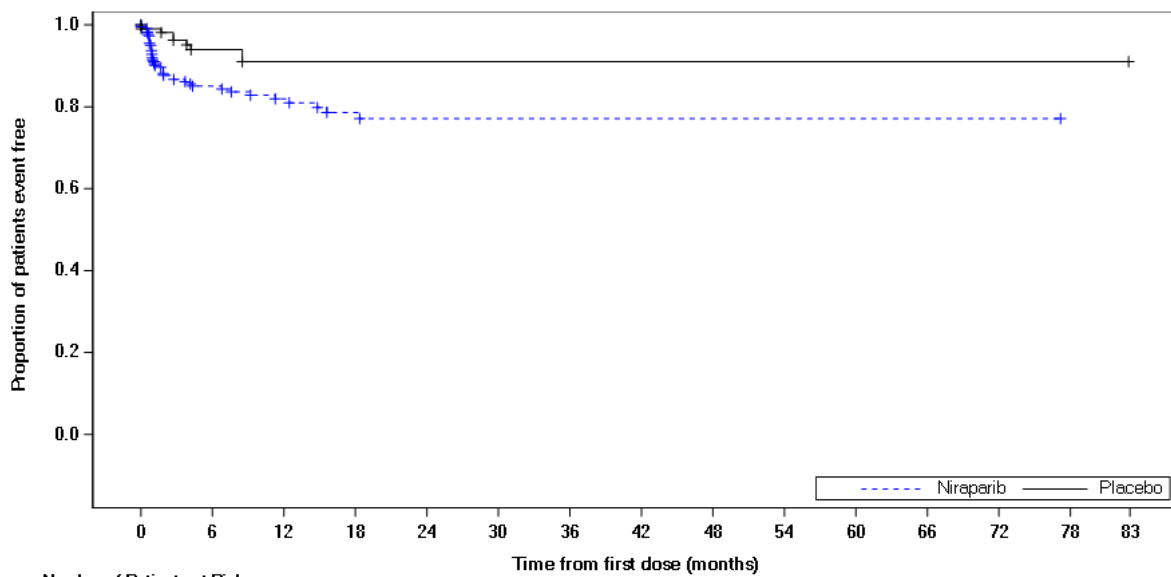
In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die

Subgruppe Region (mit Untersuchungen). Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 - Untersuchungen (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Region Rest der Welt, n	222	107
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	40 (18.0)	7 (6.5)
Hazard Ratio [2]	2.67	
95% Konfidenzintervall	(1.194, 5.990)	
p-Wert [3]	0.0129	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Region Nord Amerika, n	145	72
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	49 (33.8)	2 (2.8)
Hazard Ratio [2]	13.96	
95% Konfidenzintervall	(3.392, 57.455)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	48.9	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(43.2, NBB)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Untersuchungen [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.13.3)		

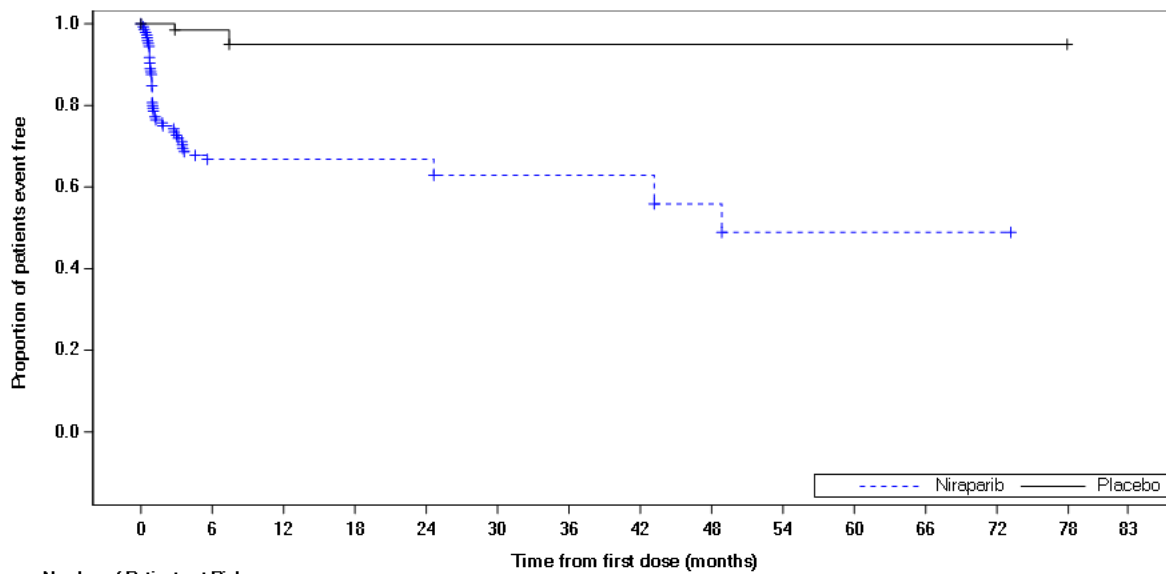
In der Subgruppe Region Rest der Welt, Nord Amerika und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Untersuchungen ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.



Number of Patients at Risk:

Niraparib	222	131	91	53	37	32	28	22	20	18	16	13	4	0
Placebo	107	54	20	11	7	6	6	5	4	4	4	4	2	1

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen nach „Region“ Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)



Number of Patients at Risk:

Niraparib	145	69	39	25	17	14	11	9	8	7	5	3	1	0
Placebo	72	34	14	5	3	3	3	3	3	2	2	2	1	0

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 – Untersuchungen nach „Region“ Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	p=0.5736	p=0.4784	p=0.3833	p=0.4148
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.2588	p>0.5351	p=0.4366	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC				
PT				
	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p>0.9999	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Anämie	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9998	p>0.9999
Thrombozytopenie	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9999	p>0.9999
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9998	
Anämie	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
Thrombozytopenie	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9998	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.21.2, 3.21.3, 3.21.4, 3.21.5, 3.21.6, 3.21.7, 3.21.8, 3.22.2, 3.22.3, 3.22.4, 3.22.5, 3.22.6, 3.22.7, 3.22.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – RCT

Tabelle 4-142: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9999	p>0.9999
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.9998	p>0.999	NBB	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.20.2, 3.20.3, 3.20.4, 3.20.5, 3.20.6, 3.20.7, 3.20.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	p=0.6528	p=0.7510	p=0.7652	p=0.2050
	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
	p=0.4263	p=0.5008	p=0.6512	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.11.2, 3.11.2, 3.11.4, 3.11.5, 3.11.6, 3.11.7, 3.11.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-144: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	p=0.1567	p=0.6031	p=0.5162	p=0.8456
Anämie	p=0.3089	p=0.0652	p=0.6679	p=0.7297
Fatigue	p=0.4174	p=0.5053	p=0.3628	p=0.0865
Leukopenie	p=0.1054	p=0.4470	p=0.1190	p=0.0216
MDS/AML	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9997	p>0.9999
Neutropenie	p=0.3591	p=0.8350	p=0.2281	p=0.1719

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Überdosis	p>0.9999	p=0.9992	p>0.9999	p>0.9999
Panzytopenie	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Pneumonitis	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9959
Thrombozytopenie	p=0.2768	p=0.4912	p=0.5124	p=0.1317
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	p=0.8490	p=0.9500	p=0.6409	
Anämie	p=0.8710	p=0.4919	p=0.7400	
Fatigue	p=0.4809	p=0.6614	p=0.5592	
Leukopenie	p=0.2469	p=0.5138	p=0.4302	
MDS/AML	p=0.9996	p=0.9999	p>0.9999	
Neutropenie	p=0.9838	p=0.4012	p=0.1829	
Überdosis	p=0.9991	p>0.9999	p=0.9990	
Panzytopenie	p=0.9995	p=0.9997	p>0.9999	
Pneumonitis	p>0.9999	p=0.9965	p=0.9957	
Thrombozytopenie	p=0.3206	p=0.3693	p=0.9747	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.15.2, 3.15.3, 3.15.4, 3.15.5, 3.15.6, 3.15.7, 3.15.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen Bestes Ansprechen (mit Leukopenie). Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Leukopenie (SAF)	
PR-30-5011-C (NOVA)	Niraparib	Placebo
	N=367	N=179
Bestes Ansprechen PR, n	180	88
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	57 (31.7)	3 (3.4)
Hazard Ratio [2]	10.00	
95% Konfidenzintervall	(3.130, 31.972)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(48.9, NBB)	(NBB, NBB)
Bestes Ansprechen CR, n	187	91
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	78 (41.7)	19 (20.9)
Hazard Ratio [2]	2.21	
95% Konfidenzintervall	(1.338, 3.653)	
p-Wert [3]	0.0015	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	47.2	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(10.2, NBB)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Leukopenie [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.15.5)		

In der Subgruppe Bestes Ansprechen PR und CR und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leukopenie ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

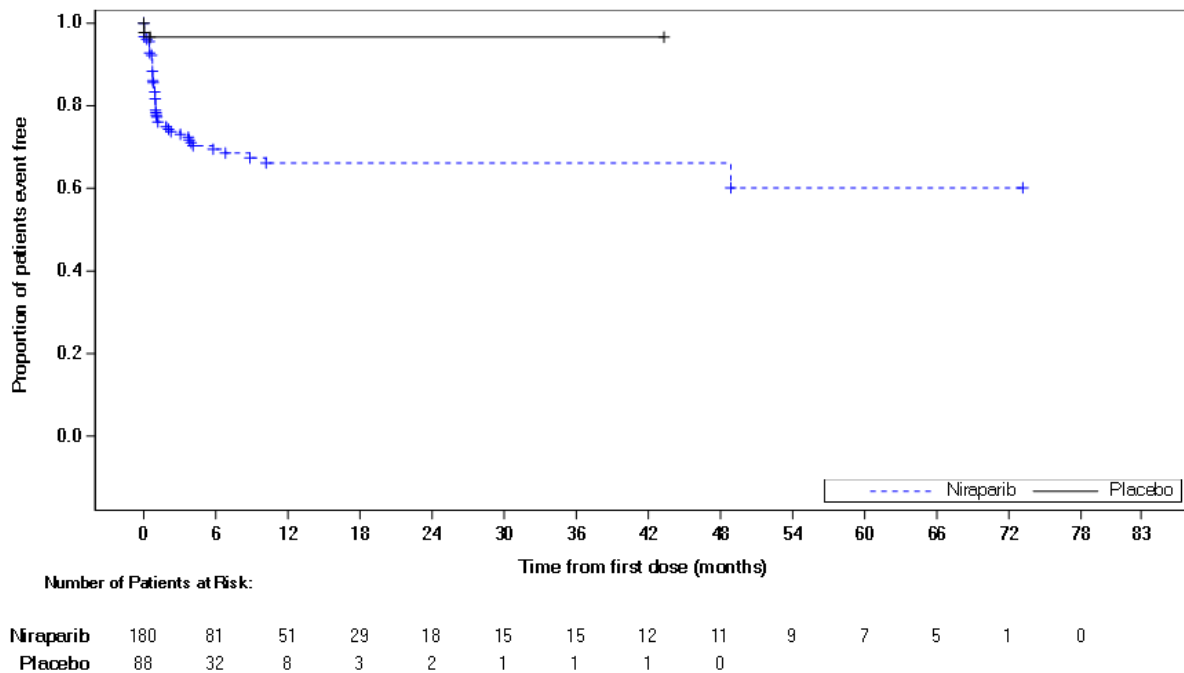


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

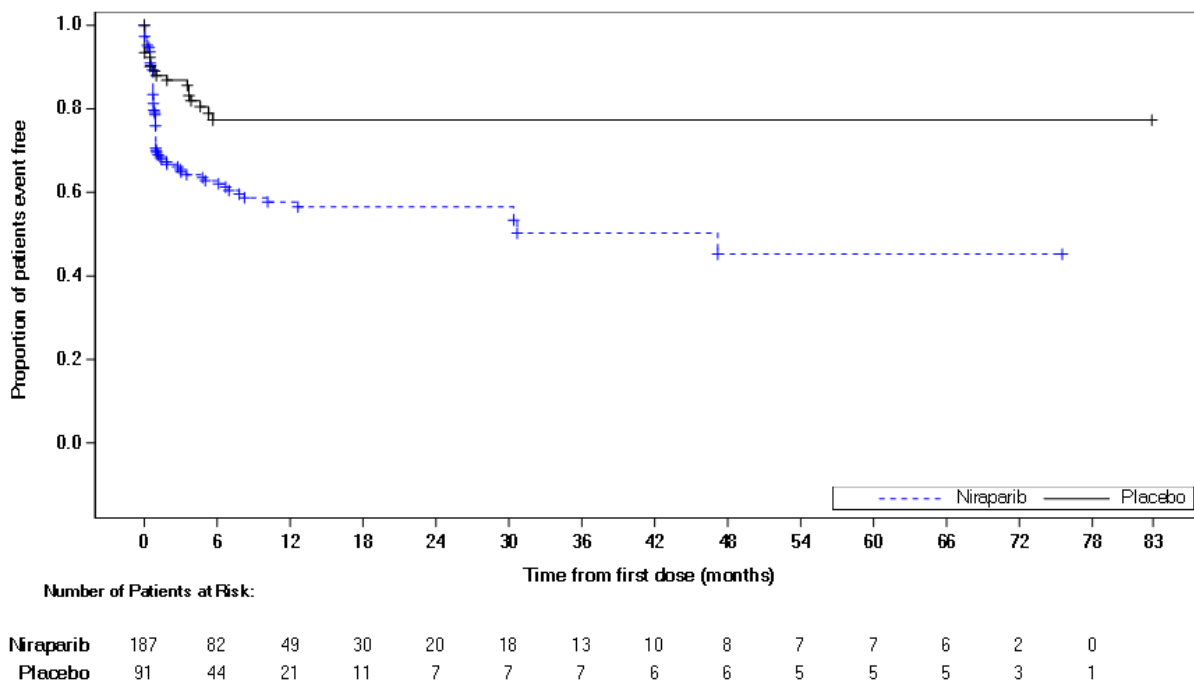


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-146: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2	p=0.1471	p=0.5199	p=0.5000	p=0.7994
Anämie	p=0.2898	p=0.0613	p=0.5822	p=0.7366
Fatigue	p=0.3771	p=0.5400	p=0.3104	p=0.1450
Leukopenie	p=0.1313	p=0.5697	p=0.0864	p=0.0456
MDS/AML	p=0.9990	p=0.9990	p=0.9991	p>0.9999
Neutropenie	p=0.4195	p=0.9160	p=0.1331	p=0.2583
Überdosis	p=0.9993	p=0.9995	p=0.9993	p=0.9994
Panzytopenie	p=0.9990	p=0.9990	p=0.9991	p>0.9999
Pneumonitis	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9959
Thrombozytopenie	p=0.3014	p=0.4713	p=0.5204	p=0.1063
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2	p=0.9278	p=0.9805	p=0.6200	
Anämie	p=0.9937	p=0.5168	p=0.8117	
Fatigue	p=0.3940	p=0.6497	p=0.4764	
Leukopenie	p=0.2833	p=0.4046	p=0.7905	
MDS/AML	p=0.9993	p>0.9999	p=0.9993	
Neutropenie	p=0.8628	p=0.3225	p=0.4429	
Überdosis	p=0.9995	p=0.9993	p=0.9994	
Panzytopenie	p=0.9993	p>0.9999	p=0.9993	
Pneumonitis	p>0.9999	p=0.9965	p=0.9957	
Thrombozytopenie	p=0.3188	p=0.3084	p=0.9754	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.18.2, 3.18.3, 3.18.4, 3.18.5, 3.18.6, 3.18.7, 3.18.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Bestes Ansprechen (mit Leukopenie). Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Bestes Ansprechen“ für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 - Leukopenie (SAF)	
	Niraparib	Placebo
PR-30-5011-C (NOVA)	N=367	N=179
Bestes Ansprechen CR, n	187	91
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	67 (35.8)	18 (19.8)
Hazard Ratio [2]	1.93	
95% Konfidenzintervall	(1.149, 3.256)	
p-Wert [3]	0.0116	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	47.2	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(30.4, NBB)	(NBB, NBB)
Bestes Ansprechen PR, n	180	88
Anzahl Patientinnen mit Ereignis, n (%) [1]	44 (24.4)	3 (3.4)
Hazard Ratio [2]	7.36	
95% Konfidenzintervall	(2.282, 23.755)	
p-Wert [3]	<0.0001	
Median, Zeit bis zum Ereignis (Monate) [4]	NBB	NBB
95% Konfidenzintervall [5]	(NBB, NBB)	(NBB, NBB)
Statistische Methode	[1] Patientinnen mit UE Leukopenie [2] Cox Proportional Hazards Model [3] Log-Rank Test [4] Kaplan–Meier-Schätzer für den Median [5] Konfidenzintervall nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation	
NBB=Nicht berechenbar		
Quelle: (⁸² GSK, 2020, Tabelle 3.18.5)		

In der Subgruppe Bestes Ansprechen PR und CR und in der gesamten SAF-Population zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Niraparib.

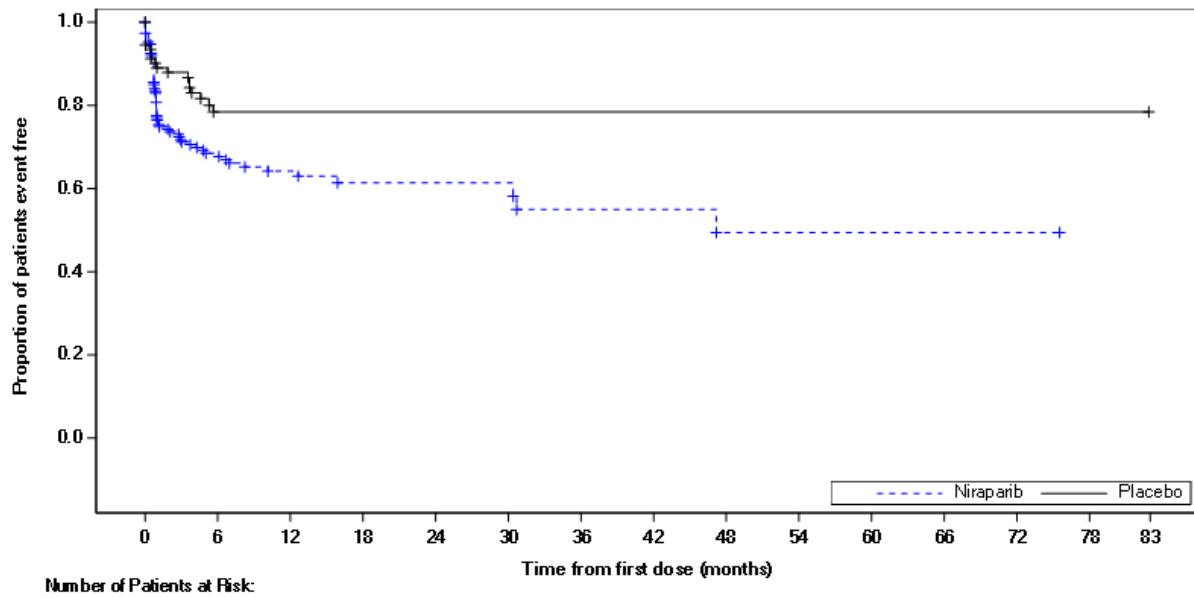


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

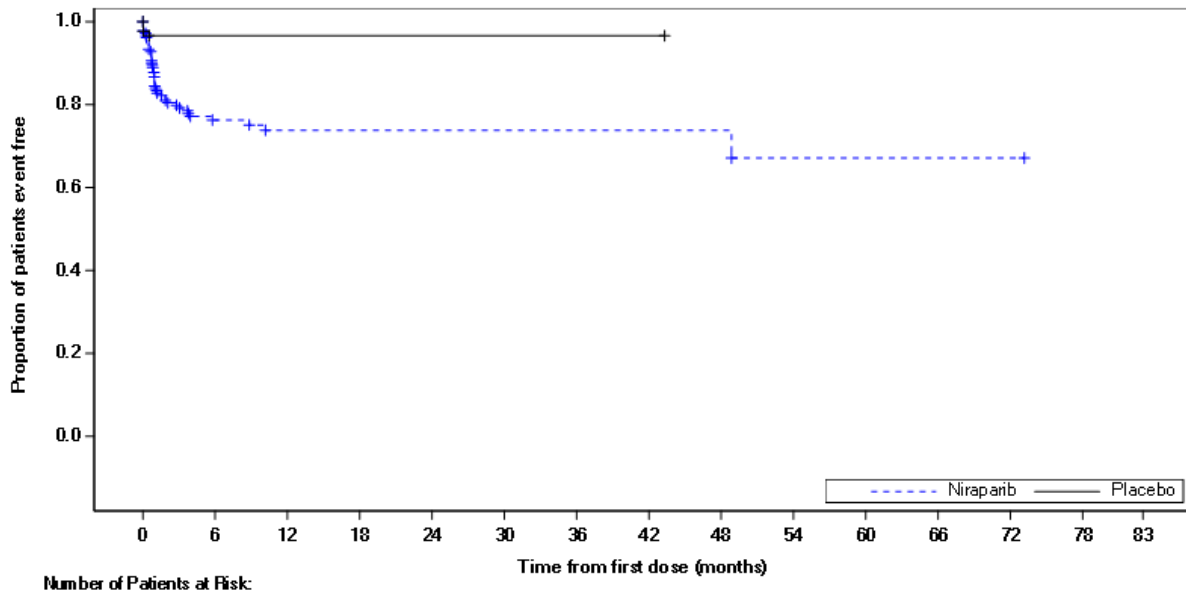


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1, 2 – Leukopenie nach „Bestes Ansprechen“ PR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Tabelle 4-148: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3	p=0.5235	p=0.1128	p=0.3982	p=0.3445
Anämie	p=0.9999	p=0.9999	p=0.9997	p>0.9999
Fatigue	p=0.9899	p=0.9860	p=0.9856	p=0.9902
Leukopenie	p=0.8663	p=0.3174	p=0.7117	p=0.4593
MDS/AML	p>0.9999	p=0.9999	p=0.9997	p=0.9999
Neutropenie	p=0.8263	p=0.6032	p=0.3698	p=0.9811
Überdosis	NBB	NBB	NBB	NBB
Panzytopenie	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Pneumonitis	NBB	NBB	NBB	NBB
Thrombozytopenie	p=0.9828	p=0.9834	p=0.9830	p=0.9782

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3	p=0.9713	p=0.7852	p=0.4923	
Anämie	p=0.9998	p>0.9999	p=0.9998	
Fatigue	p=0.9894	p=0.9890	p=0.9897	
Leukopenie	p=0.9820	p=0.5390	p=0.8075	
MDS/AML	p=0.9997	p=0.9999	p>0.9999	
Neutropenie	p=0.9831	p=0.2587	p=0.6464	
Überdosis	NBB	NBB	NBB	
Panzytopenie	p=0.9997	p=0.9996	p>0.9999	
Pneumonitis	NBB	NBB	NBB	
Thrombozytopenie	p=0.9805	p=0.9831	p=0.9847	
<p>p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben NBB=Nicht berechenbar Alter: <65 vs ≥ 65 Jahre Region: Rest der Welt vs Nord Amerika BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR) Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥ 12 Monate</p>				
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.16.2, 3.16.3, 3.16.4, 3.16.5, 3.16.6, 3.16.7, 3.16.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation. Bei allen Ergebnissen der Subgruppenauswertungen ist die multiple Testproblematik zu beachten.

Tabelle 4-149: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für PR-30-5011-C (NOVA) (SAF)

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999
Anämie	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9998	p>0.9999
Fatigue	NBB	NBB	NBB	NBB
Leukopenie	p>0.9999	p=0.9999	p=0.9999	p>0.9999
MDS/AML	p>0.9999	p=0.9999	p=0.9996	p=0.9999
Neutropenie	p>0.9999	p=0.9999	p=0.9999	p>0.9999
Überdosis	NBB	NBB	NBB	NBB
Panzytopenie	p>0.9999	p>0.9999	p=0.9998	p>0.9999
Pneumonitis	NBB	NBB	NBB	NBB
Thrombozytopenie	p>0.9999	p>0.9999	>0.9999	p=0.9999
Endpunkt	Zeit bis zur Progression	Vorherige Chemotherapien	Vorherig Bevacizumab	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	p>0.9999	p=0.9998	p=0.9999	
Anämie	p=0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
Fatigue	NBB	NBB	NBB	
Leukopenie	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
MDS/AML	p=0.9997	p>0.9999	p>0.9999	
Neutropenie	p>0.9999	p>0.9999	p>0.9999	
Überdosis	NBB	NBB	NBB	
Panzytopenie	p=0.9997	p=0.9997	p>0.9999	
Pneumonitis	NBB	NBB	NBB	
Thrombozytopenie	p>0.9999	p=0.9997	p=0.9998	
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben				
NBB=Nicht berechenbar				
Alter: <65 vs ≥65 Jahre		Vorherige Chemotherapien: 2 vs >2		
Region: Rest der Welt vs Nord Amerika		Vorherig Bevacizumab: Ja vs Nein		
BRCA Status: gBRCAmut vs non-gBRCAmut				
Bestes Ansprechen bezüglich vorheriger platin-basierter Chemotherapie: teilweise (PR) vs vollständig (CR)				
Zeit bis zur Progression nach vorletzter platin-basierter Chemotherapie: 6 bis <12 vs ≥12 Monate				

PR-30-5011-C (NOVA)				
Endpunkt	Alter	Region	BRCA Status	Bestes Ansprechen
Quellen: (⁸² GSK, 2020, Tabellen 3.24.2, 3.24.3, 3.24.4, 3.24.5, 3.24.6, 3.24.7, 3.24.8)				

In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) zeigte sich im Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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 4-150: 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-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	nein	ja (75Tesaro, 2016)	ja clinicaltrials.gov: NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020) EU-CTR: 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) WHO ICTRP 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020)2	ja (² Mirza, et al., 2020; ⁶ Mirza, et al., 2016) <u>Cochrane*</u> : NCT01847274 (⁶⁶ ClinicalTrials.gov, 2020) 2013-000685-11 (⁶⁷ EUCTR, 2013) Sonstige Quellen: Vorgangsnummer 2017-12-15-D-331 •Modul 4 (⁶⁹ Tesaro, 2017) •G-BA Nutzenbewertung (⁷⁰ G-BA, 2018) •Tragende Gründe G-BA (⁷¹ G-BA, 2018)

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])
						Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496: •Modul 4 (⁷² Tesaro, 2019) •IQWiG Nutzenbewertung (⁷³ IQWiG, 2020) •Addendum IQWiG (⁷⁴ IQWiG, 2020) •Tragende Gründe G-BA (¹ G-BA, 2020)
NORA	nein	nein	ja	Nein, Ergebnisdarstellung aus ESMO-Präsentation (⁵ Wu, et al., 2020)	Ja Clinicaltrials.gov NCT03705156 (⁶⁸ ClinicalTrials.gov, 2020)	Ja Cochrane* : NCT03705156 (⁶⁸ 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

4.3.2 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

Tabelle 4-151: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	laufend	Studienstart: 26. August 2013 Geplante Datenschnitte: Primär: 30. Mai 2016 Final (OS): 01. Oktober 2020	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll- Gruppe: Placebo
NORA	nein	nein	laufend	Studienstart: 26. September 2017 Geplante Datenschnitte: Primär: 01. Februar 2020	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll- Gruppe: Placebo

Der Studienstatus bezieht sich auf den 21.01.2021

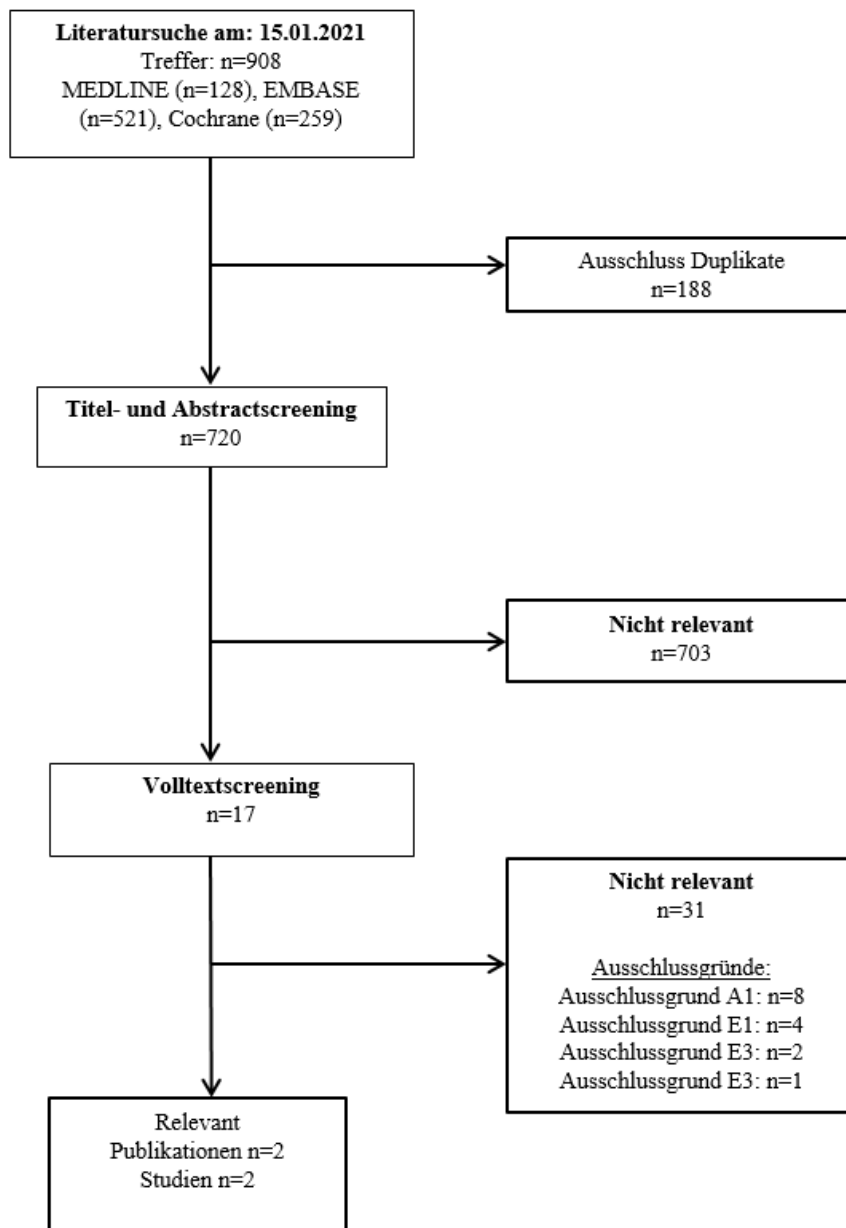


Abbildung 4-61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Olaparib für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

Tabelle 4-152: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Studie 19 (D0810C00019)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT00753545 (⁸⁴ ClinicalTrials.gov, 2021) <u>EU-CTR:</u> 2008-003439-18 (⁸⁵ EUCTR, 2009) <u>WHO-ICTRP:</u> 2008-003439-18 (⁸⁵ EUCTR, 2009) ACTRN12609000159257 (⁸⁶ ANZCTR, 2009)	nein	ja	laufend
SOLO2 (D0816C00002 ENGOT-Ov21)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT01874353 (⁸⁷ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> 2013-001211-75 (⁸⁸ EUCTR, 2013) <u>WHO-ICTRP:</u> 2013-001211-75 (⁸⁸ EUCTR, 2013) JPRN-JapicCTI-132359 (⁸⁹ JAPIC, 2020)	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Der Studienstatus bezieht sich auf den

15.01.2021 EU-CTR, clinicaltrials.gov

21.01.2021 WHO-ICTRP, EMA, AMIS, G-BA

Die oben aufgeführte Tabelle beschreibt relevante Studien aus der Suche in Studienregistern für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib. Die zugehörigen Detailinformationen sowie die verfügbaren Quellen für die für den indirekten Vergleich verwendeten Studien mit Niraparib NOVA und NORA werden in Kapitel 4.3.1.1.3 ausführlich dargestellt

4.3.2.1.2 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 4-15) 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 4-153: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SOLO2 (D0816C0002 ENGOT-Ov21) und Studie 19 (D0810C00019)	<p>Dokumente zu Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) mit Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modul 4 (⁷²Tesaro, 2019)) • IQWiG Nutzenbewertung (⁷³IQWiG, 2020) • Addendum IQWiG (¹³IQWiG, 2020) • Tragende Gründe G-BA (¹G-BA, 2020) <p>Dokumente zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (neues Anwendungsgebiet; Bewertung nach Aufhebung Orphan-Drug Status: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Platin-Sensitiv, Erhaltungstherapie) mit Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modul 4 (³²AZ, 2018) • Nutzenbewertung (⁹⁰IQWiG, 2018) • Tragende Gründe G-BA (⁹¹G-BA, 2018) 	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die oben aufgeführte Tabelle beschreibt relevante Studien mit Olaparib aus der Suche auf der Internetseite des G-BA für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT. Die zugehörigen Detailinformationen sowie die verfügbaren Quellen für die für den indirekten Vergleich verwendeten Studien mit Niraparib NOVA und NORA werden in Kapitel 4.3.1.1.4 ausführlich dargestellt

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

21.01.2021

4.3.2.1.3 Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib

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 4-154: Studienpool – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib

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						
SOLO2 (D0816C0002 ENGOT-Ov21)	nein	nein	ja	nein	Ja <u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT01874353 (⁸⁷ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> 2013-001211-75 (⁸⁸ EUCTR, 2013) <u>WHO-ICTRP:</u> 2013-001211-75 (⁸⁸ EUCTR, 2013) JPRN-JapicCTI-132359 (⁸⁹ JAPIC, 2020)	Ja (¹⁶ Pujade-Lauraine, et al., 2017) Sonstige Quellen: (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496: •Modul 4 (⁷² Tesaro, 2019) •IQWiG Nutzenbewertung (¹² IQWiG, 2020) •Addendum IQWiG (⁷⁴ IQWiG, 2020) •Tragende Gründe G-BA (¹ G-BA, 2020) Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360 •Modul 4 (³² AZ, 2018) •Nutzenbewertung (⁹⁰ IQWiG, 2018) •Tragende Gründe G-BA (⁹¹ G-BA, 2018)

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])
Studie 19 (D0810C00 019)	nein	nein	ja	nein	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT00753545 (⁸⁴ ClinicalTrials.gov, 2021) <u>EU-CTR:</u> 2008-003439-18 (⁸⁵ EUCTR, 2009) <u>WHO-ICTRP:</u> 2008-003439-18 (⁸⁵ EUCTR, 2009) ACTRN12609000159257 (⁸⁶ ANZCTR, 2009)	Ja (¹³ Ledermann, et al., 2012) Sonstige Quellen: (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496: •Modul 4 (⁷² Tesaro, 2019) •IQWiG Nutzenbewertung (⁷³ IQWiG, 2020) •Addendum IQWiG (⁷⁴ IQWiG, 2020) •Tragende Gründe G-BA (¹ G-BA, 2020) Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360 •Modul 4 (³² AZ, 2018) •Nutzenbewertung (⁹⁰ IQWiG, 2018) •Tragende Gründe G-BA (⁹¹ G-BA, 2018)

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 oben aufgeführte Tabelle beschreibt den Studienpool indirekte Vergleiche auf Basis von RCT mit Olaparib. Die Detailinformationen sowie die verfügbaren Quellen für die für den indirekten Vergleich verwendeten Studien mit Niraparib NOVA und NORA werden in Kapitel 4.3.1.1.5 ausführlich dargestellt.

4.3.2.1.4 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.

Für die Angaben zu den Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA wird auf die Angaben in Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen. Die Patientencharakteristika sowie das Verzerrungspotential der Studien Studie 19 und SOLO2 sind entsprechend in Anhang 4-H und im Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 (³²AZ, 2018) dargestellt. Anders als in Anhang 4-H beschrieben wird jedoch für die Studie 19 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund hoher Anteile an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung als hoch eingeschätzt.

Die Studien werden unter Bewertung aller vorliegenden Informationen für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Ergebnisse sowohl der Niraparib Studien PR-30-5011-C (NOVA) und NORA, als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Da für den indirekten Vergleich keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, finden sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext oder das festgestellte Verzerrungspotential beeinflusst.

Im Rahmen des indirekten Vergleiches wurden jeweils die ITT bzw. Safety Populationen der 4 identifizierten Studien eingeschlossen.

4.3.2.1.5 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 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	OS	PFS	Unerwünschte Ereignisse
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	ja
NORA	ja	ja	ja
Studie 19	ja	ja	ja
SOLO2	ja	ja	ja

In den indirekten Vergleich wurden die wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte mit verfügbaren Daten aus allen vier identifizierten Studien aufgenommen.

4.3.2.1.5.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Anhang 4-A 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.**

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
4	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

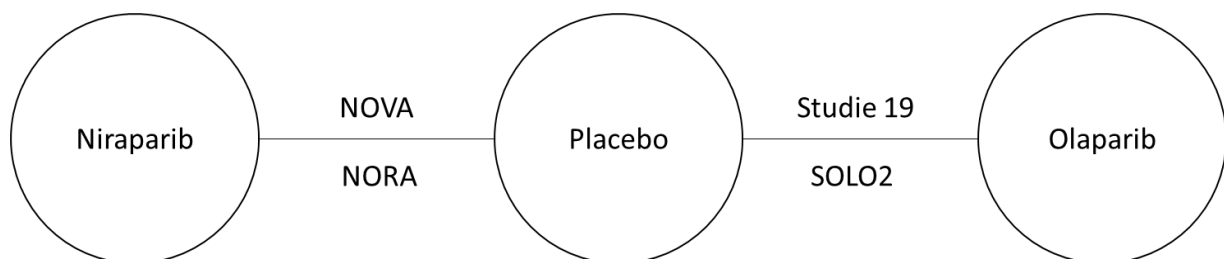


Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

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

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der NORA Studie mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.1 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H, sowie verwiesen.

Tabelle 4-159: Übersicht der Datenlage für „Gesamtüberleben“ der Studien Studie 19, SOLO2, NOVA und NORA

Wirkstoff	Studie	Datenschnitt		Datenreife bzgl. Gesamtüberleben
		Datum	Begründung	
Olaparib	Study 19	30.06.2010	1. PFS Analyse	
		31.10.2011	Interimsanalyse Gesamtüberleben	38%
		31.01.2014	Analyse Gesamtüberleben	62%
		09.05.2016	Letzter verfügbarer Datenschnitt (Dossierauswertung)	79%
SOLO-2		19.09.2016	Primäre Analyse	24%
		16.01.2017	Analyse Chinesische Kohorte	unbekannt
		03.02.2020	Finale Analyse	61%
Niraparib	NOVA	30.05.2016	Primäre Analyse/Zulassung	17%
		01.10.2020	Finale Analyse Gesamtüberleben	66%
	NORA	01.02.2020	Primäre PFS Analyse	10%

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkompator, nicht adjustiert, ITT

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2
ITT	N=549	N=332
Analyse vs. Placebo		
HR	0.95	0.73
[95% KI]	[0.698, 1.29]	[0.725, 0.744]
Heterogenität, I ²	14.94%	0%
Indirekter Vergleich		
HR	1.29	
[95% KI]	[0.951, 1.757]	
p-Wert	0.1018	
Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.		

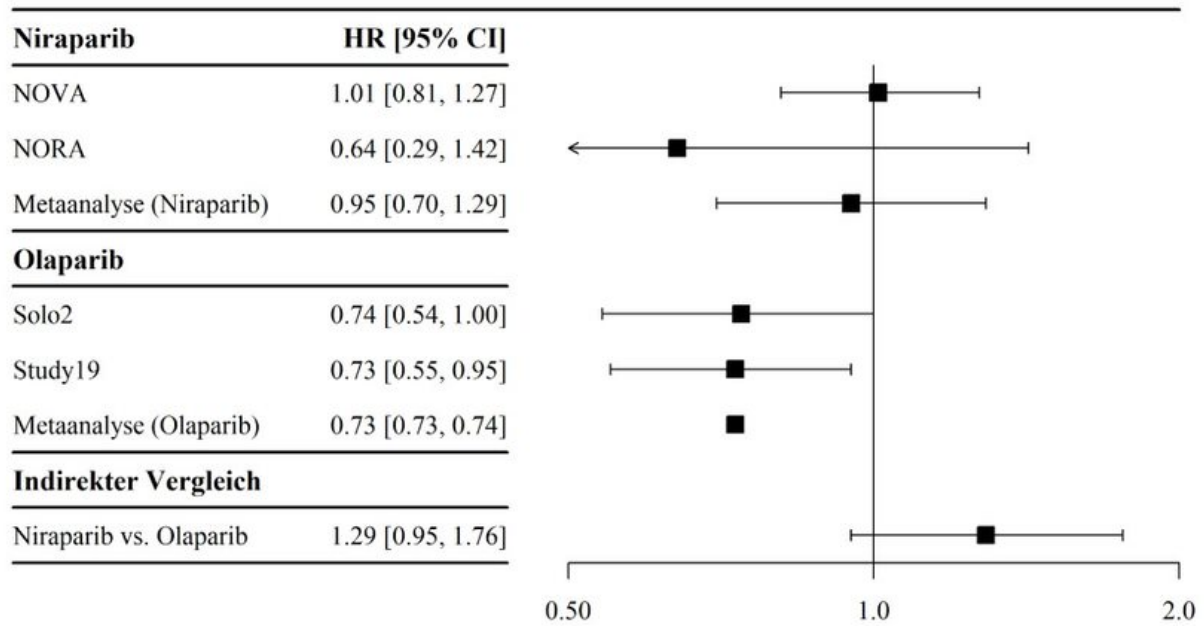


Abbildung 4-63: Forest-Plot für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkompator, nicht adjustiert, mit Meta-Analyse, ITT

Nur für Olaparib zeigen sich signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkompator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkompator, cross-over adjustiert

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2
ITT, cross-over adjustiert	N=549	N=332
<i>Analyse vs. Placebo</i>		
HR	0.81	0.64
[95% KI]	[0.703, 0.933]*	[0.54, 0.764]
Heterogenität, I ²	0%	0%
<i>Indirekter Vergleich</i>		
HR	1.26	
[95% KI]	[1.008, 1.578]	
p-Wert	0.0421	

*Die Meta-Analyse von Niraparib vs. Placebo basiert auf dem cross-over adjustierten OS Ergebnis der Nova und dem nicht adjustierten OS Ergebnis der NORA Studie.

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

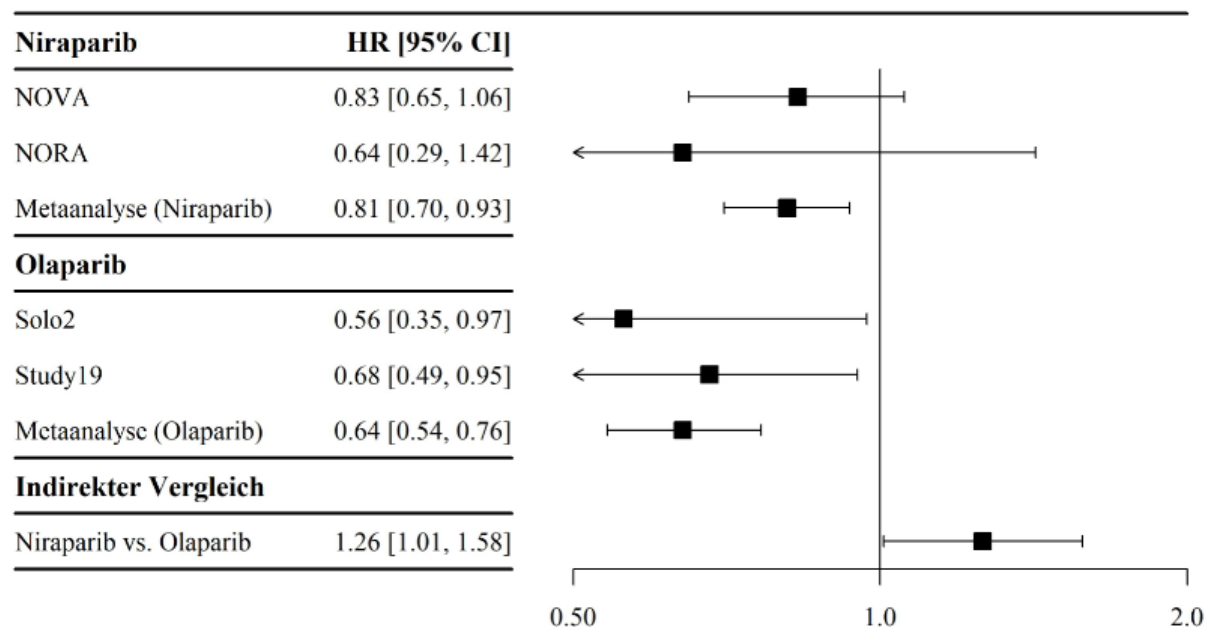


Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse, cross-over adjustiert

Sowohl für Niraparib als auch für Olaparib zeigen sich signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Verzerrung der Daten zum Gesamtüberleben aufgrund von Cross-Over und fehlender Werte bezüglich der Folgetherapie nimmt mit einem steigenden Anteil an progredienten Patientinnen im Laufe der Studie zu. Aus diesem Grund wird eine weitere Analyse mit früheren Datenschnitten der Studien vorgenommen, um das Verzerrungspotenzial zu minimieren. Die Analyse des frühen Datenschnitts erfolgt ohne Imputation fehlender Informationen zur Folgetherapie und mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazards Modelle.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2
ITT, frühe Datenschnitte	N=549	N=332
<i>Analyse vs. Placebo</i>		
HR	0.71	0.66
[95% KI]	[0.636, 0.789]	[0.507, 0.871]
Heterogenität, I ²	0%	0%
<i>Indirekter Vergleich</i>		
HR	1.07	

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2
[95% KI]	[0.797, 1.426]	
p-Wert	0.6662	
Verwendete Datenschnitte: NOVA: Primäre Analyse (30.05.2016) NORA: Primäre Analyse (01.02.2020) Studie 19: Analyse Gesamtüberleben (31.01.2014) SOLO2: Primäre Analyse (19.09.2016) Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.		

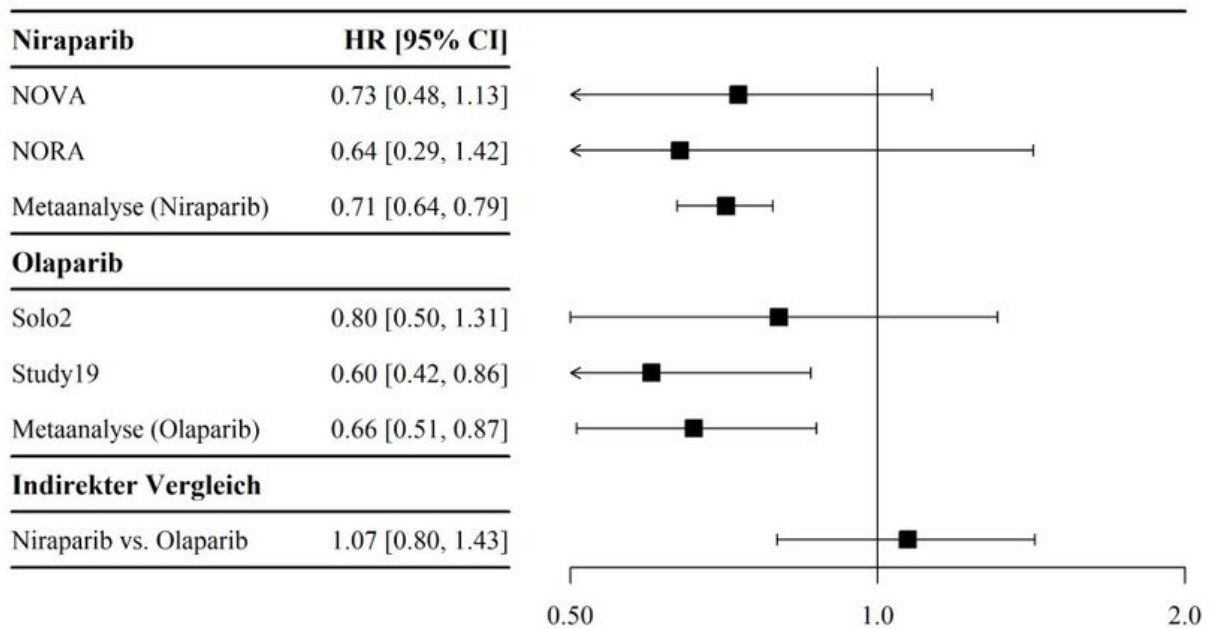


Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse, frühe Datenschnitte

Bei einem Vergleich der Daten aus den frühen, wenig verzerrten Datenschnitten, zeigen sich sowohl für Niraparib als auch für Olaparib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Tabelle 4-163: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte

	Niraparib NOVA	Olaparib SOLO2
ITT, frühe Datenschnitte	N=372	N=196
<i>Analyse vs. Placebo</i>		
HR	0.73	0.80
[95% KI]	[0.48, 1.13]	[0.50, 1.31]
<i>Indirekter Vergleich</i>		
HR	0.91	
[95% KI]	[0.479, 1.738]	
p-Wert	0.7806	
Verwendete Datenschnitte: NOVA: Primäre Analyse (30.05.2016) SOLO2: Primäre Analyse (19.09.2016) Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.		

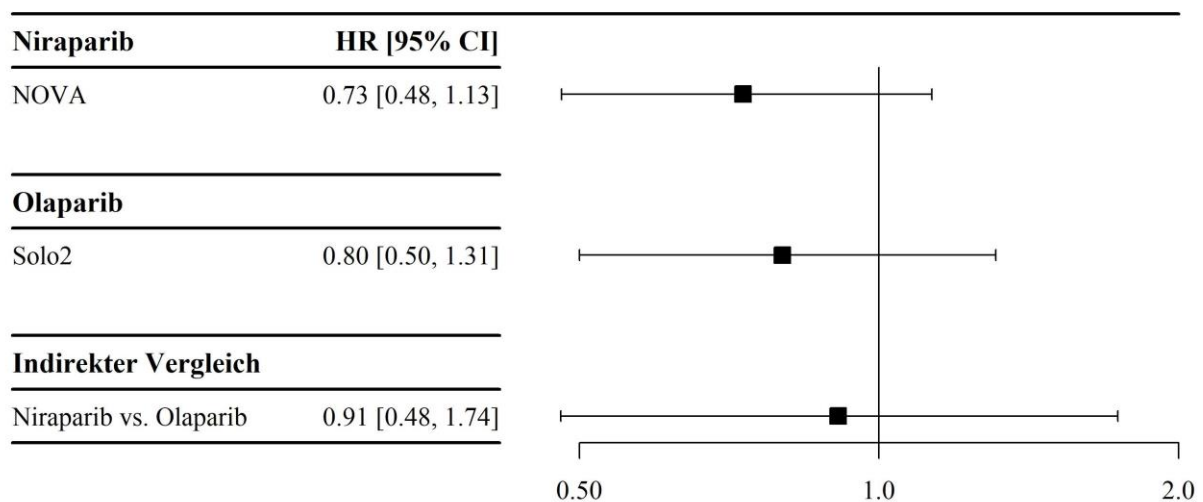


Abbildung 4-66: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte

Bei einem Vergleich der Daten aus den frühen, wenig verzerrten Datenschnitten zeigen sich sowohl für Niraparib als auch für Olaparib keine signifikanten Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Tabelle 4-164: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte (gBRCAmut Patientinnen)

	Niraparib NOVA	Olaparib SOLO2
gBRCAmut, frühe Datenschnitte	N=138	N=196
<i>Analyse vs. Placebo</i>		
HR	0.91	0.80
[95% KI]	[0.36, 2.282]	[0.50, 1.31]
<i>Indirekter Vergleich</i>		
HR	1.14	
[95% KI]	[0.401, 3.223]	
p-Wert	0.8084	
Verwendete Datenschnitte: NOVA: Primäre Analyse (30.05.2016) SOLO2: Primäre Analyse (19.09.2016) Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.		

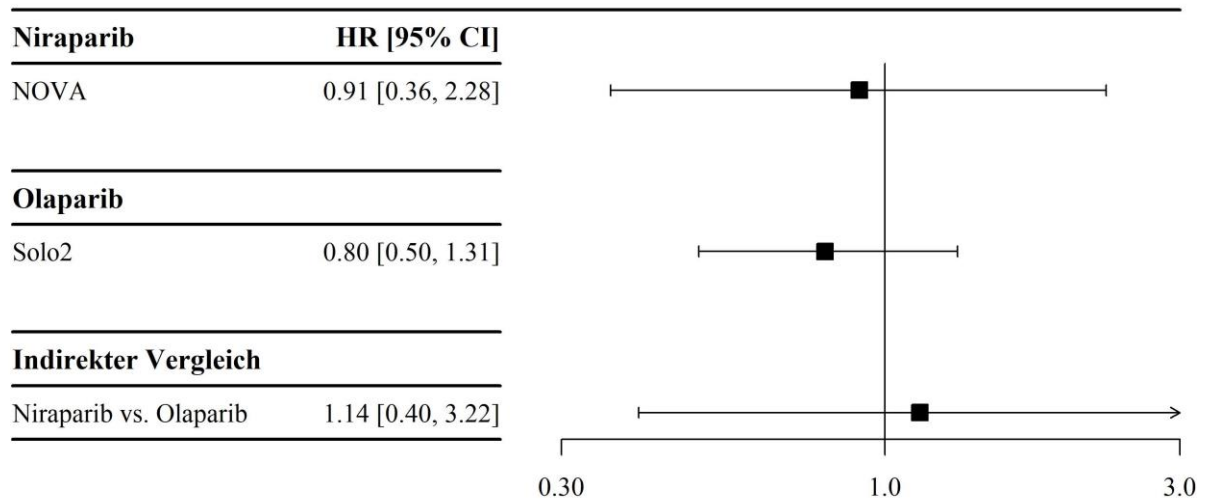


Abbildung 4-67: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator, frühe Datenschnitte (gBRCAmut Patientinnen)

Bei einem Vergleich der Daten aus den frühen, wenig verzerrten Datenschnitten für die gBRCAmut Patientinnen, zeigen sich sowohl für Niraparib als auch für Olaparib keine signifikanten Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.2 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-165: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
4	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

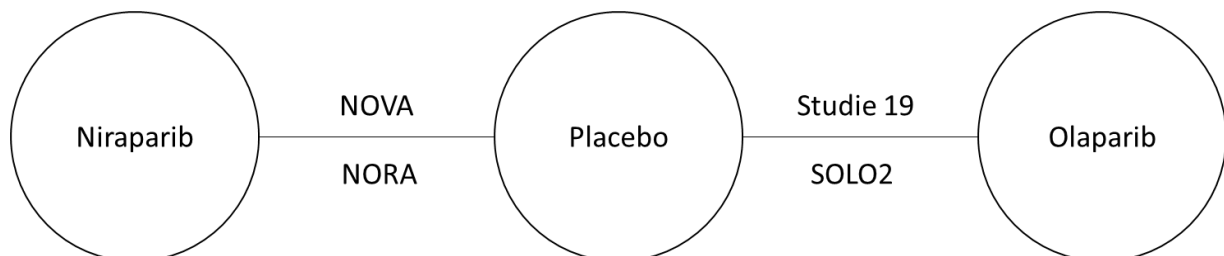


Abbildung 4-68: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

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

Tabelle 4-166: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der Studie NORA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.2 verwiesen. Für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurde das PFS des ersten Datenschnitts (30.05.2016) verwendet (HR= 0.38 (0.303, 0.488)), da für diesen Datenschnitt, wie in den anderen Studien dieses Vergleichs, das durch ein unabhängiges Komitee festgestellte PFS verwendet wurde. Für die Auswertung der direkten Evidenz wurde das durch den Prüfarzt festgestellte PFS des finalen Datenschnitts (01.10.2020) verwendet (HR= 0.44 (0.356, 0.535)).

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA* + NORA	Olaparib SOLO2 + Studie 19
ITT	N=549	N=332
<i>Analyse vs. Placebo</i>		
HR	0.36	0.31
[95% KI]	[0.306, 0.421]	[0.201, 0.48]
Heterogenität, I ²	0%	68.79%
<i>Indirekter Vergleich</i>		
HR		1.15
[95% KI]		[0.726, 1.835]
p-Wert		0.5444
<p>* Für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurde das PFS des ersten Datenschnitts (30.05.2016) verwendet, da für diesen Datenschnitt, wie in den anderen Studien dieses Vergleichs, das durch ein unabhängiges Komitee festgestellte PFS verwendet wurde.</p> <p>Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.</p>		

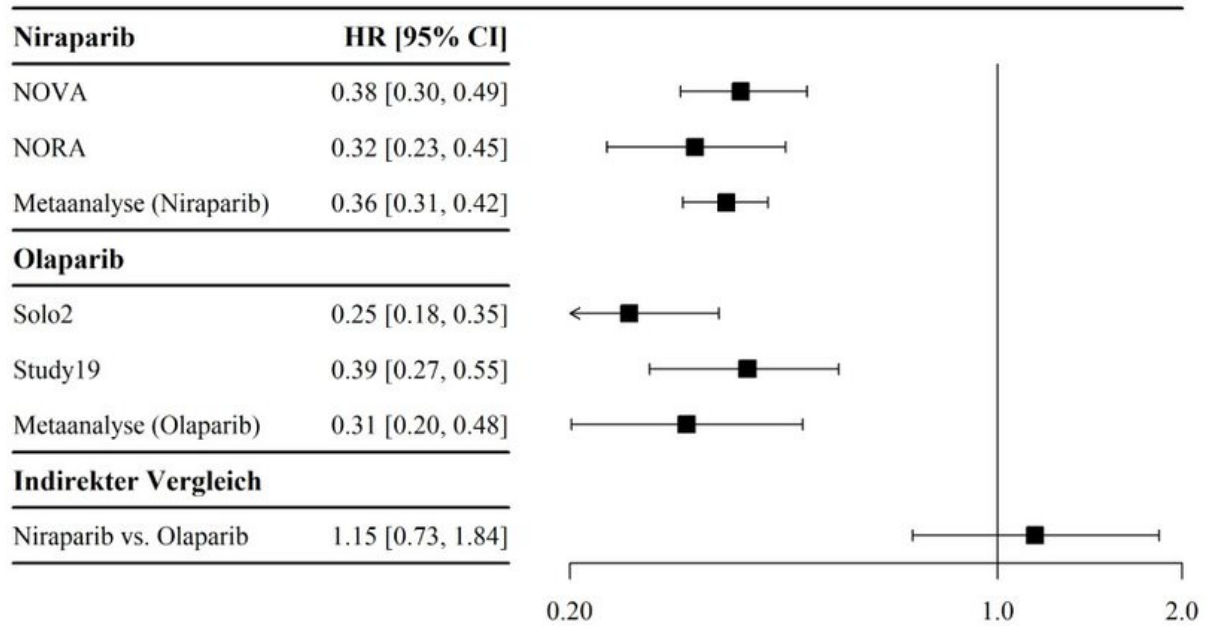


Abbildung 4-69: Forest-Plot für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

Sowohl für Niraparib als auch für Olaparib zeigen sich signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA¹	Olaparib SOLO2²
gBRCAmut / ITT	N=138	N=196
Analyse vs. Placebo		
HR	0.27	0.25
[95% KI]	[0.173, 0.41]	[0.18, 0.35]
Indirekter Vergleich		
HR	1.08	
[95% KI]	[0.626; 1.862]	

	Niraparib NOVA¹	Olaparib SOLO2²
p-Wert	0.7818	
<p>Für die Studie PR-30-5011-C (NOVA) wurde das PFS des ersten Datenschnitts (30.05.2016) verwendet, da für diesen Datenschnitt, wie in den anderen Studien dieses Vergleichs, das durch ein unabhängiges Komitee festgestellte PFS verwendet wurde.</p> <p>1 Patientinnen mit gBRCAmut</p> <p>2 Ergebnisse der ITT-Auswertung wurden hier für die gBRCA Subgruppe verwendet</p> <p>Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR <1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR >1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.</p>		

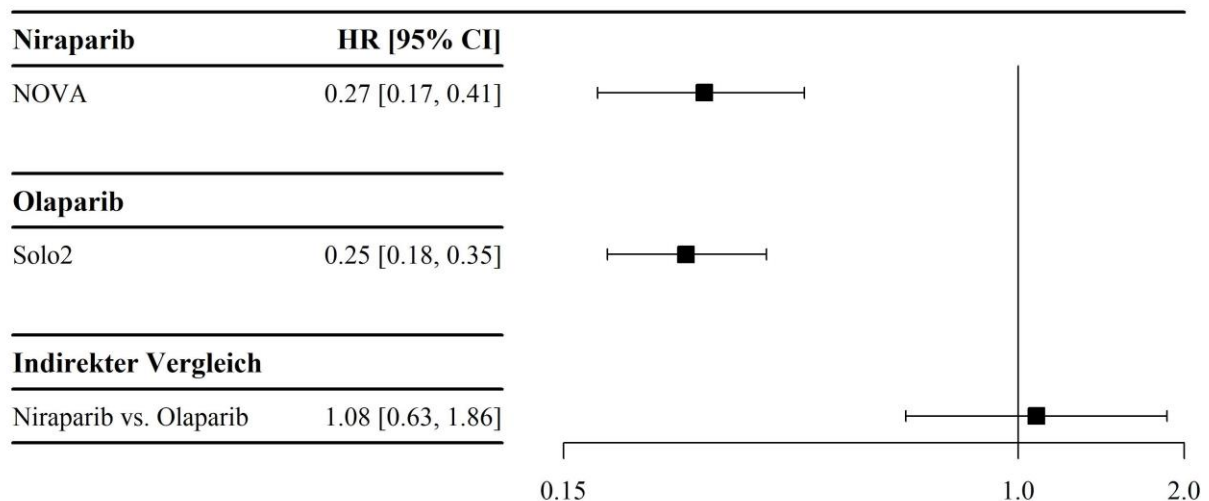


Abbildung 4-70: Forest-Plot für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

Sowohl für Niraparib als auch für Olaparib zeigen sich signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
2	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

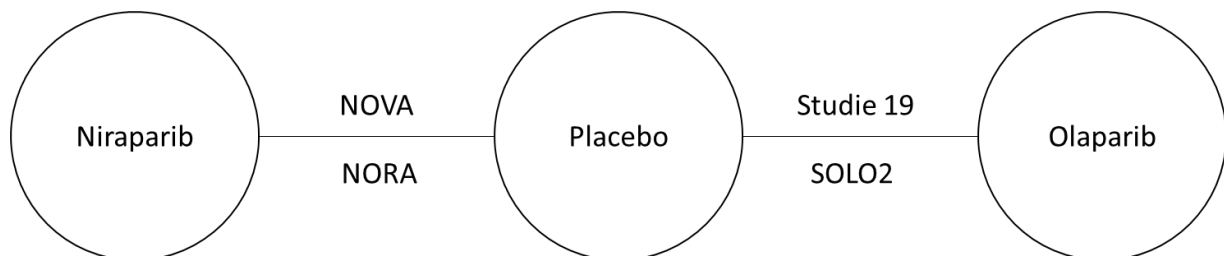


Abbildung 4-71: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der Studie NORA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
UEs	544 (100)	324 (98)	24.72 [14.783, 41.35] 0%	2.83 [2.1, 3.819] 0%	8.73 [4.816, 15.826] <0.0001	1.04 [1.037, 1.052] 0%	1.04 [1.033, 1.047] 0%	1 [0.995, 1.014] 0.3865
UEs CTCAE- Grad ≥ 3 ¹	370 (68)	131 (40)	6.83 [2.954, 15.781] 80.77%	2.69 [2.591, 2.791] 0%	2.54 [1.097, 5.873] 0.0295	3.03 [2.574, 3.555] 0%	2 [1.957, 2.049] 0%	1.51 [1.284, 1.778] <0.0001

¹ In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

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

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis“ und „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Niraparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Olaparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331			
SAF	n (%)	n (%)			
UEs	544 (100)	324 (98)			
UEs CTCAE-Grad ≥ 3 ³	370 (68)	131 (40)			

¹ Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren
² Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren
³ In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

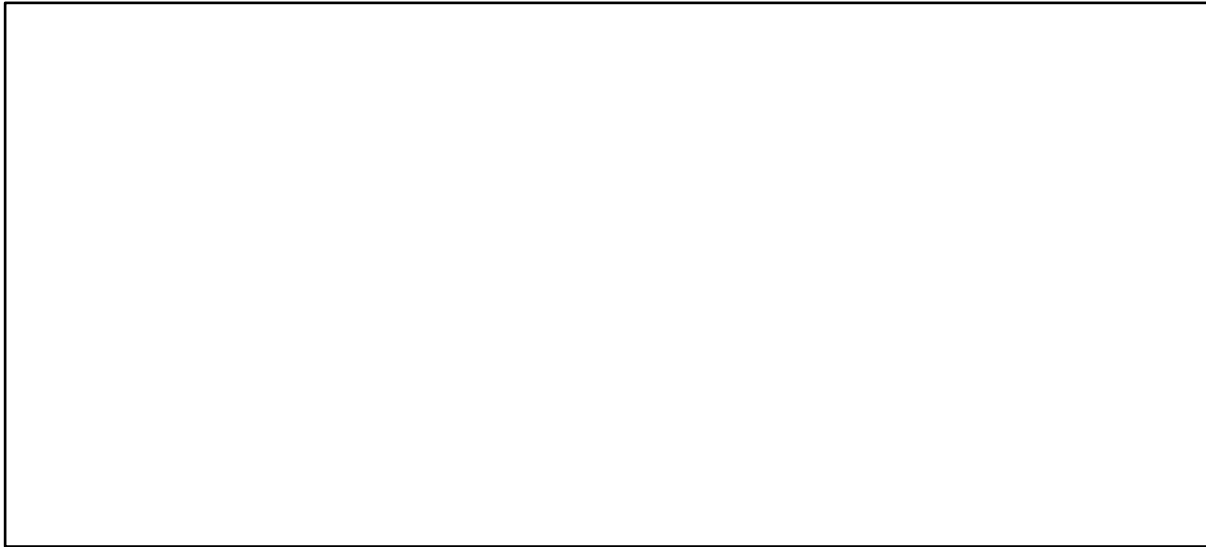


Abbildung 4-72: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

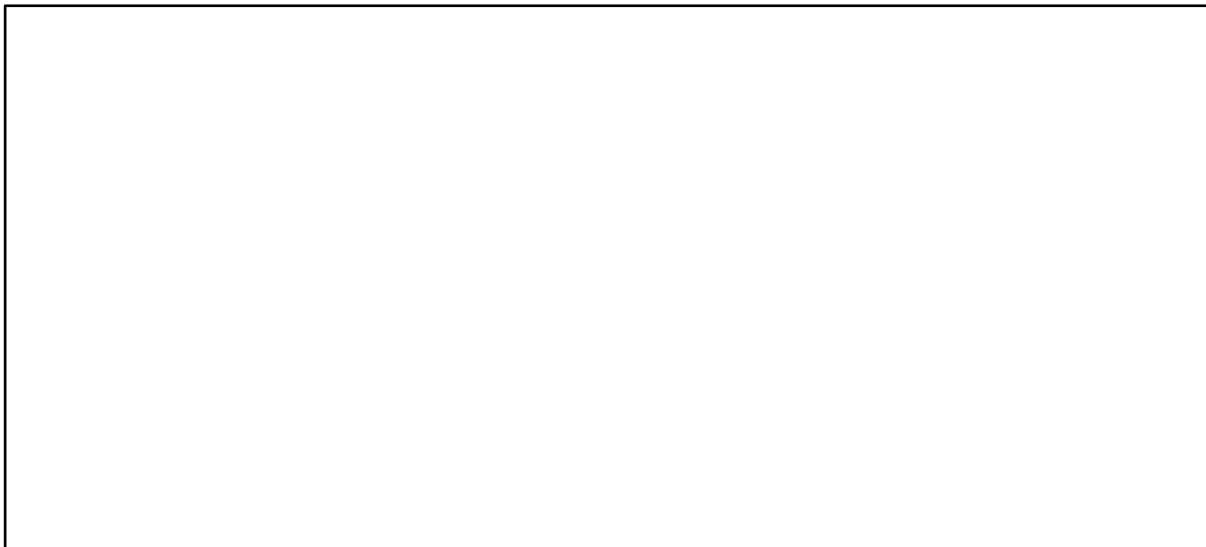


Abbildung 4-73: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

Bezüglich der Gesamtrate der UEs ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu erkennen. Im Hinblick auf die UEs vom Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib auf Ebene des relativen Risikos.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA, NORA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
Verstopfung	206 (38)	71 (21)	2.87 [2.159, 3.819] 0%	1.4 [0.544, 3.59] 77.3%	2.05 [0.767, 5.502] 0.1522	2.15 [1.55, 2.973] 13.79%	1.32 [0.603, 2.892] 77.85%	1.63 [0.696, 3.8] 0.2618
Übelkeit	369 (68)	244 (74)	5.09 [4.645, 5.576] 0%	5.16 [3.535, 7.541] 4.46%	0.99 [0.668, 1.455] 0.9424	2.21 [1.738, 2.822] 23.25%	2.1 [1.815, 2.419] 0%	1.06 [0.797, 1.401] 0.7002
Erbrechen	189 (35)	120 (36)	4.73 [1.32, 16.916] 80.38%	2.84 [2.116, 3.821] 0%	1.66 [0.449, 6.153] 0.4468	3.51 [1.068, 11.53] 81.27%	2.17 [1.675, 2.815] 0%	1.62 [0.478, 5.46] 0.4401
Neutropenie	171 (31)	30 (9)	3.38 [1.06, 10.777] 81.52%	1.93 [1.044, 3.555] 0%	1.75 [0.473, 6.509] 0.401	2.61 [0.691, 9.844] 89.57%	1.85 [1.063, 3.206] 0%	1.41 [0.335, 5.952] 0.6382
Anämie	279 (51)	115 (35)	6.31 [1.315, 30.294] 93.02%	6.19 [2.474, 15.469] 61.59%	1.02 [0.166, 6.275] 0.9829	3.69 [0.943, 14.416] 94.11%	4.4 [2.374, 8.171] 32.73%	0.84 [0.187, 3.741] 0.8159

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

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkompator

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I ² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I ² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
Abdominelle Schmerzen	97 (26)	82 (25)	0.79 [0.533, 1.168]	0.81 [0.596, 1.112] 0%	0.97 [0.587, 1.6] 0.9034	0.84 [0.641, 1.114]	0.86 [0.685, 1.075] 0%	0.98 [0.689, 1.406] 0.9319
Verminderter Appetit	97 (26)	72 (22)	2.02 [1.263, 3.238]	1.98 [1.558, 2.519] 0%	1.02 [0.602, 1.732] 0.9383	1.75 [1.19, 2.581]	1.76 [1.434, 2.167] 0%	0.99 [0.641, 1.541] 0.9783
Diarrhoe	84 (23)	101 (31)	1.1 [0.714, 1.698]	1.49 [0.914, 2.439] 33.99%	0.74 [0.383, 1.42] 0.3623	1.08 [0.768, 1.513]	1.34 [0.933, 1.922] 30.57%	0.8 [0.49, 1.321] 0.3905
Dysgeusie	27 (7)	75 (23)	3.47 [1.197, 10.086]	3.79 [2.26, 6.354] 0%	0.92 [0.28, 2.997] 0.8856	3.29 [1.17, 9.266]	3.17 [2.153, 4.674] 0%	1.04 [0.344, 3.133] 0.9476
Kopfschmerzen	104 (28)	78 (24)	2.98 [1.789, 4.948]	1.98 [1.584, 2.47] 0%	1.5 [0.863, 2.62] 0.1496	2.42 [1.566, 3.726]	1.75 [1.473, 2.077] 0%	1.38 [0.866, 2.202] 0.1749
Schmerzen im Oberbauch	41 (11)	46 (14)	1.12 [0.626, 2.02]	1.45 [0.54, 3.884] 70.75%	0.78 [0.247, 2.448] 0.6667	1.11 [0.657, 1.877]	1.38 [0.583, 3.261] 70.02%	0.81 [0.294, 2.209] 0.6748
Rückenschmerzen	62 (17)	48 (15)	1.31	1.28 [0.627, 2.618]	1.02 [0.426, 2.464]	1.26	1.24 [0.67, 2.286]	1.02 [0.48, 2.162]

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

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=331						
			[0.789, 2.185]	49.76%	0.9567	[0.815, 1.949]	48.68%	0.9625
Schwindel	69 (19)	47 (14)	2.73 [1.49, 4.998]	2.6 [2.184, 3.093] 0%	1.05 [0.559, 1.971] 0.8795	2.4 [1.392, 4.15]	2.36 [1.979, 2.815] 0%	1.02 [0.574, 1.808] 0.95
Dyspepsie	45 (12)	49 (15)	1.18 [0.666, 2.078]	2.02 [1.127, 3.623] 7.41%	0.58 [0.258, 1.315] 0.1934	1.16 [0.697, 1.915]	1.87 [1.148, 3.043] 0%	0.62 [0.306, 1.247] 0.1793
Dyspnoe	72 (20)	41 (12)	2.67 [1.482, 4.805]	4.28 [0.829, 22.059] 58.74%	0.62 [0.109, 3.564] 0.5956	2.34 [1.382, 3.965]	3.86 [0.781, 19.095] 59.05%	0.61 [0.113, 3.261] 0.5598
Nasopharyngitis	50 (14)	42 (13)	1.72 [0.94, 3.164]	1.22 [0.797, 1.854] 0%	1.42 [0.677, 2.973] 0.3536	1.63 [0.939, 2.814]	1.19 [0.823, 1.716] 0%	1.37 [0.707, 2.647] 0.3526
Fieber	29 (8)	40 (12)	1.31 [0.639, 2.687]	2.79 [1.904, 4.1] 0%	0.47 [0.208, 1.059] 0.0683	1.29 [0.658, 2.514]	2.57 [1.748, 3.772] 0%	0.5 [0.231, 1.085] 0.0796
Harnwegsinfektion	47 (13)	34 (10)	2.04 [1.055, 3.959]	1.41 [0.564, 3.51] 54.86%	1.45 [0.47, 4.491] 0.5162	1.91 [1.04, 3.51]	1.36 [0.59, 3.145] 54.91%	1.4 [0.498, 3.948] 0.5215
Husten	68 (19)	57 (17)	3.84 [1.928, 7.663]	2.49 [1.272, 4.874] 22.49%	1.54 [0.589, 4.043] 0.377	3.32 [1.75, 6.286]	2.22 [1.19, 4.127] 26.15%	1.5 [0.613, 3.65] 0.3756

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

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=136						
SAF	n (%)	n (%)						
Abdominale Distension	27 (7)	21 (15)	0.6 [0.328, 1.089]	1.94 [0.896, 4.21]	0.31 [0.116, 0.819] 0.0183	0.63 [0.365, 1.078]	1.8 [0.903, 3.577]	0.35 [0.145, 0.838] 0.0185
Unterleibsschmerzen	9 (2)	7 (5)	1.1 [0.334, 3.621]	0.64 [0.236, 1.736]	1.72 [0.363, 8.126] 0.4951	1.1 [0.343, 3.515]	0.66 [0.259, 1.679]	1.67 [0.374, 7.416] 0.503
Arthralgie	55 (15)	24 (18)	1.14 [0.679, 1.909]	1.31 [0.673, 2.547]	0.87 [0.374, 2.019] 0.7447	1.12 [0.716, 1.744]	1.25 [0.716, 2.2]	0.89 [0.435, 1.823] 0.7515
Hitzewallung	34 (9)	5 (4)	1.93 [0.904, 4.114]	0.27 [0.095, 0.752]	7.22 [2.001, 26.039] 0.0025	1.84 [0.903, 3.758]	0.29 [0.111, 0.78]	6.26 [1.873, 20.956] 0.0029
Periphere Neuropathie	27 (7)	12 (9)	1.11 [0.546, 2.236]	4.03 [1.111, 14.638]	0.27 [0.063, 1.191] 0.0843	1.1 [0.569, 2.115]	3.76 [1.087, 13.034]	0.29 [0.072, 1.188] 0.0854
Thrombozytopenie	173 (47)	5 (4)	25.71 [11.108, 59.518]	1.59 [0.372, 6.795]	16.17 [3.021, 86.517] 0.0011	14.06 [6.357, 31.112]	1.57 [0.383, 6.431]	8.97 [1.776, 45.257] 0.0079

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

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=136						
Infektion der oberen Atemwege	30 (8)	19 (14)	2.19 [0.942, 5.082]	2.44 [1.026, 5.782]	0.9 [0.268, 3.004] 0.8613	2.09 [0.936, 4.666]	2.24 [1.014, 4.925]	0.94 [0.303, 2.885] 0.9071
Depression	23 (6)	11 (8)	2.93 [0.996, 8.59]	1.16 [0.466, 2.908]	2.51 [0.611, 10.339] 0.2013	2.8 [0.985, 7.987]	1.15 [0.493, 2.684]	2.44 [0.634, 9.372] 0.1946

Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA	Olaparib SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=195						
SAF	n (%)	n (%)						
Erhöhtes Kreatinin im Blut	26 (7)	21 (11)	2.2 [0.888, 5.442]	11.83 [1.567, 89.276]	0.19 [0.02, 1.703] 0.1365	2.11 [0.886, 5.042]	10.66 [1.455, 78.108]	0.2 [0.023, 1.742] 0.1444
Hypomagnesiämie	33 (9)	28 (14)	1.16 [0.606, 2.236]	1.49 [0.693, 3.212]	0.78 [0.285, 2.135] 0.6291	1.15 [0.632, 2.093]	1.42 [0.72, 2.807]	0.81 [0.327, 2.002] 0.6463

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

	Niraparib NOVA	Olaparib SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=195						
Leukopenie	28 (8)	20 (10)	1.56 [0.72, 3.381]	11.2 [1.481, 84.728]	0.14 [0.016, 1.215] 0.0745	1.52 [0.732, 3.147]	10.15 [1.383, 74.56]	0.15 [0.018, 1.249] 0.0793

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

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

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA, NORA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib SOLO2 + Studie 19	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
Anämie	123 (23)	48 (15)	23.97 [1.519, 378.164] 68.52%	11.17 [9.707, 12.848] 0%	2.15 [0.136, 33.983] 0.5878	18.86 [1.426, 249.444] 65.17%	9.57 [9.358, 9.788] 0%	1.97 [0.149, 26.066] 0.6067
Neutropenie	79 (15)	15 (5)	6.82 [0.925, 50.331] 71.73%	1.81 [0.579, 5.673] 10.41%	3.77 [0.377, 37.607] 0.2588	5.97 [0.789, 45.12] 73.61%	1.77 [0.579, 5.393] 11.5%	3.38 [0.335, 34.035] 0.3018

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib bezüglich der Ereignisse „Anämie“ und „Neutropenie“.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
4	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

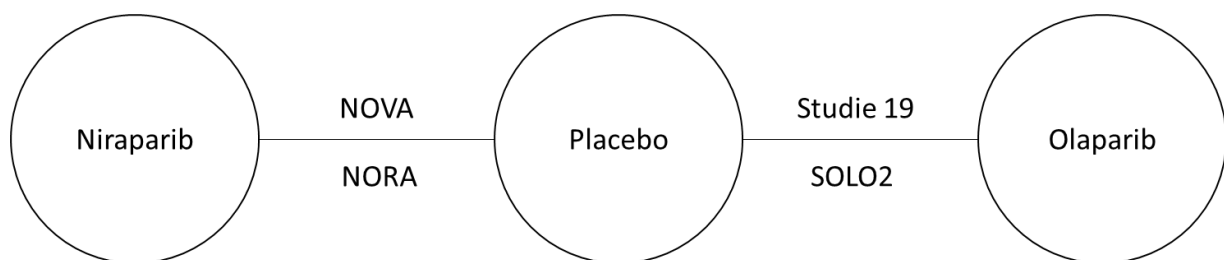


Abbildung 4-74: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

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

Tabelle 4-181: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der Studie NORA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
SUEs	157 (29)	65 (20)	2.4 [1.4, 4.116] 37.21%	2.76 [2.293, 3.325] 0%	0.87 [0.492, 1.538] 0.6308	2.07 [1.494, 2.873] 0.07%	2.41 [2.092, 2.772] 0%	0.86 [0.602, 1.228] 0.4071

Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Niraparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Olaparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331			
SAF	n (%)	n (%)			
SUEs	157 (29)	65 (20)			

¹ Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

² Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

³ In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

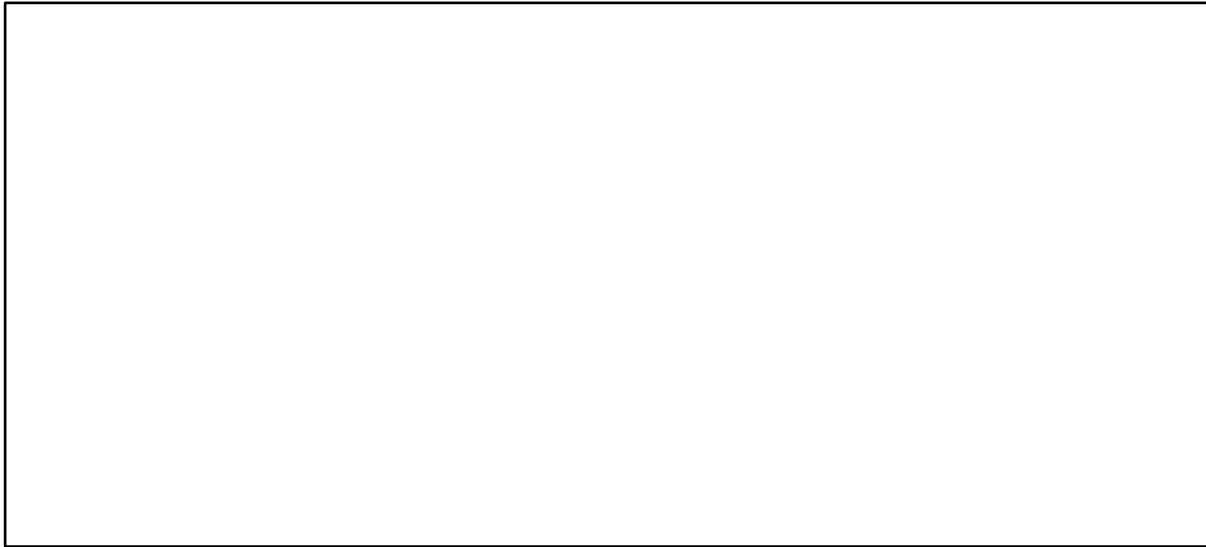


Abbildung 4-75: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

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

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19, SOLO2) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19+ SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
Anämie	17 (5)	10 (3)	17.92 [1.072, 299.777]	7.32 [6.253, 8.578] 0%	2.45 [0.146, 41.113] 0.5341	17.12 [1.035, 283.069]	7.12 [6.152, 8.243] 0%	2.40 [0.145, 39.906] 0.5405
Dünndarmobstruktion	9 (2)	2 (1)	1.1 [0.334, 3.621]	0.38 [0.078, 1.865] 2.55%	2.88 [0.396, 20.915] 0.2961	1.1 [0.343, 3.515]	0.39 [0.081, 1.865] 2.91%	2.82 [0.4, 19.837] 0.2982

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

Tabelle 4-186: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, aus indirektem Vergleich Niraparib (NOVA) vs. Olaparib (Studie 19) mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=136						
SAF	n (%)	n (%)						
Verstopfung	4 (1)	2 (1)	1.96 [0.218, 17.678]	4.78 [0.227, 100.462]	0.41 [0.01, 17.576] 0.6423	1.95 [0.22, 17.328]	4.71 [0.228, 97.134]	0.41 [0.01, 17.316] 0.6437
Dyspnoe	2 (1)	2 (1)	4.44 [0.231, 85.245] ¹	4.78 [0.227, 100.462]	0.93 [0.013, 64.754] 0.973	2.45 [0.118, 50.675]	4.71 [0.228, 97.134]	0.52 [0.007, 37.665] 0.7644
Panzytopenie	3 (1)	2 (1)	4.45 [0.398, 49.811] ¹	4.78 [0.227, 100.462]	0.93 [0.019, 45.453] 0.9716	3.42 [0.178, 65.931]	4.71 [0.228, 97.134]	0.73 [0.011, 50.082] 0.8827
¹ Peto Odds Ratio								

Auf Ebene des relativen Risikos zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib bezüglich der oben aufgeführten Ereignisse.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
4	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

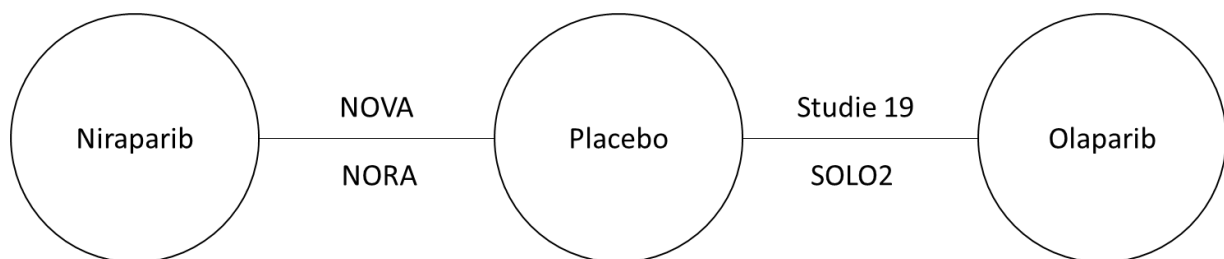


Abbildung 4-76: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“

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

Tabelle 4-188: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der Studie NORA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
SAF	n (%)	n (%)						
SUEs (tödlich)	3 (1)	3 (1)	1.02 [0.041, 25.403] 61.39%	4.68 [4.445, 4.936] 0%	0.22 [0.009, 5.426] 0.3529	0.8 [0.042, 15.498] 46.07%	2.77 [0.921, 8.304] 0%	0.29 [0.012, 6.829] 0.4429

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Niraparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Olaparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=332			
SAF	n (%)	n (%)			
SUEs (tödlich)	3 (1)	3 (1)			
¹ Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren ² Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren ³ In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.					

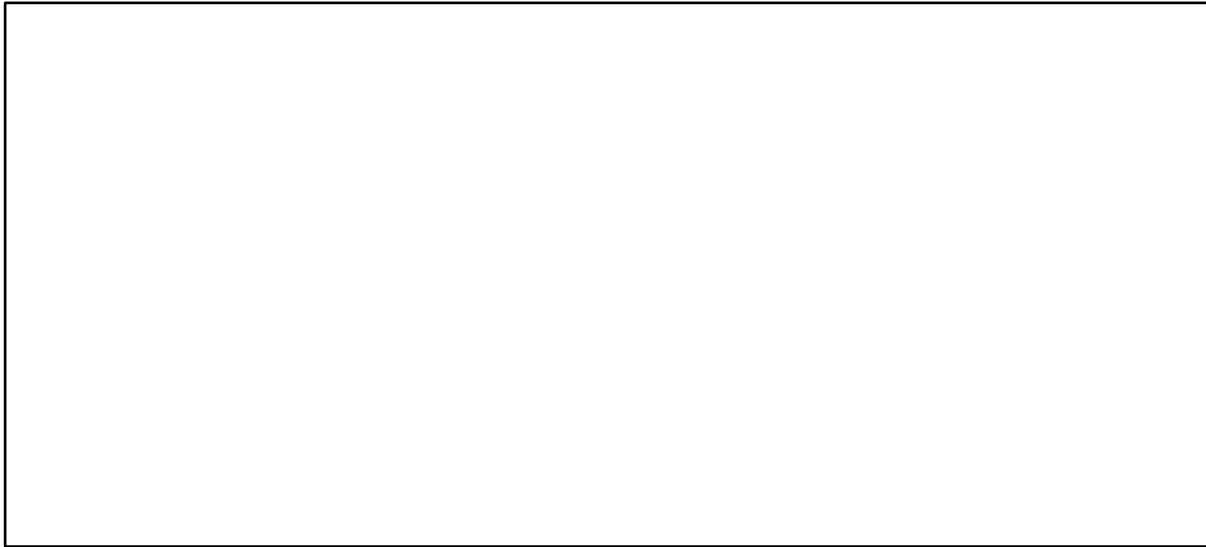


Abbildung 4-77: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (tödlich)“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	NORA	-	-
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

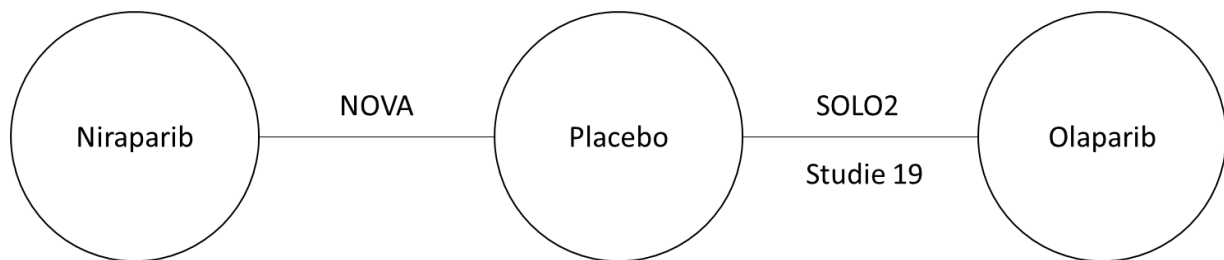


Abbildung 4-78: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] Olaparib I² vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] Olaparib I² vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=367	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
AML	5 (1)	3 (1)	5.45 [0.3, 99.05]	1.72 [0.32, 9.288] 0%	3.16 [0.11, 90.483] 0.5013	5.38 [0.299, 96.77]	1.47 [0.56, 3.836] 0%	3.67 [0.175, 77.151] 0.4027
MDS	6 (2)	3 (1)	6.46 [0.362, 115.223]	0.76 [0.028, 20.215] 66.78%	8.52 [0.108, 672.974] 0.3365	6.36 [0.36, 112.251]	0.76 [0.03, 19.493] 66.52%	8.36 [0.11, 636.404] 0.3366

Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Ereignissen und der damit verbundenen geringen Aussagekraft der Analysen wird hier auf eine Darstellung der Hazard Ratios, sowie eines Forest Plots verzichtet.

Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.7 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
4	NOVA	•	•
	NORA	•	•
	Studie 19	•	•
	SOLO2	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

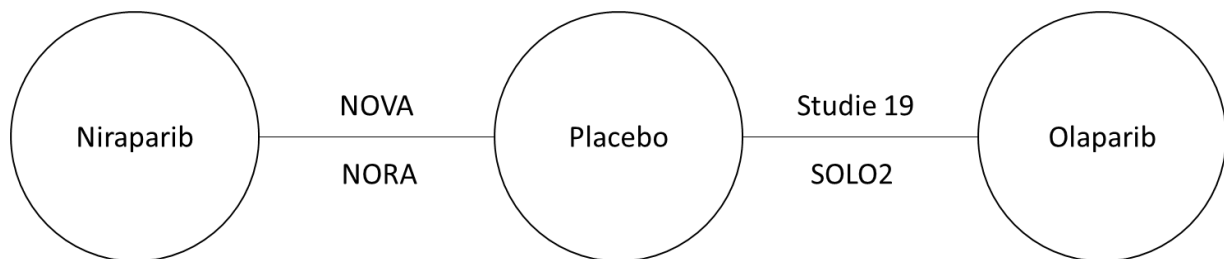


Abbildung 4-79: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

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

Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H

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 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5					
NORA	Siehe Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5					
Studie 19	Siehe Angaben in Anhang 4-H					
SOLO2	Siehe Angaben in Anhang 4-H					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie PR-30-5011-C (NOVA) und in der Studie NORA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Für die Angaben zur Studie PR-30-5011-C (NOVA) und zur Studie NORA wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5 verwiesen.

Für die Angaben zur Studie 19 und SOLO2 wird auf Anhang 4-H verwiesen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	OR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	OR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	OR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95% KI] I² Niraparib vs. Placebo	RR [95% KI] I² Olaparib vs. Placebo	RR [95% KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331						
SAF	n (%)	n (%)						
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	74 (14)	29 (9)	2.63 [0.194, 35.597] 91.03%	4.86 [3.299, 7.165] 0%	0.54 [0.039, 7.534] 0.647	2.42 [0.216, 27.016] 90.4%	4.53 [3.226, 6.369] 0%	0.53 [0.047, 6.104] 0.6134
Es sind keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm der Studie 19 aufgetreten.								

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

Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkompator

	Niraparib NOVA + NORA	Olaparib Studie 19 + SOLO2	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Niraparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² I² Olaparib vs. Placebo	HR [95% KI]¹ p-Wert² Niraparib vs. Olaparib
	N=544	N=331			
SAF	n (%)	n (%)			
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	74 (14)	29 (9)			
¹ Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren ² Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren ³ In der Studie PR-30-5011-C (NOVA) traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.					

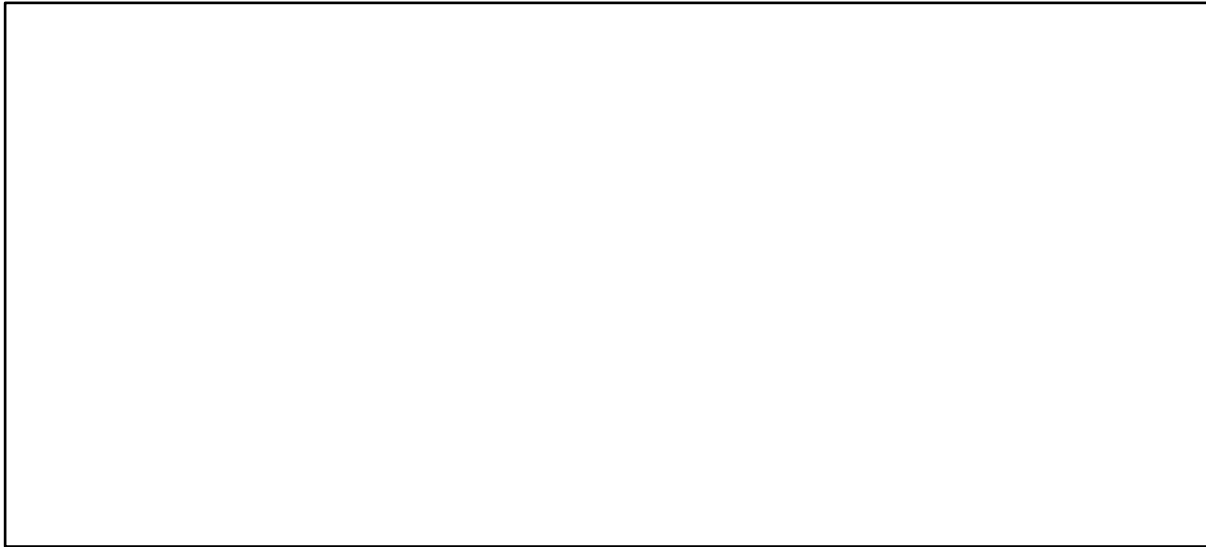


Abbildung 4-80: Forest-Plot für „Zeit bis zum ersten Therapieabbruch aufgrund eines Unerwünschten Ereignis“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator, mit Meta-Analyse

Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib festzustellen.

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

Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.5.8 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 4.3.1.3.2.

Aufgrund der Diversität bezüglich dem Vorliegen und der Definition der Subgruppen zwischen den vier verschiedenen Studien und den daraus resultierenden Ergebnisunsicherheiten wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. Soweit untersucht, wiesen die Studien nur untergeordnete Effektmodifikationen auf Subgruppenebene auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 für Niraparib).

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 4-201: 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 4-202: 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 4-203: 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 4-204: 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 4.3.1.3.2.

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 4-205: 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 4-206: 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 4.3.1.3.2.

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 liegen für die vorliegende Indikation „Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“ die Studien NOVA und NORA vor. Bei NOVA handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Bei NORA handelt es sich um eine nationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die in China durchgeführt wurde. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen beide Studien der Evidenzstufe Ib. Zudem wurde basierend auf den vier RCTs NOVA, NORA, Studie 19 und SOLO2 ein indirekter Vergleich durchgeführt. Auch die Studien SOLO2 und Studie 19 entsprechen gemäß obiger Einstufung der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3 und 4.3.2.1.1). In den RCTs NOVA, NORA, Studie 19 und SOLO2 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien insgesamt als hoch einzustufen. Die Studienqualität war für alle Studien hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte waren valide. Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene und für die meisten Endpunkte niedrig. Für den Endpunkt Overall Survival lag je nach betrachtetem Datenschnitt und Analyse teilweise ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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.

Kurzzusammenfassung

Der vorliegende Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Niraparib als Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms vom 02.04.2020 wurde vor dem Hintergrund befristet, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie PR-30-5011-C (NOVA) mit einem späteren Datenschnitt erwartet wurden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können (¹G-BA, 2020).

Der nun vorliegende Datenschnitt der Studie NOVA vom 01.10.2020 entspricht diesen Vorgaben. Die NOVA-Studie ist eine randomisierte klinische Phase III-Studie, in welcher die Wirksamkeit von Niraparib versus Placebo in Abhängigkeit des BRCA-Status untersucht wurde. Aus Sicht von GSK bildet der Placebo-Arm sehr gut die Option „beobachtendes Abwarten“ ab.

Dieser finale Datenschnitt vom 01.10.2020 bestätigt die Ergebnisse der früheren NOVA-Datenschnitte gegenüber Placebo hinsichtlich der Endpunkte für Morbidität, Sicherheit und Lebensqualität. Hervorzuheben sind die klinisch relevanten Verbesserungen unter Niraparib hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freies Intervalls (CFI) und auch für das Progressionsfreie Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Ebenfalls wurde die Aufrechterhaltung der Lebensqualität (EQ-5D VAS und FOSI) trotz aktiver Therapie und das kontrollierbare Sicherheitsprofil untermauert. Die Relevanz des Endpunkts PFS für Patientinnen der Studie NOVA zeigt sich in den vorgenommenen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression: Die Patient Reported Outcome (PRO)-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und in relevantem Ausmaß.

Auch wurden keine neuen Sicherheitssignale in NOVA identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Niraparib wurde nun in drei unabhängigen Phase-III randomisierten kontrollierten Studien (RCTs, Randomized Controlled Trials) (NOVA, PRIMA und NORA) dokumentiert, durch die fortlaufende Beobachtung der European Medicines Agency (EMA) ergänzt und zeigt sich vorhersehbar sowie gut handhabbar (²Mirza, et al., 2016;³Del Campo, et al., 2019;⁴Zhang, et al., 2020;⁵Wu, et al., 2020). Publierte Langzeitsicherheitsdaten der Studie NOVA (⁶Mirza, et al., 2020) zeigten auch in der langfristigen Betrachtung keine neuen Sicherheitssignale.

Weiterhin wurde bestätigt, dass die höchste Inzidenz für unerwünschte Ereignisse (UEs) in den ersten Zyklen lag und sich im weiteren Verlauf auf nahezu Placebo-Niveau einstellte und meist zeitlich begrenzt war.

Die Vermeidung von UEs 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 cytotoxische Substanz zur anti-Krebstherapie gegen Placebo, keine cytotoxische anti-Krebstherapie, verglichen wird. Weiterhin 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. Um die UEs unter der aktiven anti-Krebstherapie mit Niraparib vs. Placebo in den Patienten-relevanten Kontext zu setzen, wurde eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib durchgeführt (⁷Matulonis, et al., 2019). Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu Placebo. Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine mittlere TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem mittleren TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine mittlere TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer mittleren Verlängerung von 2,44 Jahren (⁷Matulonis, et al., 2019). Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich länger als unter Placebo.

In einer früheren Auswertung der Studie NOVA konnten außerdem das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen (⁸Berek, et al., 2018)). Für die Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms wurde die individualisierte Gewicht-adjustierte Startdosierung (200mg bei Körpergewicht <77kg) und für die Rezidivsituation (200mg bei Körpergewicht <58kg) bereits in die Fachinformation von Zejula aufgenommen (⁹GSK, 2020). Durch die individualisierte Startdosierung konnte vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Die Startdosis mit 200mg entspricht der am Häufigsten eingesetzten Dosierung in der Regelversorgung (¹⁰Grabowski, et al., 2019; ¹¹Thaker, et al., 2019; ¹²IQVIA, 2020; ²⁷Wu, et al., 2019).

Dieses Gesamtbild bestätigen auch die ersten Ergebnisse der neuen Studie NORA, einer Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo, die analog zur Studie NOVA an 265 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom in China unabhängig von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) durchgeführt worden ist (⁵Wu, et al., 2020). Für die NORA-Studie gibt es bisher nur einen Datenschnitt vom 01.02.2020. Die Studien NOVA und NORA werden im Dossier soweit möglich zusätzlich metaanalytisch dargestellt.

Das zuvor erwähnte retrospektiv analysierte Konzept der Patienten-individuellen Gewicht-adjustierten Startdosierung wurde in der vorliegenden Studie NORA prospektiv bereits ab Studienbeginn im rezidivierten Ovarialkarzinom untersucht. Die im Zuge dieser Studie ermittelten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie NOVA. Es zeigte sich in NORA ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten. So liegt die Häufigkeit der Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen in der NORA-Studie unter bzw. auf dem Niveau der in der NOVA-Studie ermittelten Werte (Thrombozytopenie 11.3% vs. 35.7%; Neutropenie 20.3% vs. 20.7% und Anämie 14.7% vs. 27.0%). Neben den hämatologischen UEs, die häufig von Patientinnen kaum wahrgenommen werden, zeigen sich auch die Inzidenzen der direkt von Patientinnen wahrnehmbaren symptomatischen UEs wie Übelkeit (Grad ≥ 3 , 0.0% vs. 3.3%), Erbrechen (Grad ≥ 3 , 2.3% vs. 2.6%), und Fatigue (Grad ≥ 3 , 0.6% vs. 8.4%) verringert. Der Vorteil für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität durch die Gewicht-adjustierte Startdosierung konnte somit nicht nur in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen prospektiv bestätigt werden (PRIMA), sondern nun auch in der Rezidivsituation (NORA).

NOVA und NORA zeigen jeweils in frühen Datenschnitten numerische Vorteile für Niraparib hinsichtlich des OS gegenüber Placebo, die allerdings aufgrund geringer Ereignisraten keine statistische Signifikanz erreichen. In beiden Studien war OS ein sekundärer Endpunkt und deshalb waren beide Studien weder bezüglich des Designs dafür konzipiert noch entsprechend statistisch dafür gepowert. Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des OS auf. Allerdings sind diese Daten aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar.

Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substanziellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Dies ist vor dem Hintergrund plausibel, dass nach dem Start der Studie NOVA in 2013 mit der Zulassung von Olaparib als ersten PARP-Inhibitor im Dezember 2014 bereits ein Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms einsetzte: Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie 19 zu Olaparib zeigten eindeutig, dass der Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Indikation von relevantem Nutzen für die Patientinnen ist. Auch die maßgeblichen Leitlinien empfahlen die PARP-Inhibitoren bereits ab 2016 (²Mirza, et al., 2016;¹³Ledermann, et al., 2012;¹⁴AZ, 2020;¹⁵AZ, 2020;¹⁶Pujade-Lauraine, et al.,

2017;¹⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2016). Deshalb erscheint es wenig überraschend, dass in der Studie NOVA ab 2015 ein starkes Cross-Over vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu beobachten war. Im Endeffekt untersuchen die späten Datenschnitte der Studie NOVA mehr die Frage, ob ein PARP-Inhibitor früh oder spät eingesetzt werden soll statt ob überhaupt. Dies ist ein bekanntes Phänomen in onkologischen Studien, da Patienten Anrecht auf wirksame Therapieoptionen gerade auch bei tödlich-verlaufenden Erkrankungen haben. Aus medizinischen Gründen ist es nicht vertretbar, dass eine erwiesenermaßen wirksame Therapie (wie PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom) Patienten vorenthalten wird – nur um eine methodische Verzerrung durch das Cross-Over zu vermeiden. Deshalb wird das Zeigen von Überlebensvorteilen auch immer schwieriger mit zunehmendem Kenntnisstand in einer Indikation (siehe z.B. auch ¹⁸Zietemann, et al., 2011).

Das genaue Ausmaß des Cross-Overs vom Placebo zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor in der NOVA-Studie kann nur abgeschätzt werden. Diese Unsicherheit beruht auf einer unglücklichen Limitation des ursprünglichen Studienprotokolls: Ein Entblinden der Patientin und des behandelnden Arztes war nur in Notfällen möglich um Nebenwirkungen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, zu behandeln. Aus anderen Gründen, wie beispielsweise zur Festlegung der Folgetherapie bei Progress, war laut Protokoll eine Entblindung nur mit anschließendem Studienausschluss möglich. Diese unübliche Forderung war im ursprünglichen Studienprotokoll enthalten und wurde erst mit Amendment 8 im Jahr 2019 entfernt. In der Folge fehlten für zunächst 28% der Studienteilnehmerinnen nicht nur die Information über ihren Überlebensstatus, sondern auch über ihre Folgemedikation. Zwar konnten die fehlenden Daten zum OS für die Hälfte (d.h. insgesamt von 14%) dieser Patientinnen nacherhoben werden, dies war jedoch nur begrenzt für die Folgetherapien möglich.

In der Konsequenz fehlen Daten hinsichtlich eines möglichen Cross-Overs für 28% der Patientinnen des Placebo-Arms. Dokumentiert hingegen ist ein Cross-Over von 25% in diesem Studienarm. Somit liegt der tatsächliche Anteil des Cross-Overs zwischen den mit Daten bestätigten 25% und den maximal möglichen 53% (25% + 28%) der Patientinnen im Placebo-Arm. Die Analysen zum OS in der Studie NOVA werden unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Overs unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen.

Deshalb hat sich GSK entschlossen, primär das OS unter Verwendung der belastbarsten Daten abzuschätzen – dies sind hier die frühen Datenschnitte, bei denen die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist.

Gesamtüberleben: Niraparib versus Placebo

In Tabelle 4-207 sind die Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus beobachtendes Abwarten dargestellt.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*			
Analyse	Beschreibung	HR	95%-KI
Hauptanalyse: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse NORA + früher NOVA Datenschnitt	0.71	0.636 – 0.789
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over + fehlende Daten	0.83	0.649 – 1.056
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA: keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich	0.64	0.29 – 1.42
Sensitivitätsanalyse III: Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt, keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse	1.01	0.812 – 1.266
Sensitivitätsanalyse IV: Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten	0.66	0.438 – 0.993
*Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$) sind fett markiert			
<p>In der Hauptanalyse wird die aus Sicht von GSK beste verfügbare Evidenz dargestellt: Hierzu wurde eine Metaanalyse auf Basis der NORA-Studie und dem frühen, nicht stark durch Cross-Over verzerrten NOVA-Datenschnitt durchgeführt. Niraparib zeigt hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo (HR=0.71). Zur Abschätzung der Robustheit der Hauptanalyse wurden vier Sensitivitätsanalysen erstellt. Zunächst wurde nur die NOVA-Studie auf Basis des für Cross-Over und fehlenden Daten adjustierten späten Datenschnitts analysiert. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse I zeigt einen Trend zu einem positiven Effekt durch Niraparib auf das OS. Wird nur die NORA-Studie zugrunde gelegt, ist ebenfalls nur ein Trend zu erkennen (Sensitivitätsanalyse II). Wie bereits angemerkt, waren weder NOVA- noch NORA-Studie für den Endpunkt OS konzipiert und gewertet. Die Sensitivitätsanalyse III demonstriert die Verzerrung des späten Datenschnitts der NOVA-Studie. Zum Schluss wurde noch der Einfluss des BRCA-Mutationsstatus aufgezeigt: Die Eingrenzung auf gBRCAmut Patientinnen führte wiederum zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Niraparib versus Placebo, die entsprechende HR liegt bei 0.66.</p> <p>Insgesamt weisen diese Analysen darauf hin, dass Niraparib einen Überlebensvorteil gegenüber beobachtendem Abwarten besitzt. Aufgrund des Confounding des späten NOVA-Datenschnitts ist diese Aussage jedoch noch mit Unsicherheit behaftet und sollte weiter validiert werden.</p>			

Vergleich versus Olaparib

Der durch die PARP-Inhibitoren bedingte Paradigmenwechsel in der Behandlung des Ovarialkarzinoms hat dazu geführt, dass beobachtendes Abwarten für alle Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom keine relevante Therapieoption mehr ist. Diese Sicht wird auch durch die Leitlinien untermauert. Deshalb hat GSK Olaparib wie bereits im letzten Dossier als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung gewählt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib (NOVA + NORA) und Olaparib (Studie 19 + SOLO2), HR=1.15 [95% KI: 0.726, 1.835], p=0.54.

Der Vergleich gegenüber Olaparib bzgl. OS gestaltet sich methodisch noch schwieriger als gegenüber Placebo. Deshalb wurden hierzu zwei Hauptanalysen durchgeführt und diese durch zwei Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-208) weiter untersucht.

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib

Gesamtüberleben: Niraparib versus Olaparib			
Beschreibung Datengrundlage		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)	1.07	0.797 – 1.426
Hauptanalyse II: Höchste Studienvergleichbarkeit	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen	1.14	0.401 – 3.223
Sensitivitätsanalyse I: Confounding von NOVA	NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen	1.29	0.951 – 1.757
Sensitivitätsanalyse II: Einfluss BRCA-Status	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) – jeweils ITT	0.91	0.479 – 1.738

In der Hauptanalyse I wird der Vergleich auf Basis der besten verfügbaren Evidenz durchgeführt, d.h. gepoolt NOVA + NORA versus gepoolt SOLO2 + Studie 19 und der Nutzung der frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte.

In der Hauptanalyse II war die höchste Studienvergleichbarkeit das Ziel. Es wurden nur Patienten mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) betrachtet, da der BRCA-Mutationsstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt und auch im Ovarialkarzinom in der Erstlinienbehandlung Zulassungsrelevanz besitzt. Aufgrund der Studien und Datenverfügbarkeit kommen hier nur die gBRCA-Patienten aus der NOVA und SOLO2 Studie in Frage. Wiederum wurden die frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte gewählt.

Das Ergebnis ist für beide Hauptanalysen qualitativ dasselbe: Kein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, da sämtliche Ergebnisse zum OS sehr weit von jeglicher statistischen Signifikanz entfernt sind.

Sensitivitätsanalysen:

Mit Hilfe von zwei Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit dieser Hauptanalysen untersucht (Tabelle 4-208). Zunächst wurde berechnet, welchen Effekt die Nutzung der späten und somit verzerrten Datenschnitte auf das OS hat, wenn nicht für Cross-Over und fehlende Daten adjustiert wurde. In einer weiteren Analyse wurde der Effekt kalkuliert, welchen Einfluss der BRCA-Status auf die Ergebnisse hat. Beide Sensitivitätsanalysen ergaben das qualitativ gleiche Bild: Zwar änderten sich die Punktschätzer numerisch, sie blieben aber weiterhin weit entfernt von jeglicher statistischen Signifikanz.

Die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigten in der Indirect Treatment Comparison (ITC)-Analyse der gepoolten Daten für Niraparib (NOVA/NORA) im Vergleich zu Olaparib (SOLO2/Studie19) keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos für Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, schwerwiegende, nicht tödliche UEs, tödliche UEs und der Abbruchrate aufgrund UEs. Für das relative Risiko der Anzahl an Patientinnen mit Grad 3-4 UEs wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für Niraparib festgestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass der Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte von Niraparib gegen Olaparib ebenfalls nur eingeschränkt möglich ist. Wie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im letzten Nutzenbewertungsverfahren ausführlich ausgeführt (IQWiG Dossierbewertung und Addendum) bestehen für die UE-Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studien NOVA, 19 und SOLO2 jeweils ein hohes Verzerrungspotential aufgrund potenziell informativer Zensierungen bzw. für die Studie 19 zusätzlich aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials. Trotzdem unterstreichen die vorliegenden Auswertungen das bekannte unterschiedliche Sicherheitsprofil der beiden PARP-Inhibitoren. Niraparib verringert zwar deutlich die Thrombozytenzahl, dieser Effekt kann und wird aber durch enges Monitoring und Dosisanpassung gut kontrolliert - 200mg Niraparib pro Tag stellen nachweislich die am

häufigsten eingesetzte Dosierung in Deutschland dar. Zudem kann die Wahl einer individuellen Startdosis analog zur Zulassung der Erstlinienerhaltungstherapie das Risiko einer Thrombozytopenie stark vermindern (⁸Berek, et al., 2018, RADAR-Analyse sowie Prima;⁹GSK, 2020). Dieser Effekt konnte nun auch prospektiv in der NORA-Studie bei rezidivierenden Patientinnen gezeigt werden (ESMO Präsentation NORA).

In der **Gesamtbetrachtung** der vorgelegten Evidenz lässt sich festhalten, dass sich der Evidenzkörper gegenüber dem letzten Niraparib-Nutzendossier verbessert hat.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben, der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Zusätzlich stärkt die neue Studie NORA, deren Resultate konsistent sind mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie, den Evidenzkörper für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet.

Im Vergleich zu der gewählten ZVT Olaparib bestätigt die Verwendung des späten Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigte Vergleichbarkeit von Niraparib und Olaparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Die Lebensqualitätsdaten konnten aufgrund von nur bedingt gleichen Erhebungsinstrumenten und unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien in den Studien NOVA und SOLO2 bzw. Studie 19 nicht im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher analysiert werden. Der Vergleich der gepoolten Analyse der frühen Datenschnitte der NOVA- und NORA-Studie versus der analogen, frühen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 zeigen im Hinblick auf OS sehr schön die vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen. Leider sind die Ergebnisse des späten OS Datenschnitts der NOVA-Studie aufgrund von massiven Confounding mit sehr viel Unsicherheit verbunden und deshalb wissenschaftlich nicht belastbar – die sehr breiten Konfidenzintervalle und deshalb nicht signifikanten Ergebnisse sprechen hier für sich.

Unter Abwägung aller dargelegten Fakten zur Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ist es basierend auf vorliegenden Daten nicht möglich, einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Niraparib versus Olaparib wissenschaftlich fundiert abzuleiten.

Zusammenfassend kann basierend auf der vorliegenden Evidenz aller betrachteten Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der ZVT Olaparib abgeleitet werden.

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 4-209: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Kein Zusatznutzen und kein Zusatzschaden im Vergleich zu Olaparib

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.

Da keine direkt vergleichende Evidenz für den Vergleich von Niraparib gegenüber der ZVT Olaparib vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien durchgeführt. Für den indirekten Vergleich der beiden Niraparib-Studien NOVA, NORA, vs. der beiden Olaparib-Studien Studie 19 und SOLO2 dient Placebo als Brückenkompator, da dies in allen vier Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiGs als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt.

Die Studien werden unter Bewertung aller vorliegenden Informationen für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

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.

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.

- 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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 Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) 2020 02.04.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. Wu X; Zhu J; Yin R; Yang J; Liu J; Wang J, et al. Individualizing Starting Dose of Niraparib in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (NORA): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial. 2020 24.09.2020.
6. Mirza MR; Benigno B; Dørum A; Mahner S; Bessette P; Barceló IB, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecologic oncology*. 2020; 159(2): 442-8.
7. Matulonis UA; Walder L; Nøttrup TJ; Bessette P; Mahner S; Gil-Martin M, et al. Niraparib maintenance treatment improves time without symptoms or toxicity (TWiST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer: a TWiST analysis of the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(34): 3183-91.
8. 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.
9. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln 2020 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.
10. Grabowski J; Glajzer J; Braicu E; Schouli J. 1006P Niraparib initial dose and its' management in patients with recurrent high-grade serous ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2019; 30(Supplement_5): mdz250. 014.
11. Thaker P; Travers K; Karki C; Patel R; Krebsbach C; Harrow B, et al. Evaluation of niraparib 200 mg/d as maintenance therapy in recurrent ovarian cancer and associated thrombocytopenia in a real-world US setting. *Annals of Oncology*. 2019; 30: v411.
12. IQVIA. Real-World average dose of niraparib used for treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer in German IMS LRx data Study Report. 2020 18.12.2020.
13. Ledermann J; Harter P; Gourley C; Friedlander M; Vergote I; Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(15): 1382-92.
14. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten 2020 12.11.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.
15. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza® 50 mg Hartkapseln 2020 04.12.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020514>.

16. Pujade-Lauraine E; Ledermann JA; Selle F; GebSKI V; Penson RT; Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2017; 18(9): 1274-84.
17. Leitlinienprogramm Onkologie; DKG, Deutsche Krebshilfe; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016 21.01.2021. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>.
18. Zietemann VD; Schuster T; Duell TH. Post-study therapy as a source of confounding in survival analysis of first-line studies in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic disease*. 2011; 3(2): 88.
19. 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.
20. EMA, European Medicines agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Zejula (niraparib) for the treatment of ovarian cancer 2017 06.12.2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-zejula-niraparib_en.pdf.
21. 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.
22. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-179. 2020 15.10.2020.
23. Miller R; Leary A; Scott C; Serra V; Lord C; Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2020; 31(12): 1606-22.
24. Bolton KL; Chenevix-Trench G; Goh C; Sadetzki S; Ramus SJ; Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012; 307(4): 382-9.

25. Brookes ST; Whitely E; Egger M; Smith GD; Mulheran PA; Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *Journal of clinical epidemiology*. 2004; 57(3): 229-36.
26. Wang R; Schoenfeld DA; Hoepfner B; Evins AE. Detecting treatment-covariate interactions using permutation methods. *Statistics in medicine*. 2015; 34(12): 2035-47.
27. Wu X; Zhu J; Yin R; Yang J; Wu L; Liu J, et al. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: Blinded pooled interim safety data from the NORA study. *Annals of Oncology*. 2019; 30: v411.
28. 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.
29. Ledermann JA; Harter P; Gourley C; Friedlander M; Vergote I; Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2016; 115(11): 1313-20.
30. Ledermann JA; Harter P; Gourley C; Friedlander M; Vergote I; Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2016; 17(11): 1579-89.
31. Friedlander M; Matulonis U; Gourley C; du Bois A; Vergote I; Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British journal of cancer*. 2018; 119(9): 1075-85.
32. AZ, Astra Zeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Olaparib (Lynparza®) - Modul 4A 2018 20.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2453/2018-06-04_Modul4A_Olaparib.pdf.
33. Poveda A; Floquet A; Ledermann JA; Asher R; Penson RT; Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

34. Friedlander M; GebSKI V; Gibbs E; Davies L; Bloomfield R; Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(8): 1126-34.
35. Friedlander M; Matulonis U; Gourley C; du Bois A; Vergote I; Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy (Supplementary Material). *British journal of cancer*. 2018; 119(9): 1075-85.
36. 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>.
37. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss 2020 21.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf.
38. Herschbach P; Dinkel A. Fear of progression 2014 03.11.2020. Available from: <http://europepmc.org/article/med/24305766>.
39. 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.
40. 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.
41. 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).
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Bonett DG. Interval estimation of standardized mean differences in paired-samples designs. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2015; 40(4): 366-76.
49. GSK, GlaxoSmithKline. Protocal PR-30-5011-C Population ITT (Efficacy). 2020 01.10.2020.
50. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula) Modul 4A. 2020 23.11.2020.
51. WHO, World Health Organisation. INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL - error message 2021 15.01.2021. Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/NoAccess.aspx?aspxerrorpath=/trialsearch/AdvSearch>.

52. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/Stand_2020;10.

53. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Olaparib 2015 19.09.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-173/2015-10-05-Wortprotokoll_2015-06-01-D-166_Olaparib.pdf.

54. 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.

55. 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>.

56. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. European Journal of Cancer Supplements. 2014; 12(2): 13-6.

57. Hanker L; Loibl S; Burchardi N; Pfisterer J; Meier W; Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Annals of Oncology. 2012; 23(10): 2605-12.

58. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990; 16(3): 199-208.

59. 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.

60. 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.

61. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 10.07.2017. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

62. 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.

63. 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-.

64. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-112 Niraparib zur Behandlung des Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose. 2019 03.09.20219.

65. Bucher HC; Guyatt GH; Griffith LE; Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997; 50(6): 683-91.

66. ClinicalTrials.gov. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer (NCT01847274) 2020 21.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274>.

67. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib

Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer 2013 25.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000685-11>.

68. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient (NCT03705156) 2020 21.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705156>.

69. Tesaro, Tesaor Bio Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula®) Modul 4A 2017 22.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2225/2017-12-14_Modul4A_Niraparib.pdf.

70. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff Niraparib 2018

22.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2226/2017-12-15_Nutzenbewertung-G-BA_Niraparib-D-331.pdf.

71. 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 – Niraparib 2018 22.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf.

72. Tesaro, Tesaor Bio Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula®) - Modul 4A 2019 20.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3360/2019-10-15_Modul4A_Niraparib.pdf.

73. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 867 Niraparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A19-88) 2020 20.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3361/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Niraparib_D-496.pdf.

74. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 897 Niraparib (Ovarialkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-88 (A20-16) 2020 20.01.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3469/2020-04-02_Addendum-IQWiG_Niraparib_D-496.pdf.

75. Tesaro, Tesaor Bio Germany GmbH. NIRAPARIB PR-30-5011-C A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL OF MAINTENANCE WITH NIRAPARIB VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PLATINUM-SENSITIVE OVARIAN CANCER (Studienbericht NOVA). 2016 24.09.2016.

76. Robins JM; Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000; 56(3): 779-88.

77. Seaman SR; White IR. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Statistical methods in medical research*. 2013; 22(3): 278-95.

78. Ishak KJ; Proskorovsky I; Korytowsky B; Sandin R; Faivre S; Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32(6): 533-46.

79. Hernán MÁ; Brumback B; Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology*. 2000: 561-70.

80. 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.

81. Pharmerit. Ausschnitte aus: Pharmerit Report - an OPEN Health Company – PARPi crossover analyses and adjustment of the placebo arm in the NOVA trial. 2021 30.01.2021.

82. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol PR-30-5011-C Population SAF (Safety). 2020 01.10.2020.

83. Tesaro, Tesaor Bio Germany GmbH. A PHASE 3 RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL OF MAINTENANCE WITH NIRAPARIB VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PLATINUM SENSITIVE OVARIAN CANCER STATISTICAL ANALYSIS PLAN (RAP). 2016 22.08.2016.

84. ClinicalTrials.gov. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens (NCT00753545) 2021 26.01.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545>.

85. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or mor... (2008-003439-18) 2009 27.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003439-18>.

86. ANZCTR, Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens (ACTRN12609000159257) 2009 26.01.2021. Available from: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12609000159257>.

87. ClinicalTrials.gov. Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy (NCT01874353) 2020 26.01.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353>.

88. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple... (2013-001211-75) 2013 27.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001211-75>.
89. JAPIC, JAPIC Clinical Trials Information. Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy (JapicCTI-132359) 2020 26.01.2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-132359>.
90. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 666 Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung) (A18-36) 2018 20.02.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2454/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-360.pdf.
91. 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 20.02.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf.

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	21.12.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Niraparib OR Zejula	252
2	MK-4827 OR 1038915-60-4	253
3	#1 OR #2	254
4	“Ovarian neoplasms“ [MeSH Terms]	85.032
5	“Fallopian tube neoplasms“ [MeSH Terms]	2.921
6	“peritoneal neoplasms“ [MeSH Terms]	16.126
7	#4 OR #5 OR #6	99.926
8	(Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malign* or tumor)	231.811
9	#7 OR #8	234.883
10	#3 and #9	176

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	21.12.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	zejula OR niraparib	1.320
2	'mk 4827' OR '1038915 60 4'	1.201
3	#1 OR #2	1.325
4	'peritoneal neoplasms'/exp OR 'ovary neoplasms'/exp OR 'fallopian tube neoplasms'/exp	30.246
5	(ovar* OR tube OR perito*) AND (cancer OR neoplasm* OR carcinoma* OR malign* OR tumor)	332.795
6	#4 OR #5	334.864
7	#3 AND #6	885

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	21.12.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Niraparib or Zejula	142
2	MK-4827 OR "MK 4827" OR MK*4827 OR 1038915*60*4	16
3	#1 OR #2	142
4	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1.984
5	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	248
6	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	329
7	#4 OR #5 OR #6	2.174
8	(Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malign* or tumor)	12.859
9	#7 OR #8	12884
10	#3 and #11	113

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.01.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib OR lynparza	1.612
2	Azd-2281' OR mk-7339 OR ku-59436 OR '763113-22-0'	1.617
3	#1 OR #2	1.618
4	“Ovarian neoplasms“ [MeSH Terms]	85.272
5	“Fallopian tube neoplasms“ [MeSH Terms]	2.929
6	“peritoneal neoplasms“ [MeSH Terms]	16.180
7	#4 OR #5 OR #6	100.209
8	(Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malign* or tumor)	232.619
9	#7 OR #8	235.698
10	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1.243.034
11	#3 and #9 and #10	128

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.01.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib OR lynparza	5882
2	'azd 2281' OR 'mk 7339' OR '763113-22-0' OR 'ku 59436'	5042
3	#1 OR #2	5893
4	'peritoneal neoplasms'/exp OR 'ovary neoplasms'/exp OR 'fallopian tube neoplasms'/exp	30.368
5	(ovar* OR tube OR perito*) AND (cancer OR neoplasm* OR carcinoma* OR malign* OR tumor)	334.174
6	#4 OR #5	336.244
7	#3 AND #6	2.465
8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1.881.161
9	#7 AND #8	521

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	15.01.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib OR lynparza	524
2	'azd*2281' OR 'mk*7339' OR 'ku 59436' OR '763113*22*0'	79
3	#1 OR #2	527
4	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1.985
5	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	248
6	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	330
7	#4 OR #5 OR #6	2.176
8	(Ovar* or tube or periton*) AND (cancer or carcinoma* or neoplasm* or malign* or tumor)	12.945
9	#7 OR #8	12.970
10	#3 and #11	259

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	21.12.2020
Suchstrategie	Zejala OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827” OR 1038915-60-4 [Other terms]
Treffer	116

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	21.12.2020
Suchstrategie	Zejala OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827” OR 1038915-60-4
Treffer	253

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.12.2020
Suchstrategie	Zejula OR Niraparib OR MK-4827 OR “MK 4827” OR 1038915-60-4
Treffer	215 Treffer für 141 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.01.2020
Suchstrategie	olaparib OR lynparza OR AZD-2281 OR “AZD2281” OR MK-7339 OR 'mk7339' OR 'ku59436' OR 'KU-59436 OR 763113-22-0 [Other terms] AND (ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) [Condition or disease]
Treffer	94

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	15.01.2020
Suchstrategie	olaparib OR lynparza OR AZD-2281 OR “AZD 2281” OR MK-7339 OR “mk 7339” OR “ku 59436” OR “KU-59436” OR 763113-22-0 AND (ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer)
Treffer	25

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.01.2020
Suchstrategie	Intervention: olaparib OR lynparza OR AZD-2281 OR 'AZD 2281' OR MK-7339 OR 'mk 7339' OR 'ku 59436' OR 'KU-59436' OR 763113-22-0 Condition: ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer
Treffer	Error-Meldung

Da das Register WHO ICTRP am 15.01.2021 aus technischen Gründen der Website keine Suche zuließ (ICTRP-Error-Meldung.pdf; Email_Search Portal Network Error.pdf) wurde die Suche in diesem Register am 21.01.2021 wiederholt. Auch hier war keine Suche in der „advanced search“ möglich, die Suche als Basic Search mit einer vereinfachten Suchstrategie Olparib (und Synonyme) konnte durchgeführt werden (s.u.)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.01.2020
Suchstrategie	olaparib OR lynparza OR AZD-2281 OR 'AZD 2281' OR MK-7339 OR 'mk 7339' OR 'ku 59436' OR 'KU-59436' OR 763113-22-0
Treffer	718 Treffer für 448 Studien

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	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	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	Journal of Clinical Oncology (2019); 37(32):2968-2973	A1
2	EU-CTR 2015-000952-11-BE	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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
3	EU-CTR 2018-000366-11-ES	Double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal or peritoneal cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E2
4	EU-CTR 2014-004269-26-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	E3

5	EU-CTR 2015-000952-11-SE	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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
6	Fabbro, M., Moore, K. N., Dørum, A., Tinker, A. V., Mahner, S., Bover, I., Banerjee, S., Tognon, G., Goffin, F., Shapira-Frommer, R. and et al.	Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial	Gynecologic Oncology(2019); 152(3):560-567	A1
7	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'Ceirbhail, 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	New England Journal of Medicine (2019); 381(25):2391-2402	E1
8	Matulonis, U. A., Walder, L., Nottrup, T. J., Bessette, P., Mahner, S., Gil-Martin, M., Kalbacher, E., Ledermann, J. A., Wenham, R. M., Woie, K. and et al.	Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: a TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial	Journal of Clinical Oncology (2019); 37(34):3183-3191	A1
9	Moore, K., Chan, J. K., Secord, A. A., Patel, M. R., Callahan, T., Guo, W. and Zhang, Z. Y.	Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer	Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2019); 83(4):717-726	A1
10	Moore, K., Zhang, Z. Y., Agarwal, S., Burris, H., Patel, M. R. and Kansra, V.	The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer	Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2018); 81(3):497-503.	E3

11	NCT02354586	A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E5
12	NCT02655016	A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
13	NCT03783949	European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E2
14	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
15	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E3
16	NCT03891576	Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
17	Oza, A. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Hudgens, S., Sehouli, J., Del Campo, J. M., Berton-Rigaud, D., Banerjee, S., Scambia, G., Berek, J. S. and et al.	Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial	Lancet Oncology (2018); 19(8):1117-1125	A1
18	Sackeyfio, A., Gill, J., Hettle, R., Siddiqui, K., Friedlander, M. and Ledermann, J. A.	Comparative efficacy and safety of olaparib 400 mg capsules BID and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed non-germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC)	Value in Health Journal (2017); 20(9):PA412	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Autoren / Register ID	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	Friedlander, M., GebSKI, V., Gibbs, E., Davies, L., Bloomfield, R., Hilpert, F., Wenzel, L. B., Eek, D., Rodrigues, M., Clamp, A.,	Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation	Lancet Oncology (2018); 19 (8): 1126-1134	A1

	Penson, R. T., Provencher, D., Korach, J., Huzarski, T., Vidal, L., Salutaris, V., Scott, C., Nicoletto, M. O., Tamura, K., Espinoza, D., Joly, F. and Pujade-Lauraine, E.	(SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial		
2	Friedlander, M., Matulonis, U., Gourley, C., du Bois, A., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T., Matei, D., Shirinkin, V., Selle, F., Fielding, A., Lowe, E. S., McMurtry, E. L., Spencer, S., Rowe, P., Mann, H., Parry, D. and Ledermann, J.	Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy	British Journal of Cancer (2018); 119 (9): 1075-1085	A1
3	Fujiwara, K., Vergote, I. B., Sehouli, J., Salutaris, V., Zola, P., Madry, R., Wenham, R. M., Korach, J., Pautier, P., Cibula, D., Lheureux, S., Hasegawa, K., Kim, B. G., Lai, C. H., Gonzalez-Martinez, A., Liu, Q., Keefe, S. M., Puglisi, M. and Topuz, S.	ENGOT-ov43/KEYLYNK-001: A phase III trial of pembrolizumab plus chemotherapy with olaparib maintenance for first-line treatment of BRCA-nonmutated advanced epithelial ovarian cancer	Annals of Oncology (2019); 30: ix89	E3
4	Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B. G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G. S., Gourley, C., Banerjee, S., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Mathews, C., Liu, J., Lowe, E. S., Bloomfield, R. and DiSilvestro, P.	Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: Efficacy by the timing of surgery and residual tumour status following upfront or interval cytoreductive surgery in the phase III SOLO1 trial	International Journal of Gynecological Cancer (2019); 29: A14-A15	E1
5	Oaknin, A., Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B. G., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G. S., Gourley, C., Banerjee, S., Oza, A. M., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Lowe, E. S.,	Time to second progression (PFS2) and second subsequent therapy (TSST) for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) treated with maintenance (mt) olaparib (ola): Phase III SOLO1 trial	Annals of Oncology (2019); 30: v405	E1

	Bloomfield, R. and DiSilvestro, P.			
6	DiSilvestro, P. and Moore, K.	A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
7	EU-CTR 2018-001973-25-BE	First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E3
8	EUCTR 2013-001211-75-ES	Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
9	EUCTR 2008-003439-18-PL	Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
10	EUCTR 2016-003346-90-PL	Retreatment with olaparib in patients with epithelial ovarian cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
11	NCT00753545	Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
12	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E4
13	NCT01874353	Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
14	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
15	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1

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 4-210 (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	NCT04641247	A Long-term Treatment Extension Study of Niraparib in Participants Who Completed a Prior GlaxoSmithKline/TESARO-sponsored Niraparib Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641247	E5
4	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
5	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	E2
6	NCT01226901	A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226901	E5
7	NCT03945721	A Phase I Study of Niraparib Administered Concurrently With Postoperative RT in Triple Negative Breast Cancer Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945721	E1
8	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
9	NCT04221061	A Pilot Study Evaluating in Vivo PARP-1 Expression with 18F-FluorThanatrace Positron Emission Tomography (PET/CT) in Glioblastoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221061	E1

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

10	NCT04473339	A Randomized Prospective Trail of HIPEC in Recurrent Ovarian Cancer Patients With HRR Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473339	E2
11	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
12	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
13	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
14	NCT04589039	A Study for Post-Marketing Surveillance of Niraparib in the Treatment of Adult Participants for Approved Indications in South Korea	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589039	E5
15	NCT04577833	A Study of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04577833	E1
16	NCT01244009	A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244009	E1
17	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	E5
18	NCT00749502	A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749502	E5
19	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
20	NCT03497429	A Study of Niraparib as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497429	E5
21	NCT03431350	A Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431350	E1
22	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
23	NCT04178460	A Study of Niraparib Combined With MGD013 in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178460	E1
24	NCT04497844	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	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497844	E1

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

		Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)		
25	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
26	NCT03895788	A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895788	E5
27	NCT02354586	A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354586	E5
28	NCT04392102	A Study of Niraparib in Patients With Relapsed Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392102	E5
29	NCT02655016	A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655016	E1
30	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
31	NCT03871816	A Study to Determine Frequency of DNA-repair Defects in Men With Metastatic Prostate Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871816	E1
32	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	E5
33	NCT03207347	A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207347	E1
34	NCT04288687	A Trial of Niraparib in Platinum-Sensitive Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288687	E1
35	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04481113	E1
36	NCT02476552	Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476552	E5
37	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
38	NCT04376073	Anlotinib and Niraparib Dual Therapy Evaluation in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376073	E1
39	NCT04267939	ATR Inhibitor BAY 1895344 Plus Niraparib Phase 1b Study in Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267939	E5
40	NCT03088059	Biomarker-based Study in R/M SCCHN	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088059	E1
41	NCT04592237	Cabazitaxel, Carboplatin, and Cetrelimab Followed by Niraparib With or Without Cetrelimab for the Treatment of Aggressive Variant Metastatic Prostate Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592237	E1

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

42	NCT03944902	CB-839 in Combination With Niraparib in Platinum Resistant BRCA - Wild-type Ovarian Cancer Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944902	E1
43	NCT04508803	Combination of HX008 And Niraparib in GERM-line-mutated Metastatic Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508803	E1
44	NCT03329001	Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Niraparib Tablet Compared to Niraparib Capsule	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329001	E5
45	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544995	E1
46	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
47	NCT04556071	Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Bevacizumab in Platinum Refractory/Resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556071	E5
48	NCT04217798	Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Oral Etoposide in Platinum Resistant/Refractory Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217798	E5
49	NCT03925350	Efficacy and Safety Study of Niraparib in Melanoma With Genetic Homologous Recombination (HR) Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925350	E1
50	NCT04462809	Efficacy of a Maintenance Treatment With TALAZOPARIB Following First Line Platinum-based Chemotherapy in Malignant MESOthelioma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462809	E1
51	NCT02500901	Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901	E1
52	NCT02044120	ESPI/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
53	NCT03783949	European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783949	E2
54	NCT03154281	Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154281	E5
55	NCT03025867	Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025867	E5
56	NCT04675320	Immuno Monitoring in Patient With Epithelial Ovarian Cancer Eligible to PARP Inhibitors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675320	E5
57	NCT03759587	Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Participants With Relapsed Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759587	E5
58	NCT03759600	Japan Phase 2 Study of Niraparib in Participants With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759600	E5
59	NCT03945084	Maintenance With Niraparib In Patients With Advanced Urothelial Cancer After 1st-line Platinum-based Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945084	E1

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

60	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
61	NCT04295577	Multi-Centre Observational Study of Maintenance Niraparib in Treatment of Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295577	E5
62	NCT04326023	Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Related to PARP Inhibitors (MyeloRIB)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326023	E5
63	NCT03891576	Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891576	A1
64	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409002	E1
65	NCT03404960	Niraparib + Ipilimumab or Nivolumab in Progression Free Pancreatic Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03404960	E1
66	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584255	E1
67	NCT03586661	Niraparib and Copanlisib in Treating Patients With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586661	E5
68	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493060	E1
69	NCT04502602	Niraparib and Neratinib in Advanced Solid Tumors With Expansion Cohort in Advanced Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502602	E5
70	NCT03983993	Niraparib and Panitumumab in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983993	E1
71	NCT03752216	Niraparib and Quality Of Life is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752216	E5
72	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04673448	E5
73	NCT04546373	Niraparib as Maintenance Therapy in Patients With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546373	E5
74	NCT04617470	Niraparib as Maintenance Treatment in Platinum Responsive Ovarian Cancer Patients: a Real Life Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617470	E5
75	NCT04030559	Niraparib Before Surgery in Treating Patients With High Risk Localized Prostate Cancer and DNA Damage Response Defects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030559	E1
76	NCT04395612	Niraparib Combined With Brivanib in Patients With Cervical Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395612	E1
77	NCT04507841	Niraparib for the Neoadjuvant Treatment of Unresectable Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507841	E5
78	NCT03425201	Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425201	E1
79	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068753	E1

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

80	NCT03891615	Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891615	E1
81	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889	E2
82	NCT03368729	Niraparib in Combination With Trastuzumab in Metastatic HER2+ Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368729	E1
83	NCT03553004	Niraparib in Metastatic Pancreatic Cancer After Previous Chemotherapy (NIRA-PANC): a Phase 2 Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553004	E1
84	NCT03601923	Niraparib in Patients With Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601923	E1
85	NCT04284852	Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04284852	E1
86	NCT04240106	Niraparib Plus Aromatase Inhibitors for Luminal-like(HER2-,ER+) and gBRCA or HDR+ Metastatic Breast Cancer (LUZERN)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240106	E1
87	NCT03209401	Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209401	E2
88	NCT02354131	Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354131	E2
89	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
90	NCT03830918	Niraparib, Temozolomide and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830918	E1
91	NCT04221503	Niraparib/TTFields in GBM	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221503	E1
92	NCT03359850	Pharmacokinetic and Safety Study of Niraparib With Normal or Moderate Hepatic Impairment Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359850	E5
93	NCT04235101	Phase I Study of SYD985 With Niraparib in Patients With Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235101	E5
94	NCT03076203	Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203	E1
95	NCT04475939	Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo and Pembrolizumab as Maintenance Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475939	E1
96	NCT04423185	PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423185	E5
97	NCT03598270	Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270	E2
98	NCT04341181	ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341181	E5
99	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651206	E3

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

100	NCT03329937	Study Evaluating the Antitumor Activity and Safety of Niraparib as Neoadjuvant Treatment in Participants With Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329937	E1
101	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313504	E1
102	NCT04655183	Study of M4344 in Combination With Niraparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655183	E2
103	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016338	E1
104	NCT03644342	Study of Niraparib With Radiotherapy for Treatment of Metastatic Invasive Carcinoma of the Cervix	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644342	E1
105	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785	E5
106	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	E5
107	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	E5
108	NCT03983226	Surgery and Niraparib in Secondary Recurrent Ovarian Cancer (SOC-3 Trial)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983226	E2
109	NCT04573933	Survival Data and Characteristics of Finisterian Patients Treated With PARP Inhibitors for Ovarian Cancer Between 2014 and 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573933	E5
110	NCT04582552	The Clinical Markers for PARP Inhibitors-related Efficacy in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04582552	E5
111	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
112	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806049	E2
113	NCT04149145	Trial of M4344 and Niraparib in Patients With Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04149145	E2
114	NCT04080284	Trial of Maintenance With Niraparib- Uterine Serous Carcinoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080284	E1

Tabelle 4-211 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
-----	-------------	-------	-----	-----------------

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

115	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	E1
116	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	E1
117	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
118	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
119	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
120	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
121	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
122	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
123	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
124	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
125	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
126	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

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

127	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
128	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
129	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
130	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
131	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
132	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
133	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
134	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
135	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
136	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
137	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
138	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

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

139	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
140	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
141	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
142	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	A1
143	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
144	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
145	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
146	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
147	2004-000614-39	A multicenter, randomized, double blind study comparing the clinical effects of intravenous montelukast with placebo in patients with acute asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000614-39	E1
148	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
149	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
150	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

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

151	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
152	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
153	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
154	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
155	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
156	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
157	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
158	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
159	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
160	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
161	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	E3
162	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

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

163	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
164	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
165	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
166	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
167	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
168	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
169	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1
170	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
171	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	E1
172	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
173	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
174	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

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

175	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
176	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
177	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
178	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
179	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
180	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
181	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
182	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
183	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 Severe	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003999-39	E1
184	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
185	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
186	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

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

187	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
188	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
189	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
190	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
191	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Dise	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	E1
192	2015-000952-11	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Base	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11	E1
193	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
194	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
195	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
196	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
197	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
198	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

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

199	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
200	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
201	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
202	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-naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Ge	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21	E1
203	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
204	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
205	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge 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
206	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
207	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
208	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
209	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive fo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
210	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

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

211	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
212	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
213	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
214	2018-004147-24	A Phase II, Randomized, Trial of Niraparib Versus Best Supportive Care as Maintenance Treatment In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress Afte	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004147-24	E1
215	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
216	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
217	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
218	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
219	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
220	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
221	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
222	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

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

223	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
224	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
225	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
226	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
227	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
228	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
229	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
230	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
231	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
232	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
233	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	E2
234	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

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

235	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
236	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
237	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
238	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
239	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
240	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
241	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
242	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
243	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
244	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
245	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
246	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

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

247	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
248	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
249	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 PREVIOUS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72	E1
250	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
251	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 With	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000949-11	E1
252	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
253	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
254	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
255	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
256	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
257	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 with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019871-31	E1
258	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

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

259	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
260	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
261	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
262	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
263	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
264	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
265	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
266	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
267	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
268	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
269	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
270	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	E1

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

271	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
272	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
273	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
274	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
275	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
276	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
277	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
278	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
279	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
280	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
281	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
282	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

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

283	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
284	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 treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004131-57	E1
285	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005249-12	E1
286	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
287	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
288	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
289	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
290	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
291	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
292	2020-002766-14	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
293	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
294	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

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

295	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
296	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
297	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
298	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
299	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
300	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
301	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
302	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
303	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
304	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
305	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
306	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

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

307	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
308	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
309	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
310	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
311	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
312	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
313	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
314	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
315	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	E1
316	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
317	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
318	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(t)idiques et l'enfuvirtide, avant et après tran	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014616-36	E1

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

319	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
320	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
321	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
322	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
323	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
324	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
325	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
326	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41	E1
327	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
328	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
329	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
330	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

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

331	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
332	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
333	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	E1
334	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	E3
335	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
336	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
337	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
338	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
339	2019-001226-10	PHASE II PROSPECTIVE STUDY OF NIRAPARIB IN THE SALVAGE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC/RECURRENT/PERSISTENT UTERINE CERVICAL CARCINOMA: PROOF OF CONCEPT (Translational substudy: Evaluation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001226-10	E1
340	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
341	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
342	2014-004920-23	PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23	E1

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

		ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05583)		
343	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
344	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
345	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
346	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
347	2019-004771-40	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40	E5
348	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
349	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
350	2013-003191-12	Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003191-12	E1
351	2020-000146-33	Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E2
352	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
353	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
354	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

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

355	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
356	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
357	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
358	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
359	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
360	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
361	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
362	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
363	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
364	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
365	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
366	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

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

Tabelle 4-212 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
367	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
368	EUCTR2013-000684-85-IS	A controlled study with Niraparib versus physician's choice in patients with previously-treated, HER2 negative, BRCA mutation-positive breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85	E1
369	EUCTR2016-001852-23-NL	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
370	NCT02826512	A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02826512	E1
371	NCT04641247	A Long-term Treatment Extension Study of Niraparib in Participants Who Completed a Prior GlaxoSmithKline/TESARO-sponsored Niraparib Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641247	E5
372	EUCTR2018-003736-77-DE	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	A1
373	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
374	EUCTR2017-004058-40-BE	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	E5
375	EUCTR2019-002662-12-FR	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	E3

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

		endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN		
376	EUCTR2020-002359-39-ES	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1
377	ChiCTR1900024488	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	E5
378	EUCTR2017-004927-56-GB	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
379	DRKS00011169	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
380	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	E2
381	EUCTR2015-000952-11-FI	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11	E1
382	NCT01226901	A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226901	E5
383	NCT03945721	A Phase I Study of Niraparib Administered Concurrently With Postoperative RT in Triple Negative Breast Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945721	E1
384	EUCTR2020-000109-10-IT	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
385	EUCTR2018-004147-24-IT	A Phase II, Randomized, Trial of Niraparib Versus Best Supportive Care as Maintenance Treatment In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion Of First-line Platinum-containing Chemotherapy- MEET URO 12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004147-24	E1
386	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
387	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

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

388	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
389	EUCTR2017-004634-28-ES	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
390	EUCTR2017-004634-28-FR	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
391	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
392	NCT04589039	A Study for Post-Marketing Surveillance of Niraparib in the Treatment of Adult Participants for Approved Indications in South Korea	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589039	E5
393	NCT04577833	A Study of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04577833	E1
394	NCT01244009	A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01244009	E1
395	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	E5
396	NCT00749502	A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00749502	E5
397	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
398	JPRN-JapicCTI-183911	A Study of Niraparib as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183911	E5
399	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
400	NCT04178460	A Study of Niraparib Combined With MGD013 in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04178460	E1
401	NCT04497844	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	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04497844	E1

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

		Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)		
402	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
403	NCT03895788	A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03895788	E5
404	NCT02354586	A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354586	E5
405	NCT04392102	A Study of Niraparib in Patients With Relapsed Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04392102	E5
406	NCT02655016	A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016	E1
407	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	E1
408	EUCTR2018-000413-20-BE	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	E1
409	EUCTR2018-000413-20-FI	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
410	EUCTR2018-000413-20-GR	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
411	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	E5
412	EUCTR2017-003552-23-GB	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
413	EUCTR2017-003552-23-ES	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
414	NCT03207347	A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207347	E1
415	NCT04288687	A Trial of Niraparib in Platinum-Sensitive Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04288687	E1

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

416	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04481113	E1
417	NCT02476552	Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476552	E5
418	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
419	ChiCTR2000030726	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	E1
420	ChiCTR2000037709	An open-label, single arm, phase II trial of niraparib maintenance treatment in patients with primary, platinum resistant ovarian cancer and Exploration of PARPi resistance mechanism	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60755	E1
421	ChiCTR2000035853	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
422	NCT04376073	Anlotinib and Niraparib Dual Therapy Evaluation in Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376073	E1
423	NCT04267939	ATR Inhibitor BAY 1895344 Plus Niraparib Phase 1b Study in Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267939	E5
424	NCT03088059	Biomarker-based Study in R/M SCCHN	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088059	E1
425	NCT04592237	Cabazitaxel, Carboplatin, and Cetrelimab Followed by Niraparib With or Without Cetrelimab for the Treatment of Aggressive Variant Metastatic Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04592237	E1
426	NCT03944902	CB-839 in Combination With Niraparib in Platinum Resistant BRCA -Wild-type Ovarian Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944902	E1
427	DRKS00017371	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
428	EUCTR2017-004323-72-ES	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
429	NCT04508803	Combination of HX008 And Niraparib in GERM-line-mutated Metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04508803	E1
430	EUCTR2020-002766-14-FR	Combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
431	NCT03329001	Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Niraparib Tablet Compared to Niraparib Capsule	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329001	E5

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

432	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995	E1
433	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
434	NCT04556071	Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Bevacizumab in Platinum Refractory/Resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556071	E5
435	NCT04217798	Efficacy and Safety of Niraparib Combined With Oral Etoposide in Platinum Resistant/Refractory Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04217798	E5
436	NCT03925350	Efficacy and Safety Study of Niraparib in Melanoma With Genetic Homologous Recombination (HR) Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03925350	E1
437	NCT02500901	Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500901	E1
438	NCT02044120	ESPI/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
439	NCT03783949	European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03783949	E2
440	NCT03154281	Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154281	E5
441	NCT03025867	Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025867	E5
442	DRKS00016716	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
443	JPRN-JapicCTI-184225	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
444	JPRN-JapicCTI-184224	Japan Phase 2 Study of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184224	E5
445	NCT03945084	Maintenance With Niraparib In Patients With Advanced Urothelial Cancer After 1st-line Platinum-based Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945084	E1
446	EUCTR2018-004623-36-SE	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	E1
447	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
448	NCT04295577	Multi-Centre Observational Study of Maintenance Niraparib in Treatment of Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04295577	E5

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

449	EUCTR2019-001226-10-IT	na	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001226-10	E1
450	NCT03891576	Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891576	A1
451	DRKS00017368	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
452	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002	E1
453	NCT03404960	Niraparib + Ipilimumab or Nivolumab in Progression Free Pancreatic Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03404960	E1
454	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584255	E1
455	NCT03586661	Niraparib and Copanlisib in Treating Patients With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586661	E5
456	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060	E1
457	NCT04502602	Niraparib and Neratinib in Advanced Solid Tumors With Expansion Cohort in Advanced Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04502602	E5
458	NCT03983993	Niraparib and Panitumumab in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983993	E1
459	NCT03752216	Niraparib and Quality Of Life is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752216	E5
460	NCT04546373	Niraparib as Maintenance Therapy in Patients With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546373	E5
461	NCT04617470	Niraparib as Maintenance Treatment in Platinum Responsive Ovarian Cancer Patients: a Real Life Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04617470	E5
462	NCT04030559	Niraparib Before Surgery in Treating Patients With High Risk Localized Prostate Cancer and DNA Damage Response Defects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030559	E1
463	NCT04395612	Niraparib Combined With Brivanib in Patients With Cervical Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04395612	E1
464	NCT04507841	Niraparib for the Neoadjuvant Treatment of Unresectable Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04507841	E5
465	NCT03425201	Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425201	E1
466	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753	E1

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

467	NCT03891615	Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891615	E1
468	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657889	E2
469	NCT03368729	Niraparib in Combination With Trastuzumab in Metastatic HER2+ Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368729	E1
470	NCT03553004	Niraparib in Metastatic Pancreatic Cancer After Previous Chemotherapy (NIRA-PANC): a Phase 2 Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553004	E1
471	NCT03601923	Niraparib in Patients With Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601923	E1
472	NCT04284852	Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04284852	E5
473	EUCTR2020-002202-20-NL	Niraparib Ph 3 – 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	E1
474	EUCTR2020-002202-20-NO	Niraparib Ph 3 – 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	E1
475	NCT04240106	Niraparib Plus Aromatase Inhibitors for Luminal-like(HER2-,ER+) and gBRCA or HDR+ Metastatic Breast Cancer (LUZERN)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04240106	E1
476	NCT03209401	Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03209401	E2
477	NCT02354131	Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354131	E1
478	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
479	NCT03830918	Niraparib, Temozolomide and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03830918	E1
480	NCT04221503	Niraparib/TTFIELDS in GBM	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221503	E1
481	NCT03359850	Pharmacokinetic and Safety Study of Niraparib With Normal or Moderate Hepatic Impairment Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03359850	E5
482	NCT04235101	Phase I Study of SYD985 With Niraparib in Patients With Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04235101	E5
483	NCT03076203	Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03076203	E1

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

484	NCT04475939	Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo and Pembrolizumab as Maintenance Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04475939	E1
485	NCT04423185	PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04423185	E5
486	NCT03598270	Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598270	E2
487	NCT04341181	ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341181	E5
488	EUCTR2019-004771-40-DK	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40	E5
489	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206	E3
490	NCT03329937	Study Evaluating the Antitumor Activity and Safety of Niraparib as Neoadjuvant Treatment in Participants With Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03329937	E1
491	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504	E1
492	NCT04655183	Study of M4344 in Combination With Niraparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655183	E2
493	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338	E1
494	NCT03644342	Study of Niraparib With Radiotherapy for Treatment of Metastatic Invasive Carcinoma of the Cervix	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644342	E1
495	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785	E5
496	NCT01294735	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	E5
497	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	E5
498	NCT03983226	Surgery and Niraparib in Secondary Recurrent Ovarian Cancer (SOC-3 Trial)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983226	E2
499	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
500	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049	E2
501	NCT04149145	Trial of M4344 and Niraparib in Patients With Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Resistant Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04149145	E2

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

502	NCT04080284	Trial of Maintenance With Niraparib- Uterine Serous Carcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04080284	E1
503	EUCTR2020-000146-33-IT	Trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NITCHE trial (MITO 33)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheTabelle 4-213 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004	E2
2	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681237	E2
3	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340611	E2
4	NCT02489058	A Study of Long-Term Responders on Olaparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489058	E5
5	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489006	E3
6	NCT04024254	A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024254	E5
7	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516373	E5
8	NCT04239014	A Study to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Participants With Ovarian Cancer, Who Have Previously Received Polyadenosine 5'Diphosphoribose Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitor (PARPi) Treatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239014	A1
9	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106987	A1
10	NCT03579316	Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579316	E2

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

11	NCT03699449	An uMbrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer(AMBITION)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699449	E2
12	NCT04566952	Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566952	E2
13	NCT02264678	Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264678	E2
14	NCT04065269	ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARIdIA Loss or no Loss	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065269	E2
15	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418	E2
16	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205176	E5
17	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314740	E2
18	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648	E3
19	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266	E3
20	NCT04678102	Chk2 Inhibitor for Recurrent Epithelial peritoneal, fallopian or ovarian cancer (CREATIVE Phase IA Trial)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678102	E2
21	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822157	E3
22	NCT03462342	Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462342	E2
23	NCT02503436	C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503436	E5
24	NCT04377087	Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377087	E5
25	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990	E2
26	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628251	E3

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

27	NCT04560452	Drug Intensive Monitoring Study of Olaparib in Clinical Practice Among Chinese Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560452	E5
28	NCT03737643	Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643	E2
29	NCT04699006	Efficacy and Adverse Effects of Olaparib in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699006	E5
30	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889900	E2
31	NCT04669002	EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669002	E2
32	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079687	E5
33	NCT04675320	Immuno Monitoring in Patient With Epithelial Ovarian Cancer Eligible to PARP Inhibitors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675320	E5
34	NCT03378297	IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378297	E3
35	NCT03505307	Lynparza Ovarian Cancer Clinical Experience Investigation (All Case Investigation)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505307	E5
36	NCT04701645	Microdevice In Ovarian, Fallopian Tube, And Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701645	E5
37	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375	E2
38	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402841	E5
39	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855697	E5
40	NCT04410887	Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410887	E2
41	NCT04261465	NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261465	E2
42	NCT04553926	'OLAP' (OLAParib Regulatory Post-marketing Surveillance)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553926	E5
43	NCT03117933	Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117933	E3

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

44	NCT03470805	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470805	E5
45	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345265	E2
46	NCT03660826	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Endometrial Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660826	E3
47	NCT03924245	Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924245	E2
48	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207	E2
49	NCT04518501	Olaparib Arsenic Trioxide Platinum Resistance Relapsed Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518501	E2
50	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063710	E5
51	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661868	E5
52	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067	E2
53	NCT04091204	Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091204	E5
54	NCT03943173	Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943173	E5
55	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986	E1
56	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392676	A1
57	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361370	E2

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

58	NCT04417192	Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417192	E5
59	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600	E3
60	NCT04532645	Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532645	E5
61	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983799	E5
62	NCT03534453	Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534453	E5
63	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020	E3
64	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953457	E2
65	NCT02262273	OSCA - Olaparib Standard of Care Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262273	E5
66	NCT04041128	PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04041128	E5
67	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571725	E2
68	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624	E2
69	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349	E2
70	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404	E2
71	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650376	E2

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

72	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783	E5
73	NCT02477644	Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644	E1
74	NCT04330040	Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330040	E5
75	NCT04152941	Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152941	E5
76	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161132	E2
77	NCT04421963	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421963	E5
78	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627	E2
79	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278717	E3
80	NCT03740165	Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165	E2
81	NCT04586335	Study of CYH33 in Combination With Olaparib an Oral PARP Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586335	E2
82	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494442	E5
83	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724	E2
84	NCT01081951	Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081951	E2
85	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318	E2
86	NCT04573933	Survival Data and Characteristics of Finisterian Patients Treated With PARP Inhibitors for Ovarian Cancer Between 2014 and 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573933	E5
87	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633239	E2

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

88	NCT04034927	Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034927	E3
89	NCT04582552	The Clinical Markers for PARP Inhibitors-related Efficacy in Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04582552	E5
90	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476968	E5
91	NCT04015739	Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739	E2
92	NCT04644289	WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644289	E5

Tabelle 4-214 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
93	2020-003083-98	A Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of EP0057 in combination with Olaparib in advanced ovarian cancer patients who have: Cohort 1 – platinum resistant disease and are PARP inhibitor	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003083-98	E2
94	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	E2
95	2007-007622-22	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22	E3
96	2019-003791-39	A Phase II Randomised, Multi-Centre Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Epithelial Ovarian Cancer, who	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39	A1
97	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10	E5
98	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	E2

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

		combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Pa		
99	2016-002573-35	A Phase II, Open-Label, Randomized, Multi-Centre Study, of Neoadjuvant Olaparib in Patients with Platinum Sensitive Recurrent High Grade Serous Ovarian/Primary Peritoneal or Fallopian tube Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002573-35	E3
100	2017-004632-11	A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olapa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11	E2
101	2014-003438-20	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20	E3
102	2013-001551-13	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13	A1
103	2016-003346-90	A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a PARPi and Res	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90	A1
104	2017-002767-17	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	E5
105	2017-001192-23	A proof of concept, multi-centre, clinical trial of the combination cediranib-olaparib at the time of disease progression on PARP inhibitor in ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23	E2
106	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germl	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30	E1
107	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	E1

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

108	2017-000161-75	An international phase III randomised study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75	E3
109	2015-000734-30	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Effectiveness and Safety of Lynparza (Olaparib) Capsules Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed somatic or germline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30	E5
110	2015-005838-22	Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22	E3
111	2016-004850-14	Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14	E2
112	2017-002808-28	Olala Trial: A Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28	E5
113	2016-000559-28	Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28	E2
114	2014-004027-52	Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer trea	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52	A1
115	2015-003883-36	Single arm feasibility of multi-maintenance olaparib after disease recurrence in participants with platinum sensitive BRCAm high grade serous ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36	E5

Tabelle 4-215 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
116	EUCTR2013-001652-36-FR	–	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	E1
117	NCT04375267	177Lu-DOTA-TATE and Olaparib in Somatostatin Receptor Positive Tumours	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04375267	E2

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

118	NCT03874884	177Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03874884	E1
119	ACTRN12617000855325	A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BRCA1 and BRCA2	https://anzctr.org.au/ACTRN12617000855325.aspx	E5
120	EUCTR2015-002228-25-GB	A Clinical Study to Assess Safety, Tolerability, and Anti-Tumour Activity of Multiple Drugs Given Alone or in Combination in Patients with Bladder Cancer that has Spread to the Muscle Tissue Surrounding the Bladder.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002228-25	E1
121	EUCTR2019-001316-38-DK	A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38	E1
122	EUCTR2016-004384-39-AT	A clinical trial that examines whether the treatment with the medication olaparib in combination with the chemotherapy carboplatin is more effective than treatment with a standard chemotherapy (anthracycline/ taxane-based) against a specific type of breast cancer (triple-negative) with a biologic characteristic (homologous recombination deficiency)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004384-39	E1
123	NCT03907969	A Clinical Trial to Evaluate AZD7648 Alone and in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Cancers.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03907969	E2
124	NCT03085147	A Dye for the Detection of Cancer of the Tongue and Mouth	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085147	E1
125	JPRN-UMIN000041422	A histological cohort study to assess the safety and effectiveness of olaparib monotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000047291	E5
126	ISRCTN16004234	A multi-arm non-comparative platform trial of new second-line treatments for metastatic pancreatic cancer patients based on a patient's individual biomarkers	http://isrctn.com/ISRCTN16004234	E1
127	JPRN-JapicCTI-184036	A multi-center, phase II study of Olaparib maintenance therapy for high-grade ovarian cancer with positive biomarker by exome sequencing	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184036	E1
128	EUCTR2018-003688-73-GB	A Phase 1 clinical trial to test the safety, preliminary effects of increasing doses of AZD7648 alone and in combination with other anti-cancer agents in patients with advanced cancers..	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003688-73	E2
129	JPRN-JapicCTI-132109	A Phase 1, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Doses of Olaparib Tablet in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132109	E5
130	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498613	E2

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

131	EUCTR2020-003083-98-GB	A Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of EP0057 in combination with Olaparib in advanced ovarian cancer patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003083-98	E2
132	EUCTR2019-003616-31-HU	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy in Participants with Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003616-31	E1
133	EUCTR2019-003616-31-LT	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy in Participants with Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003616-31	A3
134	NCT02561832	A Phase I, Open-Label, 2 Part Multicentre Study to Assess the Safety and Efficacy of Olaparib in Combination With Carboplatin in Patients With Advanced HER-2 Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561832	E1
135	JPRN-JapicCTI-070502	A Phase I, Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of AZD2281 Following Single and Multiple Oral Doses in Patients in Japan With Advanced Solid Malignancies	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-070502	E5
136	EUCTR2008-002608-25-AT	A Phase I/II randomised, double-blind, multi-centre study to assess the efficacy of AZD2281 when given in combination with paclitaxel in the 1st or 2nd line treatment of patients with metastatic Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002608-25	E1
137	EUCTR2013-005590-41-NL	A phase I/II study of carboplatin-olaparib versus capecitabine in BRCA mutated metastatic breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005590-41	E1
138	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02734004	E2
139	JPRN-UMIN000009498	A Phase I/II, open-label, non-randomized, multi-center, dose escalation study of olaparib in combination with eribulin mesylate to assess the safety, tolerability, and efficacy in patients with recurrent or metastatic triple-negative-type breast cancer, who have received anthracycline and taxane agents	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011159	E1
140	NCT04487587	A Phase II Clinical Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced Recurrent Cervical Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487587	E2
141	EUCTR2016-001407-23-ES	A Phase II Clinical Trial to analyse the efficacy and safety of the treatment with Olaparib in patients diagnosed of metastatic or locally advanced breast	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001407-23	E1

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

		cancer who show methylation in the promoter of the genes BRCA1 and/or 2 (COMETA-Breast study).		
142	JPRN-JapicCTI-101080	A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101080	E2
143	EUCTR2007-007622-22-GB	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22	E3
144	NCT03498521	A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521	E3
145	EUCTR2018-003460-30-GB	A Phase II trial to find out the effectiveness and safety of durvalumab combined with olaparib compared to durvalumab alone, in treating patients with metastatic non-small cell lung cancer who have not had worsening of their cancer after treatment with durvalumab and chemotherapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003460-30	E1
146	EUCTR2016-001202-42-DE	A phase II, open label, multiarm study to assess the efficacy of new drugs in patients with Small Cell Lung Cancer whose cancer worsened during or within after 90 days of platinum based chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001202-42	E1
147	EUCTR2017-002361-22-CZ	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	E1
148	EUCTR2017-002361-22-DE	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	A3
149	EUCTR2017-002361-22-ES	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	A3
150	EUCTR2006-006458-91-SE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated breast cancer. - ICEBERG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006458-91	E1

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

151	EUCTR2006-006459-10-DE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10	E5
152	EUCTR2009-015970-36-NL	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	E2
153	PER-143-09	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=143-09	E2
154	NCT02937818	A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937818	E1
155	PER-036-19	A PHASE III RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF DURVALUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY AND BEVACIZUMAB, FOLLOWED BY MAINTENANCE DURVALUMAB, BEVACIZUMAB AND OLAPARIB IN NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN CANCER PATIENTS (DUO-O).	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=036-19	E2
156	PER-033-14	A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF OLAPARIB MONOTHERAPY VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/2 MUTATIONS	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-14	E1
157	EUCTR2017-002767-17-AT	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	E5
158	EUCTR2017-002767-17-BE	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	A3
159	NCT04550104	A Platform Study of Novel Agents in Combination With Radiotherapy in NSCLC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04550104	E1
160	CTRI/2020/03/024196	A Prospective, Multicentre, Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients with Ovarian Cancer and Metastatic Breast Cancer	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmainde t2.php?trialid=41662	E5

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

161	DRKS00006235	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy	http://www.drks.de/DRKS00006235	E1
162	DRKS00011413	A Randomized Phase II Trial to Assess the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel / Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD Patients With Deleterious BRCA1/2 Tumor or Germline Mutation and/or HRD Score High)	http://www.drks.de/DRKS00011413	E2
163	EUCTR2015-003509-41-DE	A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD) (GeparOla)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003509-41	E1
164	EUCTR2017-004556-27-ES	A randomized, blinded clinical study comparing the combination durvalumab and olaparib to durvalumab alone for patients with advanced bladder cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004556-27	E1
165	KCT0005144	A single-arm phase II study of maintenance treatment of Olaparib, Pembrolizumab, and Bevacizumab in BRCA non-mutated patients with prior platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16883	E2
166	ISRCTN10361292	A study for patients with advanced pancreatic cancer looking at adding olaparib to chemotherapy with radiotherapy (chemoradiation)	http://isrctn.com/ISRCTN10361292	E1
167	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681237	E2
168	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340611	E2
169	NCT03459846	A Study of Durvalumab Alone and Durvalumab+Olaparib in Advanced, Platinum-Ineligible Bladder Cancer (BAYOU)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03459846	E1
170	NCT02489058	A Study of Long-Term Responders on Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489058	E5
171	NCT03810105	A Study of Olaparib and Durvalumab in Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810105	E1
172	NCT03532880	A Study of Olaparib and Low Dose Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532880	E1
173	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489006	E3

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

174	NCT02787642	A Study of Olaparib With Concomitant Radiotherapy in Locally Advanced/Unresectable Soft-tissue Sarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02787642	E1
175	NCT03976362	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976362	E1
176	NCT04666740	A Study of Pembrolizumab and Olaparib for People With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Homologous Recombination Deficiency or Exceptional Treatment Response to Platinum-Based Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04666740	E1
177	NCT04024254	A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024254	E5
178	NCT00516802	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of PARP in Combination With Dacarbazine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00516802	E2
179	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00516373	E5
180	EUCTR2020-002021-28-GB	A Study to Evaluate PLX2853 in Combination with Abiraterone Acetate/Prednisone and PLX2853 in Combination with Olaparib in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002021-28	E1
181	NCT04239014	A Study to Evaluate the Effectiveness and Tolerability of a Second Maintenance Treatment in Participants With Ovarian Cancer, Who Have Previously Received Polyadenosine 5'Diphosphoribose [Poly (ADP Ribose)] Polymerase Inhibitor (PARPi) Treatment.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04239014	A1
182	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03106987	A1
183	EUCTR2017-002808-28-ES	A study to examine the characteristics of patients with solid tumors who have long-term benefit from Olaparib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28	E5
184	EUCTR2018-003355-38-DE	A study to find out whether olaparib is safe and well tolerated when administered to children and adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003355-38	E1
185	EUCTR2018-003355-38-ES	A study to find out whether olaparib is safe and well tolerated when administered to children and adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003355-38	A3
186	EUCTR2018-003355-38-GB	A study to find out whether olaparib is safe and well tolerated when administered to children and adolescents.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003355-38	A3
187	NCT03022409	A Study to Investigate Biomarker Effects of Pre-Surgical Treatment With DNA Damage Repair (DDR) Agents in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022409	E1

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

188	NCT03553108	A Study Using Olaparib Tablets for Subjects With Advanced Solid Tumours.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553108	E3
189	EUCTR2016-002573-35-GB	A study, performed in several centers, to examine the treatment of Olaparib at the time of disease progression in ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer before an operation.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002573-35	E3
190	NCT03829345	A Translational Study of Single Agent Olaparib in the Treatment of Advanced Oesophagogastric Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829345	E1
191	EUCTR2015-004364-11-FR	A TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF METRONOMIC CYCLOPHOSPHAMIDE, METFORMIN AND OLAPARIB IN ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004364-11	E5
192	NCT03367689	A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367689	E5
193	NCT03012321	Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012321	E1
194	NCT02029001	Adapting Treatment to the Tumor Molecular Alterations for Patients With Advanced Solid Tumors: My Own Specific Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029001	E1
195	NCT03579316	Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579316	E2
196	EUCTR2018-002966-37-BE	an open explorative phase II, open label study of olaparib in the treatment of advanced cancer in patients carrying a somatic or germline mutation in a homologous recombination gene.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002966-37	E1
197	EUCTR2015-000734-30-GB	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study of Lynparza (Olaparib) Capsules in Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients (ORZORA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30	E5
198	EUCTR2014-002014-22-HU	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation positive previously treated advanced ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002014-22	E5
199	NCT03699449	An uMbrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer(AMBITION)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03699449	E2
200	NCT03205761	Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205761	E1
201	NCT04566952	Anlotinib Combined With Dose-reduced Olaparib in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04566952	E2
202	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer	https://anzctr.org.au/ACTRN12613000924752.aspx	E2
203	NCT03575078	ARQ761 + PARP Inhibitor in Refractory Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03575078	E2

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

204	NCT02264678	Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02264678	E2
205	NCT02789332	Assessing the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel / Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789332	E1
206	NCT02000622	Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000622	E1
207	NCT04065269	ATr Inhibitor in Combination With Olaparib in Gynaecological Cancers With ARID1A Loss or no Loss	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065269	E2
208	NCT02511795	AZD1775 Combined With Olaparib in Patients With Refractory Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511795	E2
209	NCT00678132	AZD2281 and Cisplatin Plus Gemcitabine to Treat Solid Tumor Cancers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00678132	E2
210	NCT00535353	AZD2281 and Irinotecan in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00535353	E1
211	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445418	E2
212	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205176	E5
213	NCT03851614	Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03851614	E2
214	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314740	E2
215	KCT0003249	Biomarker-oriented study of Durvalumab (MEDI4736) in combination with Olaparib and paclitaxel in gastric cancer	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13035	E1
216	NCT03579784	Biomarker-oriented Study of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Olaparib and Paclitaxel in Gastric Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579784	E1
217	NCT03925233	Breast Cancer Treatment Based on Organ-like Culture	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03925233	E1
218	NCT03432897	BrUOG 337: Olaparib Prior to Radical Prostatectomy For Patients With Locally Advanced Prostate Cancer and Defects in DNA Repair Genes	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432897	E1
219	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606	E5
220	ACTRN1261701000392	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 3 substudies 6 - 8: olaparib plus durvalumab	https://anzctr.org.au/ACTRN12617001000392.aspx	E2

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

221	NCT04038502	Carboplatin or Olaparib for BRcA Deficient Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04038502	E1
222	NCT02974621	Cediranib Maleate and Olaparib Compared to Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974621	E1
223	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01116648	E3
224	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02502266	E3
225	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02822157	E3
226	EUCTR2015-005838-22-BE	Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovarian cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22	E3
227	EUCTR2019-003791-39-GB	Clinical research study to evaluate the effectiveness and tolerability of an investigational maintenance treatment in women with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer that has returned	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39	A1
228	EUCTR2019-003791-39-PL	Clinical research study to evaluate the effectiveness and tolerability of an investigational maintenance treatment in women with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer that has returned	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003791-39	A3
229	NCT03462342	Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462342	E2
230	NCT03057145	Combination Study of Prexasertib and Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057145	E2
231	ISRCTN10841582	COMICE: A Randomised Double Blind Placebo Controlled Phase II Clinical Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced/Recurrent Cervical Cancer	http://isrctn.com/ISRCTN10841582	E1
232	DRKS00010737	C-PATROL - a Single Arm, Prospective Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population	http://www.drks.de/DRKS00010737	E5
233	NCT02503436	C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02503436	E5
234	EUCTR2018-003954-26-NL	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	A1

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

235	NCT01851265	D081AC00001 Food Interaction With Olaparib Capsule in Patients With Solid Tumours	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851265	E2
236	KCT0004767	DDR-Umbrella study of DDR (DNA-Damage Response) targeting agents in advanced biliary tract cancer	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16022	E1
237	NCT04298021	DDR-Umbrella Study of DDR Targeting Agents in Advanced Biliary Tract Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298021	E1
238	NCT04377087	Delayed Initiation of Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04377087	E5
239	EUCTR2016-004617-28-GB	Does cediranib together with paclitaxel chemotherapy, or cediranib and olaparib, treat advanced endometrial cancer better than paclitaxel chemotherapy?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004617-28	E2
240	ISRCTN16320634	Does cediranib together with paclitaxel chemotherapy, or cediranib and olaparib, treat advanced endometrial cancer better than paclitaxel chemotherapy?	http://isrctn.com/ISRCTN16320634	E2
241	NCT03570437	Does Cediranib With Paclitaxel, or Cediranib and Olaparib, Treat Advanced Endometrial Cancer Better Than Paclitaxel?	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570437	E2
242	EUCTR2018-004575-12-NL	DOMEC - phase II trial of Durvalumab and Olaparib in advanced Endometrial Cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004575-12	E2
243	ISRCTN62346992	Dose escalation study of Olaparib in addition to cisplatin based concurrent chemoradiotherapy for patients with high risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)	http://isrctn.com/ISRCTN62346992	E1
244	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02121990	E2
245	NCT04560452	Drug Intensive Monitoring Study of Olaparib in Clinical Practice Among Chinese Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04560452	E5
246	JPRN-JapicCTI-205445	DUO-E	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205445	E2
247	JPRN-JapicCTI-184212	DUO-O	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184212	E2
248	NCT04336943	Durvalumab and Olaparib for the Treatment of Prostate Cancer in Men Predicted to Have a High Neoantigen Load	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04336943	E1
249	NCT03951415	Durvalumab and Olaparib in Metastatic or Recurrent Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03951415	E2
250	NL7569	Durvalumab and Olaparib in Metastatic or recurrent Endometrial Cancer	https://trialregister.nl/trial/7569	E2
251	NCT03534492	Durvalumab Plus Olaparib Administered Prior to Surgery of Resectable Urothelial Bladder Cancer (NEODURVARIB)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534492	E1

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

252	NCT03737643	Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737643	E2
253	NCT04269200	Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04269200	E2
254	NCT04053322	Durvalumab, With Olaparib and Fulvestrant in Advanced ER+, HER2-Breast Cancer Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04053322	E1
255	EUCTR2018-001213-32-ES	Effectiveness of olaparib plus trastuzumab in advanced breast cancer patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001213-32	E1
256	NCT04699006	Efficacy and Adverse Effects of Olaparib in Ovarian Cancer.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699006	E5
257	NCT03742895	Efficacy and Safety of Olaparib (MK-7339) in Participants With Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer (MK-7339-002 / LYNK-002)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742895	E5
258	NCT00912743	Efficacy and Safety of Olaparib in Pretreated Patients With Measurable Colorectal Cancer, Stratified by Microsatellite Instability (MSI) Status	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00912743	E1
259	ISRCTN34386131	Efficacy and safety of olaparib in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukaemia patients with an 11q deletion or ATM mutation and relapsed/refractory patients with T-prolymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma	http://isrctn.com/ISRCTN34386131	E1
260	NCT04456699	Efficacy and Safety of Olaparib, Olaparib + Bevacizumab Compared to Bevacizumab + 5-Fluorouracil (FU)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456699	E1
261	NCT02511223	Efficacy and Safety of PARPi to Treat Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511223	E1
262	NCT03239015	Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03239015	E3
263	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02889900	E2
264	NCT01924533	Efficacy and Safety Study of Olaparib in Combination With Paclitaxel to Treat Advanced Gastric Cancer.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01924533	E1
265	NCT03967938	Efficacy of Olaparib in Advanced Cancers Occurring in Patients With Germline Mutations or Somatic Tumor Mutations in Homologous Recombination Genes	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03967938	A1
266	NCT01063517	Efficacy Study of Olaparib With Paclitaxel Versus Paclitaxel in Gastric Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01063517	E1

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

267	EUCTR2008-000062-24-ES	Ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, de AZD2281 oral en combinación con Cisplatino, para valorar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con tumores sólidos avanzados, y para valorar la eficacia como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo A Phase I/II, Open Label, Multi-centre Study of AZD2281 Administered Orally in Combination with Cisplatin, to Assess the Safety and Tolerability in Patients with Advanced Solid Tumours, and to Assess Efficacy in the Neoadjuvant Setting for Patients with Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000062-24	E1
268	NCT04669002	EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04669002	E2
269	NCT02813135	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135	E2
270	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03079687	E5
271	EUCTR2018-001660-29-NL	FAB: Functional Analysis of BRCAness	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001660-29	E5
272	EUCTR2015-003883-36-GB	Feasibility of providing patients with platinum sensitive, high grade serous, BRCA mutated ovarian cancer with multiple treatments with olaparib after recurrence of their disease following treatment with platinum based chemotherapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36	E5
273	EUCTR2018-001973-25-ES	First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	E1
274	JPRN-JapicCTI-132389	Gold	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132389	E2
275	NCT03955640	Hyperthermia and Olaparib in Treating Breast Cancer Patients With Chest Wall Recurrences	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955640	E1
276	EUCTR2017-000161-75-GB	ICON9 is a research study investigating patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who have had their tumour shrunk by chemotherapy. The study will address whether such patients may benefit from maintenance treatment with two new anti-cancer, orally-administrated drugs called olaparib and cediranib.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75	E3
277	NCT03378297	IMPACT: A Randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03378297	E3
278	KCT0004398	Implementation of targeted therapy during remission induction chemotherapy of de novo pediatric acute myeloid leukemia to improve rates of complete remission	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14667	E1

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

279	NCT01813474	Investigate the Safety and Tolerability of Olaparib Tablet in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01813474	E5
280	NCT04236414	Investigating Safety, Tolerability, Efficacy and PK of Olaparib in Paediatric Patients With Solid Tumours	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04236414	E1
281	ISRCTN38690336	Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction?	http://isrctn.com/ISRCTN38690336	E2
282	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01042379	E1
283	NCT04086485	Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Combination With Olaparib in Inoperable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04086485	E1
284	NCT03590938	Lynparza Breast Cancer Clinical Experience Investigation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03590938	E1
285	NCT03505307	Lynparza Ovarian Cancer Clinical Experience Investigation (All Case Investigation)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505307	E5
286	EUCTR2014-005586-75-ES	Maintenance therapy in patients with platinum-sensitive advanced non-small cell lung cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005586-75	E1
287	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel)	https://anzctr.org.au/ACTRN12616001187437.aspx	E1
288	NCT03784014	Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784014	E2
289	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02208375	E2
290	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03402841	E5
291	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855697	E5
292	NCT04410887	Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04410887	E1
293	NCT04579133	Neoadjuvant Durvalumab Alone Versus Durvalumab With Olaparib in Patients Ineligible for Cisplatin With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Followed by Radical Cystectomy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04579133	E1
294	NCT04261465	NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04261465	E2
295	NCT04553926	'OLAP' (OLAParib Regulatory Post-marketing Surveillance)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553926	E5
296	NCT03109080	Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03109080	E1

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

297	NCT04538378	Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538378	E1
298	NCT03641755	Olaparib + Sapacitabine in BRCA Mutant Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641755	E1
299	EUCTR2019-000698-22-BE	Olaparib +/- bevacizumab in CRC with SD/PR/CR from FOLFOX with bevacizumab.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000698-22	E1
300	EUCTR2019-000698-22-HU	Olaparib +/- bevacizumab in CRC with SD/PR/CR from FOLFOX with bevacizumab.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000698-22	A3
301	NCT03470805	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03470805	E5
302	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02345265	E2
303	NCT03660826	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03660826	E3
304	NCT03544125	Olaparib and Durvalumab in Treating Participants With Metastatic Triple Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544125	E1
305	NCT03801369	Olaparib and Durvalumab in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801369	E1
306	NCT03924245	Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03924245	E2
307	NCT03259503	Olaparib and High-Dose Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas Undergoing Stem Cell Transplant	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03259503	E1
308	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02898207	E2
309	NCT02229656	Olaparib and Radiotherapy in Head and Neck Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02229656	E1
310	NCT02227082	Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227082	E1
311	ISRCTN52658296	Olaparib and radiotherapy In newly-diagnosed glioblastoma	http://isrctn.com/ISRCTN52658296	E1
312	ISRCTN51253312	Olaparib and radiotherapy or olaparib and radiotherapy plus temozolomide in newly-diagnosed glioblastoma stratified by MGMT status	http://isrctn.com/ISRCTN51253312	E1
313	NCT03317392	Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03317392	E1

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

314	NCT03008278	Olaparib and Ramucirumab in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer That Cannot Be Removed by Surgery	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008278	E1
315	NCT03880019	Olaparib and Temozolomide in Treating Patients With Advanced, Metastatic, or Unresectable Uterine Leiomyosarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03880019	E2
316	NCT01390571	Olaparib and Temozolomide in Treating Patients With Relapsed Glioblastoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01390571	E1
317	NCT04518501	Olaparib Arsenic Trioxide Platinum Resistance Relapsed Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04518501	E2
318	NCT02032823	Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032823	E1
319	EUCTR2013-003839-30-GB	Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA mutated high risk HER2 negative primary breast cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30	E1
320	NCT02533765	Olaparib as Salvage Treatment for Cisplatin-resistant Germ Cell Tumor	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02533765	E5
321	EUCTR2014-005095-28-IT	Olaparib as salvage treatment for cisplatin-resistant germ cell tumor.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005095-28	E5
322	NCT03570476	Olaparib Before Surgery in Treating Participants With Localized Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570476	E1
323	NCT02576444	OLAParib COmbinations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	E5
324	NCT01562210	Olaparib Dose Escalating Trial + Concurrent RT With or Without Cisplatin in Locally Advanced NSCLC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562210	E1
325	JPRN-JapicCTI-173540	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173540	E5
326	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03063710	E5
327	NCT03782818	Olaparib for PAH: a Multicenter Clinical Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782818	E1
328	NCT03251872	Olaparib for PAH: a Pilot Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251872	E1
329	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661868	E5
330	NCT01583543	Olaparib in Adults With Recurrent/Metastatic Ewing's Sarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01583543	E1
331	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01237067	E2

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

332	NCT04643379	Olaparib in Combination With Pembrolizumab and Carboplatin as First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04643379	E1
333	EUCTR2019-001745-40-PL	Olaparib in combination with pembrolizumab in HRRm and HRD positive cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40	E2
334	PER-029-19	OLAPARIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB IN HRRM AND/OR HRD POSITIVE CANCER	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=029-19	E2
335	NCT03742245	Olaparib in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed/Refractory and/or Metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742245	E1
336	NCT02184195	Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02184195	E1
337	NCT02681562	Olaparib in Locally Advanced ER, PgR and HER2 Negative (Triple Negative) and in Locally Advanced Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681562	E1
338	NCT03047135	Olaparib in Men With High-Risk Biochemically-Recurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy, With Integrated Biomarker Analysis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03047135	E1
339	NCT03344965	Olaparib In Metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344965	E1
340	NCT04515836	Olaparib in Patients With HRD Malignant Mesothelioma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04515836	E1
341	NCT04091204	Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04091204	E5
342	NCT03531840	Olaparib in People With Malignant Mesothelioma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531840	E1
343	NCT03561870	Olaparib in Recurrent IDH-mutant Glioma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03561870	E1
344	NCT03212274	Olaparib in Treating Patients With Advanced Glioma, Cholangiocarcinoma, or Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212274	E1
345	NCT04042831	Olaparib in Treating Patients With Metastatic Biliary Tract Cancer With Aberrant DNA Repair Gene Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042831	E1
346	NCT03375307	Olaparib in Treating Patients With Metastatic or Advanced Urothelial Cancer With DNA-Repair Defects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375307	E1
347	NCT03943173	Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03943173	E5

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

348	NCT03233204	Olaparib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Defects in DNA Damage Repair Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233204	E1
349	NCT02677038	Olaparib in Treating Patients With Stage IV Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02677038	E1
350	NCT03434158	Olaparib Maintenance in Patients With MCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434158	E1
351	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844986	E1
352	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392676	A1
353	NCT04361370	Olaparib Maintenance With Pembrolizumab & Bevacizumab in BRCA Non-mutated Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361370	E2
354	NCT04417192	Olaparib Monotherapy and Olaparib + Pembrolizumab Combination Therapy for Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417192	E5
355	EUCTR2018-003007-19-DK	Olaparib Monotherapy in HRRm or HRD Positive Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19	E5
356	EUCTR2018-003007-19-ES	Olaparib Monotherapy in HRRm or HRD Positive Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19	A3
357	EUCTR2018-003007-19-IE	Olaparib Monotherapy in HRRm or HRD Positive Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19	A3
358	NCT03009682	Olaparib Monotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients With HR Pathway Gene Mutations Not Limited to BRCA 1/2 Mutations, ATM Deficiency or MRE11A Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009682	E1
359	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446600	E3
360	EUCTR2019-001892-35-ES	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	E1
361	EUCTR2019-001892-35-HU	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	A3

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

362	EUCTR2019-001892-35-IE	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	A3
363	EUCTR2019-001892-35-PL	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	A3
364	NCT04532645	Olaparib Real-world Utilization and Clinical Outcomes in France, Italy, and the UK	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04532645	E5
365	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983799	E5
366	NCT03534453	Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534453	E5
367	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282020	E3
368	NCT04090567	Olaparib With Cediranib or AZD6738 for the Treatment of Advanced or Metastatic Germline BRCA Mutated Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04090567	E1
369	NCT04417062	Olaparib With Ceralasertib in Recurrent Osteosarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417062	E1
370	NCT02849496	Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849496	E1
371	NCT02893917	Olaparib With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893917	E1
372	NCT02899728	Olaparib, Cediranib Maleate, and Standard Chemotherapy in Treating Patients With Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899728	E1
373	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02953457	E2
374	NCT03685331	Olaparib, Palbociclib and Fulvestrant in Patients With BRCA Mutation-associated, HR+, HER2-metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685331	E1
375	NCT03931551	Olaparib+Trastuzumab in HER2[+],Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Advanced Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03931551	E1
376	JPRN-JapicCTI-142604	OlympiA	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142604	E1
377	JPRN-JapicCTI-142527	OlympiAD	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142527	E1

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

378	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01078662	E5
379	NCT00572364	Open Label, Dose Escalation Phase I Study of AZD2281	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00572364	E5
380	EUCTR2017-002767-17-SI	Open-label phase IIIb Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Ovarian Cancer Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	A3
381	NCT02546661	Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Phase 1b Study in Pts w/ Muscle Invasive Bladder Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02546661	E1
382	EUCTR2017-002767-17-BG	OPINION - A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	A3
383	JPRN-JapicCTI-194787	ORION	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194787	E2
384	NCT02262273	OSCA - Olaparib Standard of Care Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02262273	E5
385	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209686	E1
386	NCT04041128	PARP Inhibition During Pre-surgical Window in Breast/Ovary Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04041128	E5
387	ISRCTN42518913	Parp Inhibitor in advanced Non-small cell lung cancer	http://isrctn.com/ISRCTN42518913	E1
388	NCT01788332	Parp Inhibitor in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (PIN)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01788332	E1
389	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571725	E2
390	ISRCTN58892741	PARTNER: Platinum and PARP inhibitor for neoadjuvant treatment of triple-negative and/or BRCA-positive breast cancer	http://isrctn.com/ISRCTN58892741	E1
391	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04483544	E2
392	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025035	E1
393	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641728	E2
394	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04592211	E1
395	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624973	E1

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

396	NCT01972217	Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972217	E1
397	NCT02686008	Pharmacodynamic Study to Assess the Anti-proliferative Activity of the PARP Inhibitor Olaparib in Patients With HPV Positive and HPV Negative HNSCC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02686008	E1
398	JPRN-UMIN000018721	Pharmacokinetic, pharmacodynamic and biomarker study of phase I/II study of olaparib in combination with eribulin mesylate for patients with recurrent or metastatic triple-negative-type breast cancer	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021660	E1
399	ISRCTN47380065	Phase 1 trial of olaparib with temozolomide in relapsed glioblastoma	http://isrctn.com/ISRCTN47380065	E1
400	EUCTR2019-003237-41-HU	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41	E1
401	EUCTR2019-003237-41-LV	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41	A3
402	EUCTR2018-004720-11-AT	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	E1
403	EUCTR2018-004720-11-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	A3
404	EUCTR2018-004720-11-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	A3
405	EUCTR2018-004843-22-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in 1L ES SCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	E1
406	EUCTR2018-004721-88-AT	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	E1
407	EUCTR2018-004721-88-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	A3

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

408	EUCTR2018-004721-88-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	A3
409	EUCTR2018-004721-88-PL	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	A3
410	JPRN-UMIN000025521	Phase I Clinical Study of Oral Olaparib in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028971	E1
411	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418624	E2
412	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	E2
413	NCT01858168	Phase I Study of Olaparib and Temozolomide for Ewings Sarcoma or Rhabdomyosarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01858168	E1
414	NCT02308072	Phase I Study of Olaparib Combined With Cisplatin-based Chemoradiotherapy to Treat Locally Advanced Head and Neck Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308072	E1
415	NCT01491139	Phase I Study of Olaparib With Cisplatin Based Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01491139	E1
416	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01623349	E2
417	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484404	E2
418	EUCTR2016-003468-38-FR	Phase I/IIa study of concomitant radiotherapy with olaparib and temozolomide in unresectable high grade gliomas patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003468-38	E1
419	NCT03212742	Phase I/IIa Study of Concomitant Radiotherapy With Olaparib and Temozolomide in Unresectable High Grade Gliomas Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212742	E1
420	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650376	E2
421	EUCTR2015-001141-80-ES	Phase Ib/II study to evaluate the efficacy and tolerability of PM01183 in combination with olaparib in patients with advanced solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001141-80	E2
422	NCT03167619	Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03167619	E1

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

423	KCT0003383	Phase II multicenter study of Durvalumab(Medi4736) and Olaparib in platinum treated advavced triple negative breast caner	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=18305	E1
424	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04633902	E1
425	NCT04348045	Phase II Study to Evaluate MAintenance Therapy With Olaparib or Selumetinib Plus Durvalumab According to BRCAness and KRAS Somatic Status Personalized in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04348045	E1
426	NCT03682289	Phase II Trial of AZD6738 Alone and in Combination With Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682289	E2
427	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334617	E1
428	KCT0002276	Phase II, single-arm study of olaparib monotherapy in relapsed small cell lung cancer patients with HR pathway gene mutations not limited to BRCA 1/2 mutations, ATM deficiency or MRE11A mutations	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=9988	E1
429	EUCTR2014-004027-52-AT	Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52	A1
430	EUCTR2014-004027-52-DE	Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52	A3
431	NCT03740893	PHOENIX DDR/Anti-PD-L1 Trial: A Pre-surgical Window of Opportunity and Post-surgical Adjuvant Biomarker Study of DNA Damage Response Inhibition and/or Anti-PD-L1 Immunotherapy in Patients With Neoadjuvant Chemotherapy Resistant Residual Triple Negative Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740893	E1
432	NCT04624204	Placebo-controlled, Study of Concurrent Chemoradiation Therapy With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) (MK 7339-013)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624204	E1
433	ISRCTN16945804	plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening	http://isrctn.com/ISRCTN16945804	E1
434	DRKS00009557	Platine, Avastin and OLAParib in 1st Line	http://www.drks.de/DRKS00009557	E1
435	NCT02477644	Platine, Avastin and OLAParib in 1st Line	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477644	E1

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

436	EUCTR2015-002811-13-GB	Platinum and PARP inhibitor for Neoadjuvant treatment of Triple NEgative and/or BRCA positive breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002811-13	E1
437	NCT03150576	Platinum and Polyadenosine 5'Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150576	E1
438	NCT04556617	PLX2853 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone and in Combination With Olaparib in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556617	E1
439	ChiCTR2000036618	Precision therapy strategy for osteosarcoma based on molecular typing: a prospective, single-center, one-brachial umbrella phase II exploratory clinical study	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=59675	E1
440	NCT02882308	Preoperative Administration of Olaparib With Cisplatin or With Durvalumab or Alone or no Treatment in Patients Who Are Candidates for Surgery of Carcinoma of the Head and Neck.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02882308	E1
441	EUCTR2015-005268-41-GR	Preoperative administration of olaparib with or without cisplatin in patients who are candidates for surgery of carcinoma of the head and neck.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005268-41	E1
442	NCT02506816	Preoperative Olaparib Endometrial Carcinoma Study (POLEN)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506816	E5
443	JPRN-JapicCTI-173552	PROfound	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173552	E1
444	JPRN-JapicCTI-184204	PROpel	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184204	E2
445	NCT04330040	Prospective Multicentre Phase-IV Clinical Trial of Olaparib in Indian Patients With Ovarian and Metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04330040	E5
446	NCT03598257	Radiation Therapy With or Without Olaparib in Treating Patients With Inflammatory Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598257	E1
447	NCT01460888	Radiotherapy & Olaparib in COmbination for Carcinoma of the Oesophagus	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460888	E1
448	NCT03923270	Radiotherapy and Durvalumab/Durvalumab Combo (Tremelimumab/Olaparid) for Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03923270	E1
449	EUCTR2016-004215-13-GB	Randomised Phase II Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced/Recurrent Cervical Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004215-13	E1
450	NCT03838744	Randomized Trial in Advanced, Metastatic or Unresectable Soft Tissue Sarcoma After Failure of Standard Treatments.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838744	E2

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

451	JPRN-UMIN000019560	Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022619	A1
452	NCT04152941	Real-life Data of Olaparib in Relapsed Ovarian Cancers Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04152941	E5
453	JPRN-UMIN000037919	Research on resistance mechanism after olaparib maintenance therapy for ovarian cancer	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043221	E5
454	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161132	E2
455	EUCTR2016-003346-90-PL	Retreatment with olaparib in patients with epithelial ovarian cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90	A1
456	EUCTR2019-003777-26-BG	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26	E5
457	EUCTR2019-003777-26-HU	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26	A3
458	EUCTR2019-003777-26-PL	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26	A3
459	NCT04421963	Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Olaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04421963	E5
460	NCT02755844	Safety and Efficacy of Metronomic Cyclophosphamide, Metformin and Olaparib in Endometrial Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755844	E2
461	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02299999	E1
462	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	E1
463	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419495	E2
464	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162627	E2
465	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524	E2

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

466	EUCTR2018-000454-22-GB	SOlar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000454-22	E5
467	JPRN-JapicCTI-132360	SOLO-1	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132360	E1
468	ISRCTN73164486	STOMP: Small cell lung cancer Trial of Olaparib (AZD2281) as Maintenance Programme	http://isrctn.com/ISRCTN73164486	E1
469	NCT00633269	Study Assessing Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of a Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor in Patients With Solid Metastatic Tumours	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633269	E5
470	NCT04169841	Study Evaluating the Efficacy of a Double Immunotherapy Combined With Olaparib in Patients With Solid Cancers and Carriers of Homologous Recombination Repair Genes After Olaparib Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04169841	E2
471	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03278717	E3
472	ACTRN12618000498291	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients.	https://anzctr.org.au/ACTRN12618000498291.aspx	E3
473	ACTRN12618000686202	Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients.	https://anzctr.org.au/ACTRN12618000686202.aspx	E3
474	NCT03428607	Study of AZD6738 and Olaparib Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients [SUKSES-N2]	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428607	E1
475	NCT03740165	Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740165	E2
476	NCT04586335	Study of CYH33 in Combination With Olaparib an Oral PARP Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04586335	E2
477	CTRI/2019/04/018443	Study of Durvalumab and Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31792	E1
478	NCT03775486	Study of Durvalumab+Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer (ORION)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03775486	E1
479	NCT02324998	Study of Olaparib (± Degarelix) Given to Men With Intermediate/High Risk Prostate Cancer Before Prostatectomy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02324998	E1
480	EUCTR2016-000300-28-DK	Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28	E1

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

481	NCT02987543	Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543	E1
482	NCT04123366	Study of Olaparib (MK-7339) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in the Treatment of Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-Positive Advanced Cancer (MK-7339-007/KEYLYNK-007)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04123366	E2
483	NCT03991832	Study of Olaparib and Durvalumab in IDH-Mutated Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991832	E2
484	NCT02446704	Study of Olaparib and Temozolomide in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer Following Failure of Prior Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446704	E1
485	NCT03786796	Study of Olaparib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With DNA Repair Gene Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03786796	E1
486	NCT03263650	Study of Olaparib Maintenance Following Cabazitaxel-Carbo in Men With AVPC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03263650	E1
487	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191135	E1
488	NCT01758731	Study of Olaparib With Radiation Therapy and Cetuximab in Advanced Head and Neck Cancer With Heavy Smoking History	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01758731	E1
489	NCT03127215	Study of Olaparib/Trabectedin vs. Doctor's Choice in Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03127215	E2
490	NCT04614909	Study of Pamiparib in Newly Diagnosed and rGBM	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04614909	E5
491	NCT02861573	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861573	E1
492	NCT03834519	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834519	E1
493	NCT04306367	Study of Pembrolizumab and Olaparib in Bile Duct Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306367	E1
494	NCT04380636	Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04380636	E1
495	NCT03976323	Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976323	E1

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

496	NCT04711824	Study of Stereotactic Radiosurgery With Olaparib Followed by Durvalumab and Physician's Choice Systemic Therapy in Subjects With Breast Cancer Brain Metastases	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04711824	E1
497	NCT02485990	Study of Tremelimumab Alone or Combined With Olaparib for Patients With Persistent EOC (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485990	E2
498	EUCTR2018-002011-10-DE	Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002011-10	E1
499	EUCTR2018-002011-10-GB	Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002011-10	A3
500	NCT03732820	Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732820	E1
501	NCT01894243	Study to Assess the Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894243	E5
502	NCT01894256	Study to Assess the Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal or Impaired Kidney Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894256	E5
503	NCT01929603	Study to Assess the Effect of Rifampicin (CYP Inducer) on Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01929603	E2
504	NCT00494234	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00494234	E1
505	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00494442	E5
506	NCT00515866	Study to Assess the Safety & Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Gemcitabine in Pancreatic Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515866	E1
507	NCT02588105	Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of AZD0156 at Increasing Doses Alone or in Combination With Other Anti-cancer Treatment in Patients With Advanced Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588105	E2
508	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00516724	E2
509	NCT00516438	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Topotecan	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00516438	E2
510	EUCTR2017-001755-31-DE	Study to Compare a Treatment with Trabectedin and Olaparib to Physician's Choice in Subjects with Previously Treated Solid Tumors Having a Special lack of Cellular Repair Mechanism	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001755-31	E2

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

511	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02684318	E2
512	NCT01513174	Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01513174	E2
513	NCT02810743	Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810743	E1
514	EUCTR2016-002493-13-NL	Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002493-13	E1
515	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535	E5
516	NCT04005690	Targeted PARP or MEK/ERK Inhibition in Patients With Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04005690	E1
517	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620	E1
518	NCT03787680	Targeting Resistant Prostate Cancer With ATR and PARP Inhibition (TRAP Trial)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03787680	E1
519	NCT03878095	Testing Olaparib and AZD6738 in IDH1 and IDH2 Mutant Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878095	E2
520	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04633239	E2
521	NCT04394858	Testing the Addition of an Anticancer Drug, Olaparib, to the Usual Chemotherapy (Temozolomide) for Advanced Neuroendocrine Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04394858	E1
522	NCT04034927	Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034927	E3
523	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04548752	E1
524	NCT04585958	Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585958	E2
525	NCT03842228	Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs Copanlisib, Olaparib, and MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Advanced Solid Tumors With Selected Mutations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03842228	E2

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

526	NCT04197713	Testing the Sequential Combination of the Anti-cancer Drugs Olaparib Followed by Adavosertib (AZD1775) in Patients With Advanced Solid Tumors With Selected Mutations and PARP Resistance, STAR Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04197713	E2
527	NCT03516812	Testosterone and Olaparib in Treating Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516812	E1
528	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	E5
529	EUCTR2015-001605-14-GB	The OPERa study to assess the effectiveness and safety of Olaparib with Paclitaxel, in Western patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001605-14	E1
530	NCT02430311	The Pharmacokinetics and Safety of Olaparib Alone and With Paclitaxel in Chinese Patients With Advanced Solid Tumour.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02430311	E5
531	EUCTR2017-004632-11-ES	This is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, global study to assess the effectiveness and safety of standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance therapy of bevacizumab either alone, or in combination with durvalumab, or in combination with durvalumab and olaparib in patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11	E2
532	EUCTR2017-004632-11-FI	This is a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, global study to assess the effectiveness and safety of standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance therapy of bevacizumab either alone, or in combination with durvalumab, or in combination with durvalumab and olaparib in patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11	A3
533	NCT04166435	TMZ + Olaparib for MGMT Hypermethylated Colorectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04166435	E1
534	NCT02093351	To Assess Safety and Effect of Olaparib on the Pharmacokinetics of Anastrozole, Letrozole & Tamoxifen, and Their Effect on Olaparib, in Patients With Advanced Solid Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093351	E5
535	NCT03330847	To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330847	E1
536	NCT01900028	To Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of Olaparib, and the Effect of Olaparib on QT Interval	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01900028	E5

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

		Following Oral Dosing of a Tablet Formulation to Patients With Advanced Solid Tumours		
537	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476968	E5
538	NCT01921140	To Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Olaparib and the Effect of Olaparib on QT Interval Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Advanced Solid Tumours	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01921140	E2
539	NCT03286842	To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03286842	E1
540	EUCTR2011-000601-49-GB	TOPARP: Trial of Olaparib in Patients with Advanced Castration Resistant Prostate Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000601-49	E1
541	NCT04076579	Trabectedin in Combination With Olaparib in Advanced Unresectable or Metastatic Sarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076579	E1
542	NCT02398058	Trabectedin Plus Olaparib in Metastatic or Advanced Sarcomas (TOMAS)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02398058	E1
543	EUCTR2017-001054-34-DE	Treatment with olaparib in patients with breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	E1
544	EUCTR2017-001054-34-FR	Treatment with olaparib in patients with breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	A3
545	EUCTR2017-001054-34-GB	Treatment with olaparib in patients with breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	A3
546	EUCTR2017-001054-34-HU	Treatment with olaparib in patients with breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001054-34	A3
547	NCT04015739	Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04015739	E2
548	EUCTR2016-000559-28-GB	Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28	E2
549	NCT02769962	Trial of CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin With Olaparib in People With Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769962	E1
550	NCT01296763	Trial of ICM With or Without AZD2281 (Olaparib) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01296763	E1

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

551	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	E2
552	NCT03448718	Trial of Olaparib in Patients With Metastatic Urothelial Cancer Harboring DNA Damage Response Gene Alterations	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03448718	E1
553	NCT03953898	Using the Anticancer Drug Olaparib to Treat Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With an Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03953898	E1
554	NCT03745950	UTOLA: UTerin OLaparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03745950	A1
555	NCT03594396	Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Olaparib and Durvalumab for Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03594396	E1
556	KCT0005242	Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab (MEDI4736) before Standard Neoadjuvant Chemotherapy for Stage II/III Triple Negative or Low ER+ Breast Cancer	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17219	E1
557	EUCTR2018-003056-21-GB	Window-of-opportunity clinical trials platform for evaluation of novel treatment strategies in renal cell cancer.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003056-21	E1
558	NCT03741426	WIRE - Novel Treatments in Renal Cell Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03741426	E1
559	NCT04644289	WoO: Window of Opportunity Trial of Olaparib and Durvalumab in Histologically Proven EOC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644289	E5

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 4-216 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 4-216 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-216: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Platinsensiblen, rezidivierendem Ovarialkarzinom (die auf Platin-basierte Chemotherapien ansprechen) anhand der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung weiterer Messungen des klinischen Nutzens anhand von PROs (EQ-5D-5L, FOSI, Neuropathie-Fragebogen), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI), der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2), der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) sowie anhand des Gesamtüberlebens (OS) - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Niraparib : Placebo).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt für jede Kohorte getrennt und stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Vor Studienbeginn und im Verlauf der Studie gab es mehrere Änderungen des Studienprotokolls, wobei die Änderungen des Amendment 2 vom 3. März 2014 nicht unmittelbar umgesetzt wurden, sondern aufgrund der geringen Zeitspanne zwischen Amendment 2 und Amendment 3 (vom 9. April 2014) mit in das Amendment 3 integriert wurden.</p> <p>3. Mai 2013 – Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 4 wurde um die Definition einer behandelten Erkrankung des zentralen Nervensystems erweitert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 5a1 wurde durch die Definition/Klärung von Platin-Empfindlichkeit und CFI aktualisiert. • Die PROs werden auch nach Therapieabbruch unabhängig vom Status der Krankheitsprogression gesammelt. <p>3. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 11 für immungeschwächte Patientinnen wurde modifiziert, um Patientinnen mit einer Splenektomie zuzulassen, da sie geimpft und nicht immunkompromittiert wurden. • Ausschlusskriterium 5b wurde erweitert durch den Zusatz, dass der CA-125-Spiegel während der letzten Platin-basierten Therapie nicht nur um >90% gesunken, sondern auch für mindestens 7 Tage stabil gewesen sein muss. • Der integrierte BRACAAnalysis[®]-Test wurde als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus bestimmt. <p>11. September 2015 – Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 15 wurde erweitert, um nur Patientinnen, die begleitende Medikamente nehmen, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern, auszuschließen, die diese Medikamente während der Studie nicht absetzen können. <p>Die finale OS-Analyse wurde im Amendment 4 nur bezüglich der Bestimmung der Fallzahl (60% der Todesfälle in der Gesamtpopulation) entfernt.</p> <p>09. März 2016 – Amendment 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der non-gBRCAmut Subgruppen <ul style="list-style-type: none"> ○ HRDpos/sBRCAmut ○ HRDpos/sBRCAwt • Zusätzlich wurde die Hierarchie der durchzuführenden Subgruppen-Analysen definiert und die statistische Power von >95% auf >90% reduziert. • Die sekundären Studienziele TFST und TSST wurden hinzugefügt • Bei der PK-Analyse wurde der Hauptmetabolit von Niraparib (M1) nicht mehr analysiert. • Die geplante Zwischenauswertung wurde nicht durchgeführt, um eine Kollision mit der finalen Auswertung zu vermeiden.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weiblich, 18 Jahre und älter 2. Einverständnis der Patientin, einen Test zu seinem gBCRA-Status durchzuführen. (Der Test muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein, dabei kann die Probe jederzeit vor der Screening-Phase eingereicht werden, wenn der Eindruck besteht, dass die Patientin die anderen Kriterien erfüllt. Um einen frühen Test zu ermöglichen, gibt es eine separate Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) für den gBRCA-Test, die vorab unterschrieben werden kann.) 3. Histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom 4. High-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation 5. Mindestens zwei vorher abgeschlossene (aber nicht zwingend direkt aufeinander folgende) Platin-basierte Therapien (z. B. Carboplatin, Oxaliplatin oder Cisplatin): <ol style="list-style-type: none"> a) Für die vorletzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten: <ul style="list-style-type: none"> - Die Patientin muss eine Platin-sensible Erkrankung nach dieser Therapie aufweisen, d. h., die Patientin sprach auf die Therapie an (komplettes vs. partielles Ansprechen) und hatte eine Krankheitsprogression >6 Monate nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie (6 bis 12 Monate oder >12 Monate) b) Für die letzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten: <ul style="list-style-type: none"> - Die Patientin muss mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben - Die Patientin muss auf die Therapie angesprochen haben (komplettes vs. partielles Ansprechen) - Nach der letzten Behandlung muss die Patientin entweder ein CA-125 im normalen Bereich oder eine CA-125-Senkung über 90% während der letzten Platin-basierten Therapie, welche über mindestens 7 Tage stabil war (d. h. keine Zunahme >15%), gehabt haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<ul style="list-style-type: none"> - Nach der letzten Behandlung durfte die Patientin keine messbare Läsion >2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben c) Die Randomisierung muss innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie stattgefunden haben 6. Einverständnis während der Studie und einmal 8 Wochen nach Therapieabbruch PROs auszufüllen 7. Vorhandensein einer formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorprobe des primären Tumors oder des Rezidivs 8. ECOG-PS von 0 oder 1 9. Adäquate Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> a) absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ b) Blutblättchen $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ Hämoglobin $\geq 9\ \text{g/dl}$ c) Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 60\ \text{ml/Minute}$, unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung d) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ONG oder direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ ONG e) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ONG, außer es gibt Lebermetastasen, dann gilt $\leq 5 \times$ ONG 10. Fähigkeit, Medikamente oral einzunehmen 11. Ausreichende Schwangerschaftsverhütung während der Studienteilnahme bei gebärfähigen Frauen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Aszitesdrainage während der letzten 2 Zyklen der letzten Chemotherapie 2. Palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche >20% des Knochenmarks umfasst 3. Andauernder Toxizitätsgrad >2 der vorhergehenden Antikrebstherapie 4. Symptomatisch unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen (kontrolliert bedeutet hier, dass die Erkrankung des zentralen Nervensystems mindestens einen Monat vor Studieneintritt behandelt worden sein muss (z. B. Bestrahlung oder Chemotherapie) und die Patientin keine neuen oder fortschreitenden Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung des zentralen Nervensystems haben darf und eine gleichbleibende Dosis von Steroiden oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<p>Nicht-Steroiden nehmen muss); eine Untersuchung, um Hirnmetastasen auszuschließen, wird nicht verlangt; Patientinnen mit einer Rückenmarkskompression können in Betracht gezogen werden, wenn diese endgültig behandelt wurde und nachweislich über 28 Tage klinisch stabil ist.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Inhaltsstoffen von Niraparib 6. Eine große Operation innerhalb von 3 Wochen nach Studieneinschluss oder die Patientin hat sich von einer großen Operation noch nicht erholt 7. Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (außer einem behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) 8. Patientinnen mit einem schlechten Risiko auf Grund einer schweren, nicht kontrollierten medizinischen Erkrankung, einer nichtmalignen Systemerkrankung oder eines aktiven, nicht kontrollierten Infekts 9. Vergangene oder aktuelle Anzeichen jedes Zustandes, jede Therapie oder abnormaler Laborwerte, die die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, Auswirkungen auf die Studienteilnahme der Patientin über die komplette Studiendauer hinweg haben könnten oder eine Studienteilnahme deshalb nicht im Interesse der Patientin wäre <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen sollten keine Transfusion (Thrombozyten oder Erythrozyten) innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten haben 10. Schwangere oder stillende Patientinnen oder Patientinnen, die erwarten, im Laufe der Studie schwanger zu werden 11. Immunsupprimierte Patientinnen (Patientinnen mit einer Splenektomie sind erlaubt) 12. Eine bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung (hier Hepatitis B oder C) 13. Eine vorhergehende Behandlung mit einem bekannten Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor 14. Patientinnen mit einer Verlängerung des Baseline QT-Intervalls >470 ms 15. Einnahme von Begleitmedikamenten, die das korrigierte QT-Intervall (QTc) verlängern und während der Studie nicht unterbrochen werden können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> TESARO, Inc. (Sponsor)</p> <p><u>Zentren:</u> 128 Zentren weltweit</p> <p>Länder: 15 beteiligte Länder: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen</p> <p><u>Unabhängige Reviewkomitees:</u></p> <p>Datenmonitoringkomitee: Ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee wurde zur Beurteilung der Sicherheitsdaten eingesetzt, um Empfehlungen bezüglich der Studienführung geben zu können. Das Komitee trat an den folgenden Terminen zu folgenden Themen zusammen:</p> <p>25.07.2013 Einführung 18.03.2014 Review der Daten 30.03.2014 Ad hoc Meeting 25.07.2014 Review der Daten 02.12.2014 Review der Daten 22.07.2015 Review der Daten 23.12.2015 Ad hoc Meeting 07.04.2016 Review der Daten</p> <p>Reviewkomitee: Ein unabhängiges Reviewkomitee wurde von PAREXEL unter der Leitung des Sponsors gegründet, um einen objektiven, unverzerrten, unabhängigen Review sachdienlicher radiologischer und klinischer Daten zur Bestimmung von Wirksamkeits-Endpunkten zu liefern.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform:</u> Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Niraparib-Kapseln) oder Placebo (3 gleich aussehende Kapseln wie bei Niraparib) werden einmal täglich oral in ununterbrochenen 28-Tage-Zyklen eingenommen (doppelblind).</p> <p><u>Dosierung Überblick:</u> Startdosis: 300 mg einmal täglich</p> <p>1. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 200 mg einmal täglich</p> <p>2. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 100 mg einmal täglich</p> <p>Anhaltende behandlungsbedingte SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4 \geq 28 Tage: Absetzen des Studienmedikaments</p> <p><u>Dosierung und Einnahmemodalitäten Details:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<p>Die Patientinnen sollten ihre Dosis immer zur selben Tageszeit nehmen, vorzugsweise am Morgen, und die Kapseln komplett schlucken, ohne zu kauen. Es war erlaubt, Wasser bei der Einnahme zu trinken. Die erste Dosis wurde im jeweiligen Studienzentrum verabreicht. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion konnte zu jedem Zeitpunkt bei jedem Grad der Toxizität, wenn die Patientin sie als unerträglich ansah, umgesetzt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung wurde bei jedem nicht hämatologischen UE NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, das der Prüfer als behandlungsbedingt ansieht, gefordert. Konnte die Toxizität innerhalb von 28 Tagen behoben werden auf den Baselinewert, Grad 1 oder weniger, durfte die Patientin die Studienbehandlung wieder anfangen, jedoch mit einer Dosisreduzierung gemäß dem obigen Überblick, falls eine Prophylaxe als nicht machbar angesehen wurde. Trat das Ereignis nochmal mit demselben Schweregrad oder schlimmer auf, wurde die Behandlung nochmal unterbrochen. Nach Behebung des Ereignisses war eine weitere Dosisreduzierung erforderlich. Pro Patientin waren nicht mehr als 2 Dosisreduzierungen erlaubt. Konnte eine Behandlungsunterbrechung die Toxizität nicht komplett beheben oder zum NCI-CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb der maximal 28 Tage Unterbrechung führen und/oder die Patientin hatte bereits die maximal erlaubten 2 Dosisreduzierungen (auf die minimale Dosis von 100 mg pro Tag), wurde die Patientin angewiesen, die Studienbehandlung dauerhaft zu beenden.</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Die Patientinnen erhielten ihre zugeteilte Behandlung bis Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um Folgetherapien und dessen Ergebnisse, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen.</p>
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS1) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Chemotherapie-freies Intervall (CFI) • Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis zur CA-125-Krankheitsprogression • Gesamtüberleben (OS) • European Quality of Life-Five Dimensions-Five Level (EQ-5D-5L) • Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI) • Neuropathie-Fragebogen • Unerwünschte Ereignisse (UE) <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Screening fand innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis statt. Während des ersten Zyklus gab es wöchentliche Untersuchungen. Die Untersuchungen fanden in jedem Zyklus (alle 4 Wochen ± 3 Tage) statt. Die Zyklen wurden nicht aufgrund von Behandlungsunterbrechungen verzögert. Nach Behandlungsabbruch wurde eine Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Behandlungsdosis durchgeführt und 8 Wochen (± 2 Wochen) nach Behandlungsende gab es eine letzte PRO-Messung. Alle Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um folgende Antikrebstherapien, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen.</p> <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u></p> <p>Wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutrif, lag eine Krankheitsprogression vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Tumorbeurteilung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zeigt gemäß den RECIST-Kriterien v.1.1 eindeutig eine Krankheitsprogression. 2. Zusätzliche diagnostische Tests (z. B. histologisch/zytologisch, Ultraschall, Endoskopie, Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) identifizieren neue Läsionen oder bestimmen, dass bestehende Läsionen eindeutig für die Einstufung als Krankheitsprogression UND als eine CA-125-Krankheitsprogression gemäß GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)-Kriterien in Frage kommen. 3. Eindeutige klinische Anzeichen und Symptome einer Krankheitsprogression unabhängig von nicht malignen oder iatrogenen Ursachen (a: hartnäckige krebsbedingte Schmerzen; b: maligner Darmverschluss/verschlimmerte Funktionsstörung; oder c: eindeutige symptomatische Verschlechterung von Aszites oder Pleuraerguss) UND CA-

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<p>125-Krankheitsprogression gemäß GCIG-Kriterien (nur in Verbindung mit 3a, 3b oder 3c).</p> <p>Das Datum der Krankheitsprogression wurde durch die Verwendung von Informationen des zentral verblindeten radiologischen Reviews, des zentral verblindeten klinischen Reviews und in manchen Fällen, wenn Uneinigkeit zwischen diesen beiden bestand, auch Betrachtung des Urteils des Prüfarztes, bestimmt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>03. Mai 2013 – Amendment 1: Erweiterung der Definition von Krankheitsprogression (neben RECIST-Kriterien v1.1 jetzt auch klinische Kriterien), um sicherzustellen, dass eine progressive Erkrankung objektiv und mit Sicherheit bestimmt werden kann.</p> <p>03. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3): Die sekundären Ziele wurden geklärt, um die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der Bewertung der Krankheitsprogression auf die nächste Antikrebstherapie unmittelbar nach der Studienbehandlung oder Tod durch irgendeine Ursache (bezeichnet als PFS2) zu erklären.</p> <p>09. März 2016 – Amendment 6: TFST und TSST wurden zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die gBRCAmut- und non-gBRCAmut-Kohorten wurden als zwei unabhängige Kohorten betrachtet, jeweils mit einem einseitigen $\alpha = 0,025$. Jede Kohorte wurde separat randomisiert und die Analysen des primären Endpunktes PFS1 fanden getrennt statt. Die Größe der Kohorten wurde bezüglich PFS1 so gewählt, dass das Vorliegen einer ausreichenden Menge an Daten zur Betrachtung von Safety-Daten und OS sichergestellt ist. Die Stichprobengröße der gBRCAmut-Kohorte wurde unter der Annahme, dass Niraparib eine Verbesserung des medianen PFS1 von 4,8 auf 9,6 Monate (dies entspricht einem HR von 0,50 von Niraparib gegenüber Placebo) bringen wird. Die Power wurde auf 90% festgelegt. Die resultierende Stichprobengröße für diesen Test betrug ca. 98 PFS1-Ereignisse in der gBRCAmut-Kohorte, um eine Power von 90% ausgehend von einer 2:1 Randomisierung (einseitiger Test $\alpha=0,025$) einzuhalten. Die PFS1-Stichprobengröße für die HRD positive Gruppe basierte auf denselben Annahmen wie bei der gBRCAmut-Kohorte. Unter der Annahme, dass etwa 40% der non-gBRCAmut-Kohorte als HRD</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		positiv klassifiziert wird, wurde geplant, zusätzlich 130 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte einzuschließen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Events in der HRD positiven Gruppe erzielt wird. Somit wurden insgesamt 310 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen wurden per IWRS (Interactive Web Response System) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach der Screening-Phase wurden geeignete Patientinnen innerhalb der jeweiligen Kohorte basierend auf dem gBRCA-Test im Verhältnis 2:1 Niraparib oder Placebo zugeordnet. Die Randomisierung fand innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis statt. Die Randomisierung wurde in jeder Kohorte stratifiziert nach folgenden Faktoren durchgeführt: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen). Patientinnen, die dem Placebo-Arm zugeteilt wurden, war es nicht erlaubt, in den Niraparib-Arm zu wechseln.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patientinnen wurden zentral mittels IWRS randomisiert. Dabei gab es für jede Kohorte eine separate Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wenn die Patientin den Voraussetzungen für die Studienteilnahme entsprach, wurde ihr eine Zuweisungsnummer zugeteilt und sie wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Patientinnen wurden mittels IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie: a) die Patientinnen waren verblindet b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet</p> <p>Sowohl die Patientinnen als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.</p> <p>Eine Entblindung wurde gemäß Protokoll nur im Notfall oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorgenommen, wenn es notwendig war, die Studienbehandlung zu kennen, um eine geeignete Therapie einzuleiten. Ein Arzt musste 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche bereit sein, um im Notfall bei einer Entblindung zu assistieren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung wurde mittels gleich aussehendem Placebo, identischer Verpackung und Etikettierung sowie einheitlicher Verabreichungsform und -anweisung aufrechterhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte basieren auf Time-to-Event-Analysen und wurden mit Hilfe eines stratifizierten log-Rank-Tests analysiert. Das HR mit zweiseitigem 95%-KI wurde mittels stratifizierter Cox(-Proportional-Hazard)-Regression berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven, mediane Ereigniszeiten, Anzahl der Ereignisse, zensierte Beobachtungen sowie zweiseitige Konfidenzintervalle (basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode) durchgeführt und berechnet. Die Überlebensfunktion mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurde im Abstand von 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten beurteilt.</p> <p>Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025 zur Kontrolle des Fehlers 1. Art (family-wise-error rate) durchgeführt. Ein hierarchisches Vorgehen wurde beim Testen in der non-gBRCAmut-Kohorte gewählt. Zuerst wurde in der Gruppe der non-gBRCAmut und HRD positiven Patientinnen ein einseitiger stratifizierter log-Rank-Test mit $\alpha = 0,025$ durchgeführt, um auf einen signifikanten Behandlungsunterschied bei PFS1 zu testen. War dieser Test statistisch signifikant, wurde die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte durch dieselbe Testmethode (einseitiger Test mit Alpha-Niveau 0,025) beurteilt.</p> <p>Mehrere Sensitivitätsanalysen (zusammen mit Forest Plots zur grafischen Darstellung der Ergebnisse) wurden für PFS1 unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unstratifizierte Analyse Betrachtung der PFS1-Beurteilung des Prüfarztes mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<p>stratifiziertem log-Rank-Test und zugehöriger Cox-Regression</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRC (unabhängiges Reviewkomitee)-Analyse, die nur Krankheitsprogressionen aufgrund von radiologischen Messungen (RECIST Version 1.1) verwendet • IRC-Analyse bezüglich Zensierungen aufgrund von Folgetherapien, Abbruch aus jeglichen Gründen oder fehlender Tumormessungen. Für diese Analyse wurde das Datum der Krankheitsprogression durch das Datum des Beginns der Folgetherapie, des Abbruchs oder der letzten nicht-fehlenden Tumormessung imputiert. • Verwendung des Datums der planmäßigen Messung, um Krankheitsprogression zu zeigen, falls die tatsächliche Messung nach dem geplanten Datum stattfand und eine Krankheitsprogression aufzeigte: Dies wurde nur für Krankheitsprogressionen, aber nicht für zensierte Beobachtungen durchgeführt, d. h., falls die letzte verfügbare Beobachtung nach dem geplanten Zeitpunkt lag und anzeigte, dass keine Krankheitsprogression eingetreten ist, dann wurde diese Beobachtung in der Sensitivitätsanalyse verwendet. <p>Bei den Endpunkten FOSI, EQ-5D-5L und Neuropathie-Fragebogen wurden für stetige Variablen die Veränderungen bezüglich Baseline in den Gesamtscores deskriptiv nach Behandlung für alle Subgruppen analysiert. Für fehlende Gesamtscores wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte durch den am schlechtesten möglichen Wert ersetzt wurden. Patientinnen ohne Baseline-Werte wurden nicht in die Analyse der PROs eingeschlossen. Für jeden Behandlungsarm und für jeden Messzeitpunkt wurde eine Übersichtstabelle mit der Anzahl und den relativen Häufigkeiten der Patientinnen, die die Fragebögen ausgefüllt haben, sowie den Gründen für ein Nicht-Ausfüllen erstellt. Ein Fragebogen gilt als ausgefüllt, wenn mindestens ein Item durch die Patientin beantwortet wurde. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der fehlenden Daten der PRO-Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Unterschiede in den Anteilen an Dropouts (definiert als Rücktritt der Patientin aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod) zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand exaktem Fisher-Test getestet. Es wurde ein longitudinales Wachstumskurvenmodell (adjustiert auf feste und</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<p>zufällige Kovariaten) für den Endpunkt FOSI durchgeführt. Die einzelnen Items des Neuropathie-Fragebogen wurden anhand eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand MedDRA Version 18.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. In Tabellen nach Schweregrad der Toxizität ging je Patientin nur das schwerste unerwünschte Ereignis innerhalb einer MedDRA SOC oder eines MedDRA PT ein. Der Grad der Toxizität eines unerwünschten Ereignisses wurde durch den Prüfarzt anhand NCI-CTCAE Version 4.02 bewertet.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden für Alter (<65 vs. ≥65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), Anzahl vorhergehender Platin-basierter Therapien (2 vs. >2), Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate) und Subtyp des Krebses (serös epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom) durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Analysen bezüglich PFS1 und OS wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: Alter (<65 vs. ≥65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), geografische Region (US/Kanada vs. Rest der Welt), Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis <12 Monate vs. ≥12 Monate), kombinierte Behandlung mit Bevacizumab während der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein), Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen), Anzahl früherer Platin-basierter Therapien (2 vs. >2) und Anzahl früherer Chemotherapien (2 vs. >2).</p> <p>Für jede Gruppe wurde ein Cox-Modell unter der Annahme proportionaler Hazards geschätzt und Tabellen mit den Hazard Ratios und den 95% Konfidenzintervallen innerhalb jeder Subkategorie erstellt. Statistische Tests zu Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe wurden durch Hinzufügen des Interaktionsterms in das primäre Analysemodell in Form einer Cox-Regression durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde dabei auf 10% ($p < 0,10$) festgelegt. Kaplan-Meier-Kurven und explorative deskriptive Analysen von PFS1, OS und allen anderen sekundären Endpunkten (Wirksamkeit) wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob es Unterschiede im Ansprechen auf Niraparib bezüglich der verschiedenen Mutationsuntergruppen der non-gBRCAmut-Kohorte gibt. Speziell wurden die Untergruppen der HRD positiven Patientinnen mit somatischer</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		BRCA-Mutation oder dem BRCA-Wildtyp betrachtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kohorte: gBRCAmut</u> <ol style="list-style-type: none"> a) + c) Randomisierte Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> - Niraparib: 138 - Placebo: 65 b) Behandelte Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> - Niraparib: 136 - Placebo: 65 2. <u>Kohorte: non-gBRCAmut</u> <ol style="list-style-type: none"> a) + c) Randomisierte Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> - Niraparib: 234 - Placebo: 116 b) Behandelte Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> - Niraparib: 231 - Placebo: 114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Therapieabbruch aufgrund:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kohorte: gBRCAmut:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 17 - Krankheitsprogression: 63 - Wunsch der Patientin: 8 - Andere Gründe: 1 • Placebo: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 1 - Krankheitsprogression: 49 - Behandlungsassoziertes Risiko: 2 - Wunsch der Patientin: 8 - Andere Gründe: 1 2. <u>Kohorte: non-gBRCAmut:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 33 - Krankheitsprogression: 129 - Behandlungsassoziertes Risiko: 2 - Schwere Missachtung der Studienanforderungen: 2 - Wunsch der Patientin: 11 - Andere Gründe: 8 • Placebo:

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation PR-30-5011-C (NOVA)
		<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 2 - Krankheitsprogression: 98 - Wunsch der Patientin: 1 - Andere Gründe: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneinschluss der ersten Patientin: 26. August 2013 Studieneinschluss der letzten Patientin: 02. Juli 2015 Primärer Datenschnitt: 30. Mai 2016 Finaler OS-Datenschnitt: 01. Oktober 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

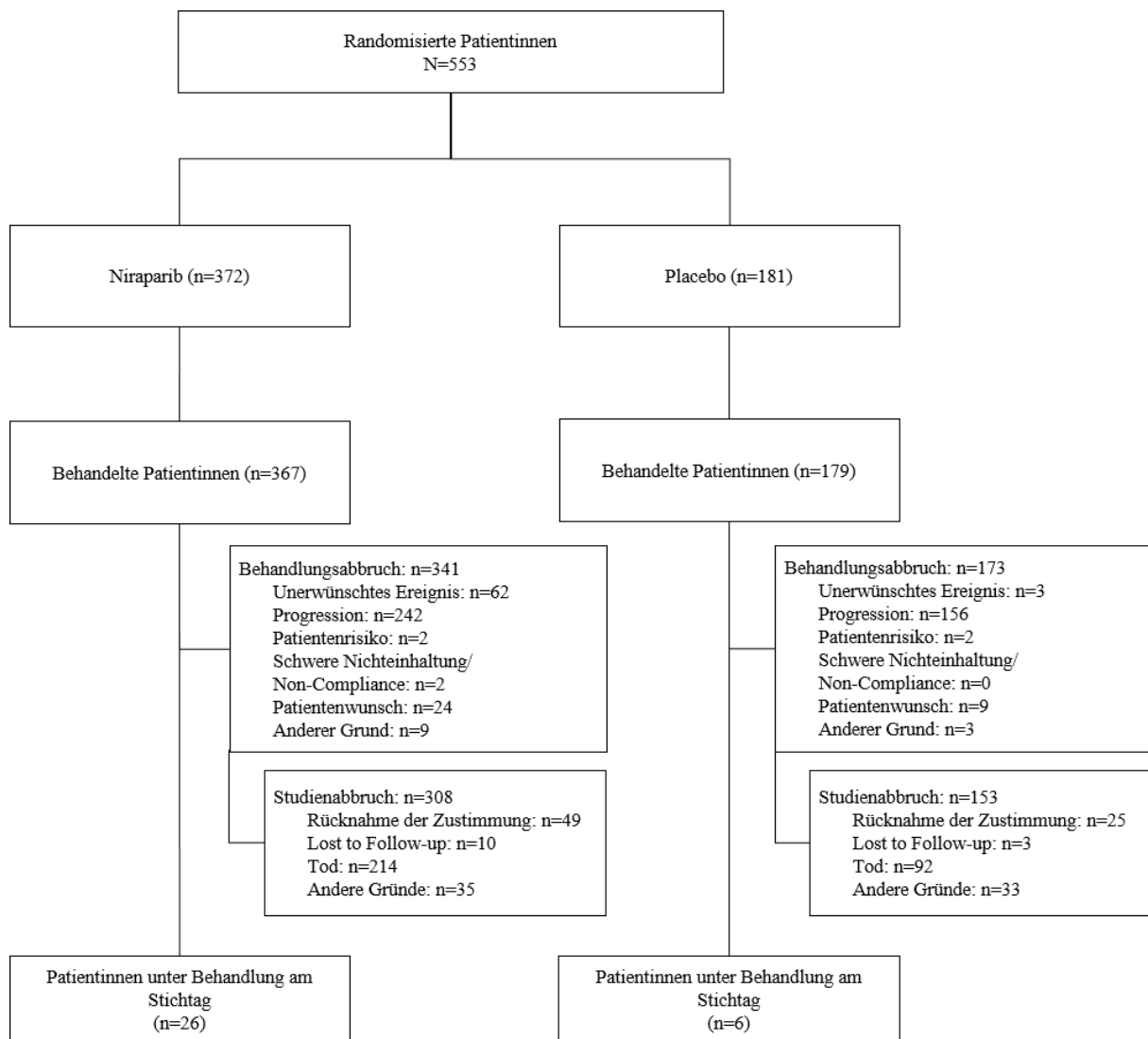


Abbildung 4-81: Flow-Chart der Studie PR-30-5011-C (NOVA) (Datenschnitt: 1. Oktober 2020)

Tabelle 4-217: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit Platin-sensitivem serösem Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><u>Änderungen der Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 3: Histologisch gesicherte Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesicherten serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente. <p>Es wurde klargestellt, dass eine histologisch gesicherte Diagnose für die Studienteilnahme vorliegen muss.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 4: <ul style="list-style-type: none"> a) Patientinnen müssen vor Studieneinschluss mindestens 2 Platin-haltige Chemotherapien erhalten haben, und sie müssen als Platin-sensitiv eingestuft worden sein; d. h. sie müssen nach Abschluss der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie länger als 6 Monate rezidivfrei gewesen sein b) Die zuletzt vor Studieneinschluss gegebene Chemotherapie muss Platin-haltig gewesen sein. Die Patientinnen müssen auf die zuletzt gegebene Chemotherapie angesprochen haben (partiell oder vollständiges Ansprechen) Beginn der Studienbehandlung (Randomisierung) innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie Gabe von mindestens 4 Behandlungszyklen während der zuletzt gegebenen Chemotherapie. <p>Es wurde klargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dass bei Studieneinschluss ein Tumoransprechen bestehen sollte - dass Patientinnen mit einer schlechten Prognose, die <4 Chemotherapiezyklen erhalten haben, nicht teilnehmen dürfen - dass das Zeitfenster für die Randomisierung von 6 auf 8 Wochen nach der letzten Gabe der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie verlängert wurde - dass die vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapien nicht unmittelbar aufeinander folgen mussten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 6: Cancer-Antigen 125 (CA-125) Werte vor Studienbehandlung mussten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereichs war, musste der Tumormarker nach 7 Tagen oder später erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert $\geq 15\%$ höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet <p>Die ursprüngliche Restriktion Patientinnen mit einem Anstieg des CA-125 von $<10\%$ zwischen zwei Bestimmungen vor Studienbehandlung auszuschließen, wurde von den Prüfarzten als nicht adäquat angesehen. Ziel des Einschlusskriteriums war die Rekrutierung von Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung auszuschließen. Mit der Anpassung des Einschlusskriteriums wurden die aufgeführten Aspekte berücksichtigt, und die Anzahl der auszuschließenden Patientinnen sollte minimiert werden. Um Patientinnen weniger zu belasten wurde auf eine erneute Bestimmung des CA-125 verzichtet, wenn der erste Wert im Normwertbereich war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 10: Nachweis für kein Vorliegen einer Schwangerschaft durch einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter; oder Nachweis eines postmenopausalen Status durch: <ul style="list-style-type: none"> - natürliche Menopause mit letzter Menses >1 Jahr zurückliegend - Radiatio-induzierte Oophorektomie mit letzter Menses >1 Jahr zurückliegend - Chemo-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach letzter Menses - Follikel stimulierendes Hormon, Lutein stimulierendes Hormon und Östradiol im Plasma im postmenopausalen Bereich (entsprechend den lokalen Normwerten) - chirurgische Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) <p>Es wurde klargestellt, dass ein Schwangerschaftstest im Screening innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn (anstatt von 7 Tagen) durchgeführt werden konnte.</p> <p><u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 1: Patientinnen mit low-grade Ovarialkarzinom Grade G1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>Klarstellung, dass low-grade (Grade G1) seröse Ovarialkarzinome ausgeschlossen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 4: Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ (DCIS), Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren <p>Dieses Ausschlusskriterium wurde angepasst und präzisiert, nachdem Prüferärzte zurückgemeldet haben, dass Patientinnen mit einem DCIS oder Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 nicht von der Studie ausgeschlossen wurden, da diese Erkrankungen der Studienteilnehmerinnen aus Sicht der Prüferärzte die Studienergebnisse nicht beeinträchtigen/verzerren werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 7: Größere Operation innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen <p>Anpassung des Kriteriums zur Verkürzung des Zeitraums zwischen einer vorherigen Operation und der Studienbehandlung von 4 auf 2 Wochen, um einen unangemessenen Ausschluss von Patientinnen zu vermeiden.</p> <p><u>Änderung von Restriktionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Hormonersatztherapie (HRT) während der Studienbehandlung erlaubt war.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	326 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 265 randomisierte Patientinnen in der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen. 2. Alter ≥ 18 Jahre. 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesichertem serösem Tumortyp oder einer serösen Komponente (einschließlich eines primären Peritoneal- und Tubenkarzinoms); einschließlich Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und makroskopischen Peritonealmetastasen, außerhalb der Pelvis oder mit Fernmetastasen. Patientinnen mit Rückenmarkskompression können an der Studie teilnehmen, wenn sie therapiert werden/wurden und ein Nachweis für eine klinisch stabile Erkrankung für mindestens 28 Tage vorliegt. 4. Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien (z. B. Carboplatin oder Cisplatin) erhalten und abgeschlossen haben. <ol style="list-style-type: none"> a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein (d. h. Auftreten eines erneuten Rezidivs nach >6 Monaten oder später nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie) b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie erhalten haben. Die Patientinnen müssen auf die Chemotherapie stabil und objektiv angesprochen haben (PR oder CR) und Erhaltung des Ansprechens für einen Studieneintritt. Bestätigung des Tumoransprechens entsprechend RECIST (die Untersuchung des Tumorstatus musste nicht nach ≥ 4 Wochen erneut bestätigt werden) und/oder entsprechend CA-125 GCIIG Response (im Vergleich zur letzten Bestimmung vor Studientherapie mindestens 50% Reduktion des CA-125-Tumormarkers und Bestätigung nach 28 Tagen). Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie. Chemotherapie musste mindestens 4 Behandlungszyklen umfassen. <p>Hinweis: Die zwei Platin-haltigen Therapien mussten nicht unmittelbar aufeinander folgen. Wenn z. B. Patientinnen Topotecan zwischen der vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben, so konnten sie trotzdem eingeschlossen werden, sofern sie die obigen Kriterien erfüllten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>5. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn eine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss nicht vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich.</p> <p>6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert $\geq 15\%$ höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet <p>7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/l$ - Leukozyten (WBC) $> 3 \times 10^9/l$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ - Totaler Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ institutionellen ULN; bei Lebermetastasen $\leq 5 \times$ ULN - Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN. <p>8. ECOG-PS ≤ 2 (siehe Anhang F des Studienprotokolls)</p> <p>9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen</p> <p>10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert durch Zutreffen eines Kriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natürliche Menopause mit letzter Menstruation > 1 Jahr zurückliegend; - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation > 1 Jahr zurückliegend; - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall > 1 Jahr nach letzter Menses; - Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) im Serum, sowie Plasma- Östradiol im postmenopausalen Bereich (entsprechend der lokalen Normwerte); - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie). <p>11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen.</p> <p>Für Teilnahme an dem genetischen Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen:</p> <p style="padding-left: 40px;">Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil</p> <p>Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Low-grade Ovariakarzinom (Grad G1) 2. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss 3. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib 4. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, DCIS, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren 5. Jegliche Chemotherapie, Radiotherapie (außer aus palliativen Gründen) mit der letzten Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss (oder ein längerer Zeitraum in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen). Patientinnen konnten die Einnahme von Kortikosteroiden fortsetzen, vorausgesetzt die Behandlung hatte mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss begonnen und die Dosis war während der Studie stabil 6. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine CT/MRT zur Bestätigung, dass keine Hirnmetastasen vorliegen, war nicht erforderlich 7. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen 8. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitslichen Störung, einer nicht-malignen Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, instabile Rückenmarkskompressionen, Vena-cava-superior-Syndrom oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>9. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen (z. B. partieller Darmverschluss oder Malabsorption)</p> <p>10. Behandlung mit potenten Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4) (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls für Auswaschzeiten)</p> <p>11. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>12. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. serologisch positiv für HIV</p> <p>13. Bekannte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C)</p> <p>14. Bestehende Toxizitäten (CTCAE-Grad 2 oder höher) verursacht durch vorherige Krebstherapien (ausgenommen Haarausfall)</p> <p>15. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (dies gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch Personal am Studienzentrum)</p> <p>16. Vorherige Randomisierung zur Studientherapie in der vorliegenden Studie</p> <p>17. Behandlung mit einem Prüfpräparat während der letzten 28 Tage (oder eines längeren Zeitraums abhängig von den definierten Eigenschaften der verwendeten Substanzen)</p> <p>18. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit auf Olaparib oder eines sonstigen Bestandteils des Produktes</p> <p>19. Patientinnen mit Anfällen oder die mit Antiepileptika für Krampfanfälle behandelt werden (die Einnahme von Antiepileptika zur Schmerzkontrolle bei Patientinnen ohne Anfallsleiden war erlaubt, außer die Medikamente wurden durch die Induktion von CYP3A4 ausgeschlossen - Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls).</p> <p>20. Nur zutreffend für die optionale pharmakogenetische Blutprobe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige allogene Knochenmarktransplantation; - Bluttransfusion in den letzten 120 Tagen vor Studienbeginn. <p><u>Restriktionen:</u></p> <p>1. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner, die sexuell aktiv sind, mussten der Verwendung von zwei sehr effektiven Empfängnisverhütungsmethoden während ihrer Teilnahme an der Studie und für weitere 3 Monate</p>

		<p>nach der letzten Dosis der Studienmedikation zuzustimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kondom mit Spermizid; <p>und eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Orale Kontrazeptiva oder hormonelle Therapie (z. B. Hormon-Implantate); - Platzierung von einem intrauterinen Kontrazeptivum. <p>Akzeptable nicht-hormonelle Verhütungsmethoden umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexuelle Enthaltensamkeit, Abstinenz für die gesamte Dauer der Studie und der Washout-Phase; - Vasektomierte Sexualpartner und Kondom; - Post-vasektomierte Partner mit einer bestätigten Azoospermie; - Eileiterverschluss und Kondom mit Spermizid; - Intrauterinpessar (Kupfer-basierte Spirale) sowie Kondom und Spermizid. <p>Akzeptable hormonelle Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etonogestrel-Implantat (z. B. Implanon, Norplan) und Kondom mit Spermizid; - Normal und niedrig dosierte Pillen zur oralen Einnahme und Kondom mit Spermizid; - Norelgestromin/Ethinylestradiol (EE) transdermales System und Kondom mit Spermizid; - Intravaginale Hilfsmittel und Kondom mit Spermizid (z. B. EE und Etonogestrel); - Cerazette (Desogestrel) und Kondom mit Spermizid. <ol style="list-style-type: none"> 2. Keine andere Chemotherapie Hormontherapie (Hormonersatztherapie war jedoch möglich) oder andere neuartige Mittel waren während des Studienverlaufs erlaubt; (Patientinnen konnten mit einer stabilen Dosis von Kortikosteroiden behandelt werden, wenn diese mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn begonnen wurde [siehe Ausschlusskriterien]). Eine palliative Strahlentherapie war erlaubt für kleine Bereiche mit schmerzhaften Metastasen, die nicht durch lokale oder systemische Analgetika behandelt werden konnten, vorausgesetzt, es gab keine Hinweise für eine Krankheitsprogression. 3. Eine prophylaktische Gabe von Cytokin (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) durfte nicht im ersten Studientherapie-Behandlungszyklus erfolgen. 4. Bei herkömmlichen Chemotherapeutika wurde ein erhöhtes Risiko einer Infektion durch die Verabreichung von lebenden Virus- und Bakterienimpfstoffen beobachtet. Effekte mit Olaparib sind unbekannt, und daher sollten diese an
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>Patientinnen während der Studie nicht verabreicht werden.</p> <p>5. In-vitro-Daten zeigten, dass das Hauptenzym CYP3A4 für die Bildung der 3 Hauptmetaboliten von Olaparib verantwortlich ist. Obwohl die Beteiligung der metabolischen Ausscheidung an der Gesamtarzneimittelausscheidung beim Menschen derzeit unbekannt ist, sollten zur Sicherstellung der Patientensicherheit alle Patientinnen angewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, pflanzlichen Präparaten und oder Aufnahme von Lebensmitteln mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität oder Substraten (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls) in der Zeit ab dem Screening bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden.</p> <p>6. Das Trinken von Grapefruitsaft und Essen von Sternfrüchten (<i>Averrhoa carambola</i>) sollte während der Einnahme der Studienmedikation unterlassen werden.</p> <p>7. Das Spenden von Blut ist für die gesamte Studiendauer und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht erlaubt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit 82 Untersuchungszentren in 16 Ländern in Europa, Israel, Russland, Nordamerika und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie:</u> 400 mg Olaparib zweimal täglich (BID) zur oralen Einnahme</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich zur oralen Einnahme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.0) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrate gemäß RECIST-Kriterien (ORR) • Ansprechen gemäß CA-125 (GCIG- Kriterien) • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST-Kriterien • Bestes Gesamtansprechen • Tumorkontrolle • Dauer des objektiven Ansprechens • Veränderung der Tumorgroße • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 oder RECIST-Kriterien) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens) • Biomarker-Analysen • Sicherheit und Verträglichkeit mittels UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde auf Basis von zwei ko-primären Analysepopulationen geplant: Die erste Gruppe umfasst alle Patientinnen, die zweite Gruppe ist eine Teilmenge von Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD)-Tumor. Allerdings kann der HRD-Status nicht gezeigt werden, da ggf. kein Diagnostiktest für eine HRD verfügbar ist. Die Wirksamkeitsanalyse der HRD-Subpopulation bildet somit ein sondiertes Ziel der Studie. Diese wird fortgeführt, sobald ein geeigneter Test gefunden wurde. Wirksamkeitsanalysen der HRD-Subpopulation werden dann im Studienbericht separat berichtet. Die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise gilt für die HRD-Subpopulation, um ein klares Verständnis für die ursprüngliche Fallzahlberechnung zu liefern.</p> <p>Die Patientinnen wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in Olaparib und Placebo randomisiert.</p> <p>Die Primäranalyse sollte nach dem Eintreten von 137 PFS Ereignissen in der Gesamtpopulation erfolgen. Bei einem HR von 0,75 (entsprechend einer Steigerung von 33% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 12) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich eine Power von ca. 80%, um eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>Überlegenheit von Olaparib zeigen zu können (z. B. $p < 0,2$ [1-seitig]).</p> <p>Die zweite ko-primäre Analyse, welche auf der HRD-Subpopulation basiert, wurde zeitgleich zur Primäranalyse durchgeführt. Bei einem HR gleich 0,62 (entsprechend einer Steigerung von 61% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 14) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich, bei einer erwarteten Anzahl von 50 Ereignissen, eine Power von ca. 80%, um einen Unterschied zugunsten von Olaparib in der HRD-Subpopulation zeigen zu können ($p < 0,2$ [1-seitig]). Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, muss das beobachtete HR $< 0,79$ sein.</p> <p>Die Berechnung für die Gesamtpopulation nimmt ein HR von 0,9 in der Nicht-HRD-Subpopulation an.</p> <p>Für den Endpunkt PFS wurde in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib bei $p < 0,025$ (1-seitig) beobachtet. Dieses Signifikanzniveau entspricht einem beobachteten HR von 0,715.</p> <p>Eine Interimanalyse für OS wird durchgeführt, wenn ca. 100 Todesfälle eingetreten sind, während die finale Analyse des OS die gleiche Fälligkeit wie die Analyse des PFS hat. In der Interimanalyse wird statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib in der Gesamtpopulation für den Endpunkt OS bei $p < 0,0005$ (1-seitig) festgelegt. Damit wird in der finalen Analyse ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig) kontrolliert.</p> <p>Es war beabsichtigt, 250 Patientinnen (125 Patientinnen im Olaparib-Arm und 125 Patientinnen im Placebo-Arm) zu randomisieren. Unter Annahme einer HRD- Prävalenz von 50% und einer Fluktuation von 25%, werden 94 Patientinnen in die HRD- Subpopulation eingeschlossen.</p> <p>Wenn die Rekrutierung der Patientinnen gemäß einer nicht-linearen kumulierten Rekrutierungsfunktion von $(t/15)^2$ 15 Monate andauert, und der PFS-Median im Placebo- Arm 9 Monaten entspricht, werden 137 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation (50 Ereignisse in der HRD-Subpopulation) in 23 Monaten, nachdem die erste Patientin die Studie begonnen hatte, vorausgesagt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ursprünglich wurde eine einfache Zwischenauswertung für den Endpunkt PFS beim Eintreten von annähernd 80 PFS Ereignissen durch IDMC geplant.</p> <p>Ziel dieser Zwischenauswertung war genügend Wirksamkeit für eine Phase-III-Studie in der Gesamtpopulation nach den IDMC-Kriterien feststellen zu können.</p> <p>Es wurde nicht beabsichtigt, die Studie frühzeitig zu beenden aufgrund der guten Ergebnisse in der Zwischenauswertung. Doch aufgrund der jüngsten Informationen von AstraZeneca im Februar 2010 wurde festgestellt, dass eine Zwischenauswertung bzgl. einer Phase-III-Studie nicht nötig ist, und so wurden die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		<p>Prüfärzte und die Ethikkommission über die nicht durchgeführte Zwischenauswertung informiert.</p> <p>Da nur eine Analyse des PFS durchgeführt wurde, war eine Anpassung des Fehlers 1. Art nicht erforderlich.</p> <p>Eine Betrachtung machte eine zweimalige Analyse des Endpunkts OS nötig, um eine ausreichende Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS zu haben. In diesem Fall hatte der Gesamtfehler 1. Art der Analyse zum OS, unter Berücksichtigung der Korrelation zwischen diesen Analysen, ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig).</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS gab es nicht genügend Ereignisse, um eine formelle statistische Analyse zum OS durchführen zu können. Eine Analyse des Endpunkts OS wird zu einem späteren Zeitpunkt mit aussagkräftigeren Daten durchgeführt. Diese Analyse wird im Studienbericht nachträglich berichtet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung für die Gesamtstudie mit den folgenden Stratifizierungsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platinhaltigen Chemotherapie (6 – 12 Monate vs. >12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRandom (AZ Globales Randomisierungssystem) bei AstraZeneca.</p> <p>Einstellen der Randomisierungsliste in das zentrale Randomisierungssystem IVRS.</p> <p>Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfer/Ärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Full Analysis Set (FAS) Population:</u> Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • <u>Safety Set:</u> Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: zentrale und unabhängige Beurteilung der Tumorprogression; stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • ORR: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Bestes Gesamtansprechen: deskriptive Analysen • Tumorkontrolle: deskriptive Analysen • Dauer des objektiven Ansprechens: deskriptive Analysen und Kaplan-Meier-Schätzung • Veränderung der Tumorgöße: deskriptive Analysen, ANCOVA (Kovarianzanalyse) • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 [GCIG-Kriterien] oder RECIST-Kriterien): stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
		adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit: deskriptive Analysen • Biomarker-Analysen: explorative Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • BRCA-positiv • BRCA-Status bekannt (positiv oder negativ) • BRCA-Status unbekannt • Altersgruppen (<50; 50 ≤ Jahre <65; ≥65 Jahre) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 < Monate ≤ 12 vs. >12 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die zwei Flow-Charts stellen den Status vom 31.01.2014 für alle Studienpatientinnen und für Patientinnen mit BRCA-Mutation dar
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) 136 Patientinnen b) 136 Patientinnen c) 136 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) 129 Patientinnen b) 128 Patientinnen c) 129 Patientinnen Für Patientinnen mit pathogener BRCA- Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) 74 Patientinnen b) 74 Patientinnen c) 74 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) 62 Patientinnen b) 62 Patientinnen c) 62 Patientinnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation für Studie 19
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Für Gesamtstudie</p> <p><u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 86 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 7 Patientinnen</p> <p><u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 94 Patientinnen Lost to follow-up: 5 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 4 Patientinnen</p> <p>Für Patientinnen mit pathogener BRCA- Mutation</p> <p><u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 42 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Freiwilliger Abbruch: 5 Patientinnen</p> <p><u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 41 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 2 Patientinnen</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 28.08.2008 (erste Patientin eingeschlossen; letzte Patientin eingeschlossen: 09.02.2010);</p> <p>Interimanalyse zum progressionsfreien Überleben mit Datenschnitt: 30.06.2010</p> <p>Interimanalyse zum OS mit Datenschnitt: 26.11.2012;</p> <p>Datum des Studienberichts (Edition Nr. 3): 31.07.2013</p> <p>Datum der zusätzlichen Auswertung der Daten zur Sicherheit (4-Month Safety Update vom 16.05.2014)</p> <p>Datum des Studienberichts Addendum 3: 08.09.2016 (Datenschnitt 09.05.2016)</p> <p>Ende der Studie: 09.05.2016</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde, wie geplant, beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

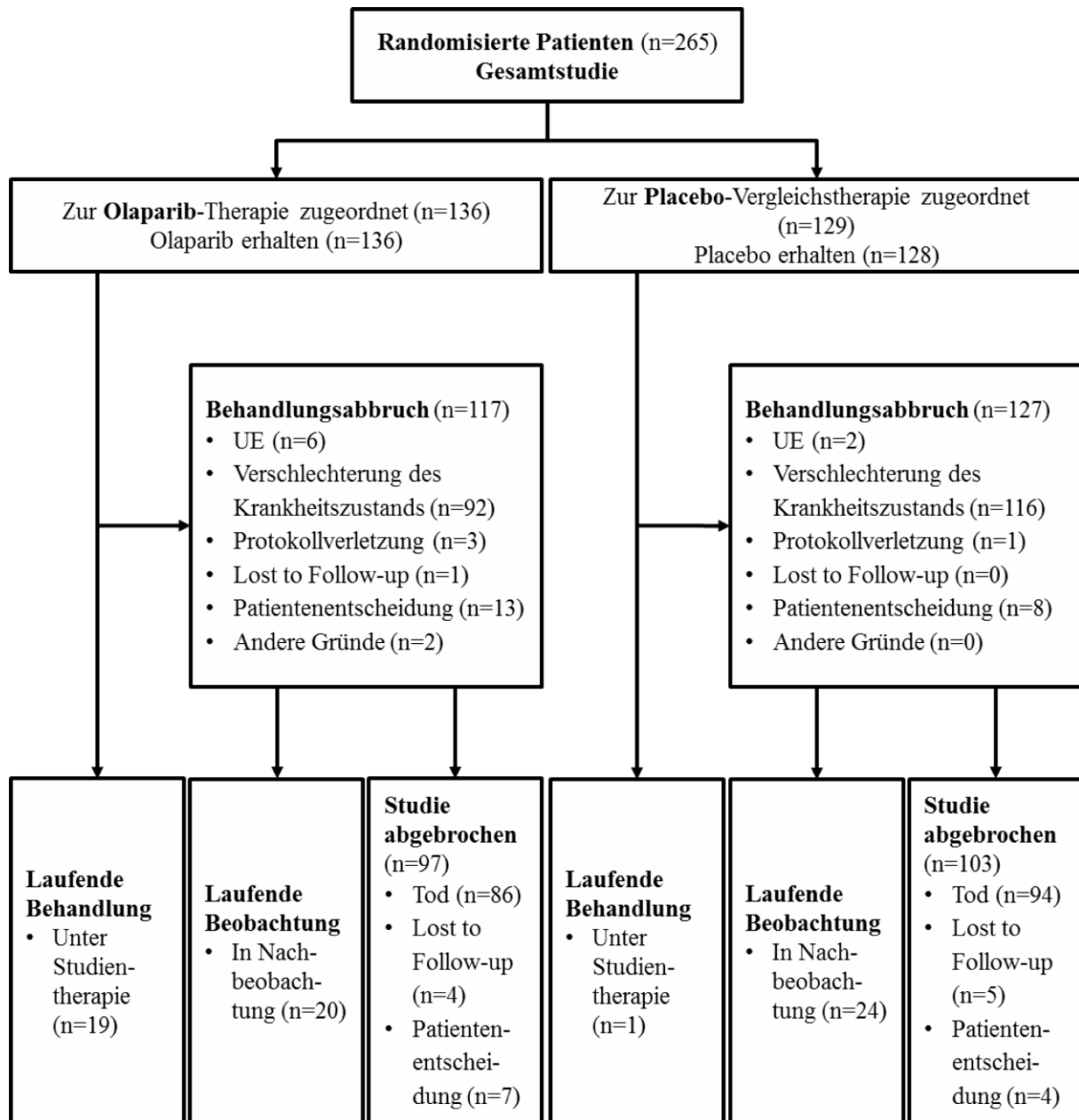


Abbildung 4-82: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation

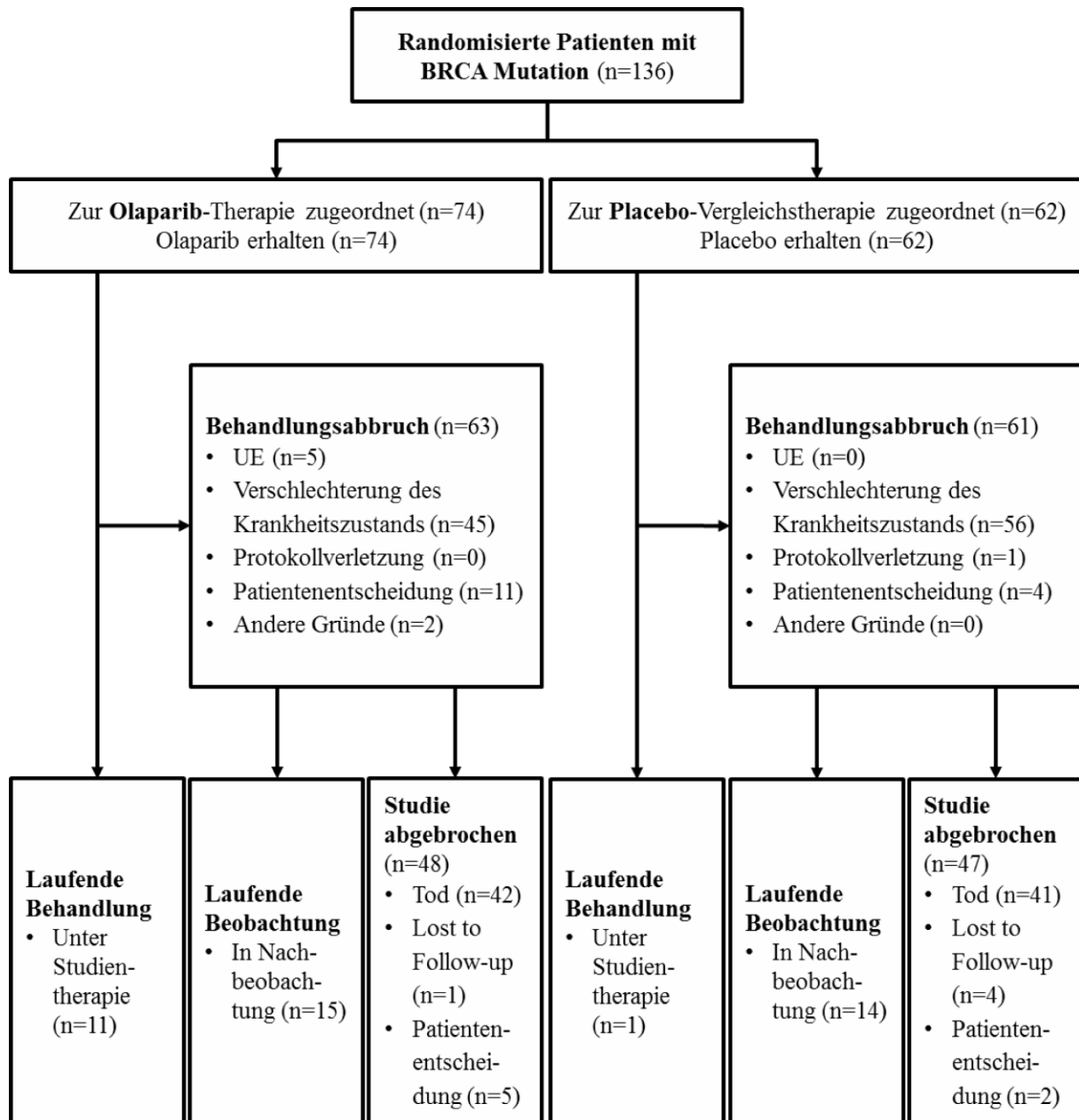


Abbildung 4-83: Flow-Chart der Studie 19 BRCAmut-Population

Tabelle 4-218: (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation in der Keimbahn und Platin-sensitivem serösen Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderungen der Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterium 5 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): überarbeitet, um erlaubte Behandlungen vor Studieneinschluss weiter zu klären. <p><u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterium 8 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): Ergänzung der Ausnahme, Patientinnen mit vorgeschichtlichem lokalem Brustkrebs, die vor mehr als 3 Jahren kurativ behandelt wurden und keinen Rückfall erlitten, einschließen zu können.
4	Probanden / Patienten	<p>Primärstudie:</p> <p>602 eingeschlossene Patientinnen in die Studie</p> <p>295 randomisierte Patientinnen in der Studie</p> <p>Chinesische Kohorte:</p> <p>127 eingeschlossene Patientinnen in die Studie</p> <p>32 randomisierte Patientinnen in der Studie</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglichen studienspezifischen Untersuchungen. Alter ≥ 18 Jahre. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines widerkehrenden high-grade serösem Ovarialkarzinoms (einschließlich Peritoneal- oder Eileiterkarzinom) oder eines high-grade endometrioidischen Karzinoms* Belegte BRCA1- oder BRCA2-Mutation mit Verdacht auf schädliche Wirkung (bekanntlich oder vorhergesagt nachteilig/zu Funktionsstörung führend). Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien erhalten haben.* <ol style="list-style-type: none"> Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss:*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		<ul style="list-style-type: none"> - Die Behandlung muss ein Platinmittel enthalten (z. B. Carboplatin oder Cisplatin); keine weiteren spezifischen Anforderungen (siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1) - Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein, definiert durch ein Auftreten einer Progression nach >6 Monaten nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. - Am Ende der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie war eine Erhaltungstherapie, einschließlich Bevacizumab, erlaubt (siehe Protokoll Amendment 2, Abschnitt 5.8.1). <p>b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie (Carboplatin oder Cisplatin) erhalten haben und mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten haben - Die Patientinnen müssen, nach Meinung des Prüfarztes, auf die Chemotherapie angesprochen haben (partiell oder vollständiges radiologisches Ansprechen) oder dürfen keine Krankheitsanzeichen gehabt haben (wenn vor der Chemotherapie eine optimale zytoreduktive Operation durchgeführt wurde [siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1]) und dürfen keinen Hinweis auf eine steigende CA-125, wie nachfolgend definiert, nach Abschluss der Chemotherapie gehabt haben. - Die Patientinnen müssen eine Platin-haltige Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) und mindestens vier Zyklen davon erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung kein Bevacizumab erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung keine experimentellen Mittel erhalten haben. - Die Patientinnen müssen innerhalb von acht Wochen nach der letzten Dosis (die letzte Dosis entspricht dem Tag der letzten Infusion) der Chemotherapie randomisiert worden sein. <p>6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		<ul style="list-style-type: none"> - Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert $\geq 15\%$ höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet <ol style="list-style-type: none"> 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl ohne Bluttransfusion innerhalb der letzten 28 Tage - Absolute Zahl der Neutrophilen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ - Totaler Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ institutionellen ULN; bei Lebermetastasen $\leq 5 \times$ ULN - Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ institutionellen ULN. 8. ECOG-PS 0 bis 1 (CSP Anhang G, siehe Anhang 12.1.1)* 9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen* 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Myriad BRCA-Test während der ersten Screeningphase, innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> - Amenorrhö für mindestens ein Jahr nach Beenden der exogenen hormonellen Behandlung - Luteinisierende Hormon- und Follikelstimulierende Hormonwerte im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 50 Jahre - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zurückliegend - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach der letzten Menstruation - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie)* 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin, die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen.* 12. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn keine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich.*

		<p>Für Teilnahme an dem optionalen genetischen oder Biomarker-Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil - Schriftliche Einwilligung für den Biomarker-Forschungsteil <p>Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen.</p> <p>* Einschlusskriterium auch für die vor Randomisierung Myriad gBRCA-Status Stichprobe zur Bestimmung der Studienberechtigung erforderlich.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt für Mitarbeiter von AstraZeneca und/oder Mitarbeiter am Studienzentrum). 2. BRCA1- und/oder BRCA2-Mutationen, die als nicht schädlich angesehen wurden (z. B. „Variante von unsicherer klinischer Bedeutung“ oder „Variante unbekannter Bedeutung“ oder „Variante Polymorphismus bevorzugend“ oder „gutartiger Polymorphismus“). 3. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 4. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie.* 5. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Untersuchungsprodukt während der letzten Chemotherapie direkt vor Randomisierung.* 6. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib.* 7. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Olaparib oder einem der Bestandteile des Produkts.* 8. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte Nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grad 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befalls des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren. Patientinnen mit vorgeschichtlichem primärem Brustkrebs konnten eingeschlossen werden, wenn sie die Behandlung vor mehr als drei Jahren endgültig abgeschlossen hatten und bis vor Studieneinschluss brustkrebsfrei blieben (siehe Protokoll Amendment 2, Abschnitt 5.8.1).* 9. Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) mit QT-Intervall korrigiert für Herzfrequenz >470 ms an ≥ 2 Zeitpunkten innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums oder eine Familienanamnese des langen QT-Syndroms.*
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		<p>10. Patientinnen, die jegliche systemische Chemotherapie oder Radiotherapie (außer für palliative Zwecke) innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn (oder ein längerer Zeitraum je nach definierter Eigenschaften des verwendeten Mittels) erhalten haben.</p> <p>11. Die gleichzeitige Verwendung bekannter potenter Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir.*</p> <p>12. Bestehende Toxizitäten (> Grad 2 CTCAE) verursacht durch vorherige Krebstherapien; ausgenommen Haarausfall.</p> <p>13. Patientinnen mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS)/Akute Myeloische Leukämie (AML).*</p> <p>14. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine Untersuchung zur Bestätigung der Abwesenheit von Hirnmetastasen war nicht erforderlich. Patientinnen konnten eine gleichbleibende Dosis Kortikosteroide vor und während der Studie erhalten, solange dieses mindestens 4 Wochen vor Behandlungsstart begonnen wurde. Patientinnen mit Rückenmarksverdichtung, außer diese erhielten eine endgültige Behandlung dafür und wiesen einen Nachweis für eine klinische stabile Erkrankung (SD) für 28 Tage auf.*</p> <p>15. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn und Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen müssen.</p> <p>16. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitslichen Störung, einer nicht-malignen Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, Vena-cava-superior-Syndrom, umfangreiche interstitielle bilaterale Lungenkrankheiten ersichtlich auf hochauflösenden CT-Scans oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde.*</p> <p>17. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen könnten.*</p> <p>18. Stillende Frauen.*</p> <p>19. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. bekanntlich serologisch positiv für HIV.*</p> <p>20. Bekannte aktive Hepatitis (d. h. Hepatitis B oder C) aufgrund der Gefahr der Übertragung der Infektion durch Blut und andere Körperflüssigkeiten.*</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		21. Vorherige allogene Knochenmarktransplantation.* 22. Komplette Bluttransfusionen in den letzten 120 Tagen vor Studieneintritt (komprimierte rote Blutzellen und Thrombozytentransfusionen sind für den Zeitablauf akzeptabel, siehe Einschlusskriterium 7).* * Ausschlusskriterium auch für Patientinnen gültig, die untersucht wurden, um ihren gBRCA-Status via Myriad zu ermitteln.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit: Primärstudie: 119 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, und USA) Chinesische Kohorte: 13 Untersuchungszentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 300 mg Olaparib zweimal täglich (BID) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich (BID) zur oralen Einnahme
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo mittels des bestätigten ersten Progresses oder Tod (PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis Studienabbruch (TDT) • Zeit bis zur früheren Progression nach RECIST oder CA-125 • Bestes Gesamtansprechen nach RECIST (BoR) • Primärstudie: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens und TOI) • Sicherheit und Verträglichkeit mittels unerwünschter Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Protokoll Amendment 1, 4. Dezember 2013: Hinzufügen weiterer sekundärer Endpunkte, um die Wirkung zusätzlich durch TFST, TSST und TDT beurteilen zu können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokoll Amendment 2, 15. September 2014: Aufgrund des längeren Zeitbedarfs für die Anerkennung des Studienprotokolls in China wurde eine zusätzliche chinesische Kohorte mit längerer Zeit für den Einschluss der Patientinnen angelegt, in die weitere chinesische Patientinnen aufgenommen werden konnten, um ein hinreichend große Anzahl chinesischer Patientinnen einschließen zu können. • Protokoll Amendment 3, 12. April 2016: Änderung des primären Endpunkts PFS gemäß RECIST, vorher beurteilt durch Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR), nun beurteilt durch den Prüfarzt. Die Beurteilung des Prüfarztes kann als robust angesehen werden, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt und Olaparib nicht mit Übertoxizitäten in Verbindung gebracht wird, die zu funktionellem Brechen der Verblindung führen könnten. Da die Studie große Unterschiede im PFS anstrebt, ist es unwahrscheinlich, dass jegliche Unterschiede zwischen BICR- und Prüfarztbeurteilung die Gesamtschlussfolgerung der Studie beeinflussen. Die BICR-Beurteilung bleibt als Sensitivitätsanalyse erhalten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Primärstudie:</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war PFS und die Fallzahl wurde mit dem Ziel einer ausreichenden Präzision des geschätzten Hazard Ratios (HR) bestimmt. Die Analysen sowohl für PFS als auch für PFS2 sollten auf einer höheren Anzahl Ereignisse durchgeführt werden als die verlangte Anzahl für eine Überlegenheitsanalyse. Daher sollte die Power bei beiden Analysen bei >90% liegen.</p> <p>Insgesamt waren 192 Ereignisse für eine ausreichende Präzision des HR erforderlich. Im Falle eines HR von 0,2 (wie bei der Phase-II-Studie Studie 19 (D0810C00019)) läge das 95%-KI bei 0,15 – 0,27. Im Falle eines HR von 0,3, läge das 95%-KI bei 0,22 – 0,40. Im Falle eines HR von 0,4, läge das 95%-KI bei 0,30 – 0,54. Und im Falle eines HR von 0,5, läge das 95%-KI bei 0,37 – 0,67.</p> <p>Die Primäranalyse sollte erfolgen, wenn etwa 192 (65%) der 295 randomisierten (Verhältnis 2:1) Patientinnen ein PFS-Ereignis hatten. Das wurde nach etwa 36 Monaten nach dem Einschluss der ersten Patientin erwartet. Eine erste Analyse für das OS erfolgte zum Zeitpunkt der Primäranalyse. Eine weitere Analyse wird bei etwa 60% Todesfällen (ca. 177 Ereignisse) durchgeführt.</p> <p>Chinesische Kohorte:</p> <p>Es wurde geplant etwa 33 chinesische Patientinnen zu randomisieren und die Analysen für PFS nach etwa 20 beobachteten Events (~ 60% Datenreife) durchzuführen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine

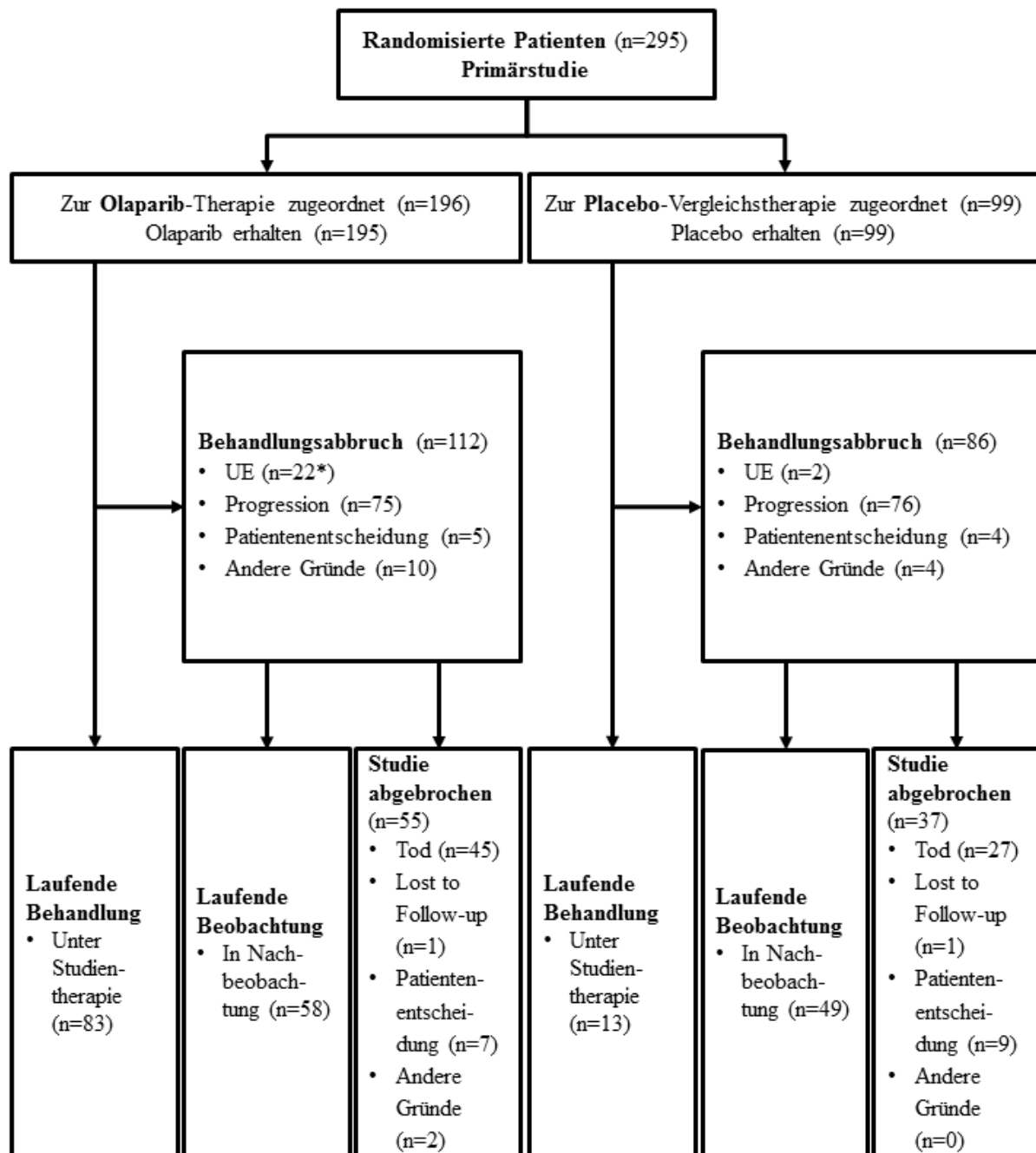
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (>6 bis ≤12 Monate vs. >12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssystem) bei AstraZeneca. Alle Zentren verwenden dieselbe Randomisierungsliste, um jegliche Unbalanciertheiten zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüffärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation (jeweils für die Primärstudie und die chinesische Kohorte) <ul style="list-style-type: none"> • <u>Full Analysis Set (FAS) Population:</u> Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • <u>Safety Set:</u> Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
		<p>erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: log-Rank Test • PFS2: log-Rank Test • TFST: log-Rank Test • TSST: log-Rank Test • TDT: log-Rank Test • Primärstudie: Veränderung zu Baseline der Skala TOI: MMRM Analyse • Zeit bis zur frühen Progression nach RECIST oder CA-125: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes • Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analysen <p>Für die Analyse der Primärstudie wurden nach den Stratifizierungsmerkmalen adjustierte Analysen durchgeführt. Für die Analyse der chinesischen Kohorte wurde keine Adjustierung vorgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden in der Primärstudie für den primären Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6< Monate ≤12 vs. >12 Monate) • gBRCA-Mutationsstatus (bestätigt durch Myriad Test vs. gBRCA Wildtyp vs. gBRCA-Variante unklarer Signifikanz (VUS) vs. fehlend durch Myriad Test) • ECOG-Status zu Baseline • Vorherige zytoreduktive Operation der letzten Progression (ja vs. nein) • Anzahl vorheriger Platin-haltiger Therapielinien (2 vs. 3 vs. ≥4) • Baseline CA-125 Wert (≤ ULN vs. > ULN) • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Vorherige Anwendung von Bevacizumab (ja vs. nein) • Region1 (Nordamerika vs. Rest der Welt) • Region2 (Brasilien, Polen, Russland, Japan oder Korea vs. Rest der Welt) • Rasse (Weiß vs. Schwarz/Afro-amerikanisch vs. Asiatisch vs. Ureinwohner Hawaii/Pazifik vs. Ureinwohner Amerika (Indianer)/Alaska vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart 1 stellt den Status der Primärstudie vom 19.09.2016 dar. Flow-Chart 2 stellt den Status der chinesischen Kohorte vom 16.01.2017 dar.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 196 Patientinnen b) 195 Patientinnen c) 196 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 99 Patientinnen b) 99 Patientinnen c) 99 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 22 Patientinnen b) 22 Patientinnen c) 22 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 10 Patientinnen b) 10 Patientinnen c) 10 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 45 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 7 Patientinnen Anderer Grund: 2 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 27 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 9 Patientinnen Anderer Grund: 0 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 5 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 1 Patientin
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation SOLO2
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Primärstudie: Beginn der Studie: 06.08.2013 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts: 16.01.2017 (Datenschnitt 19.09.2016) Ende der Studie: laufend. Chinesische Kohorte: Beginn der Studie: 07.04.2015 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts: 05.06.2017 (Datenschnitt 16.01.2017) Ende der Studie: laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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



*Eine der Patientinnen hatte zunächst die Behandlung aufgrund Neutropenie vom CTCAE-Grad 4 unterbrochen und hat mehr als 30 Tage später wegen CMML die Studientherapie abgebrochen und ist daher gemäß CSP für die Analysen in Abschnitt 4.3.1.3 nicht bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE erfasst worden.

Abbildung 4-84: Flow-Chart der Studie SOLO2

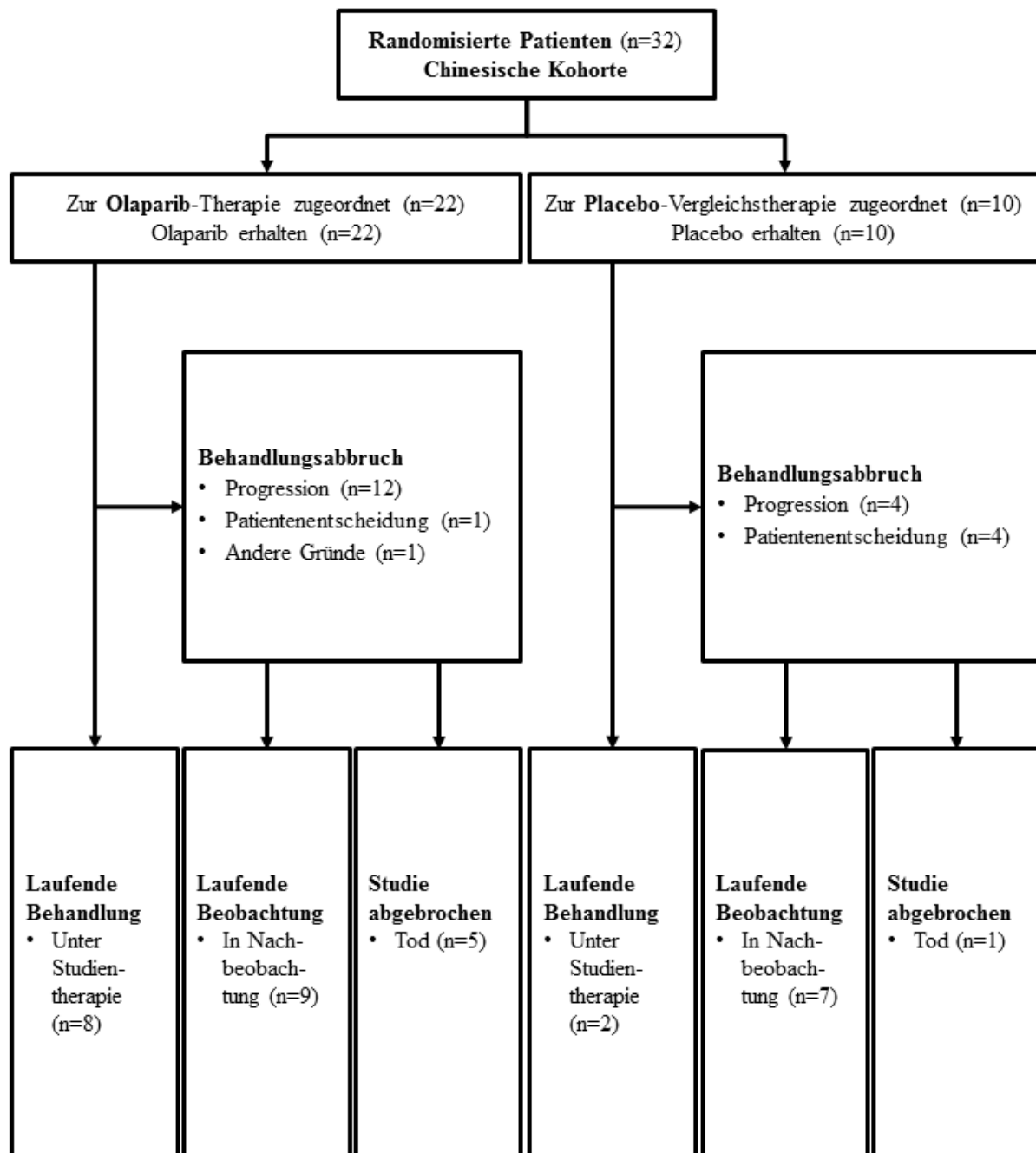


Abbildung 4-85: Flowchart der Studie SOLO2 chinesische Kohorte

Tabelle 4-219: Studiendesign und -methodik für Studie NORA (NCT03705156)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Studie NORA
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib in chinesischen Patienten</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Zusätzlich erfolgte noch die Untersuchung der folgenden Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie-freies Intervalls (CFI), • Zeit bis zur Folgetherapie (TFST) • Gesamtüberleben (OS) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, im Verhältnis 2:1 randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Studie (Niraparib vs Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Nach Einschluss von 16 Patientinnen wurde per Amendment zusätzliche eine Anfangsdosis von 200 mg Niraparib (neben der Startdosis von 300 mg Niraparib) eingeführt:</p> <p>200 mg für Patientinnen mit einem Körpergewicht von <77 kg bei Einschluss oder einer Thrombozytenzahl <150,000/µl</p> <p>300 mg für Patientinnen mit einem Körpergewicht von ≥77 kg bei Einschluss oder einer Thrombozytenzahl ≥150,000/µl</p>
4	Probanden/Patienten	265 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 265 randomisierte Patientinnen in der Studie
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche Patientinnen ≥18 Jahre 2. Histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom 3. High-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation 4. Mindestens 2 vorherige, platin-haltige Therapien 5. Teilweises oder vollständiges Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie oder Erhalt von mindestens 4 Zyklen platinhaltiger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Studie NORA
		<p>Zweitlinien-Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin oder Nedaplatin)</p> <p>6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>7. Patienten, die sich in den letzten beiden Zyklen der letzten Chemotherapie einer Aszitesdrainage unterzogen haben.</p> <p>8. Nicht kontrollierte symptomatische Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen</p> <p>9. Patienten, bei denen zuvor oder derzeit ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML) diagnostiziert wurde.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. (Sponsor)</p> <p>Multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie, durchgeführt in China in 32 Untersuchungszentren</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie:</u> 300 mg Niraparib einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme</p> <p>Nach Amendment (nach Einschluss von 16 Patienten) war auch eine Anfangsdosis von 200 mg Niraparib möglich.</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u> Placebo einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme</p>
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Niraparib im Vergleich zu Placebo mittels des bestätigten ersten Progresses oder Tod (PFS), beurteilt durch Independent Central Imaging Review (ICIR) nach RECIST 1.1 Standard. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Chemotherapie-freies Intervall (CFI) • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Sicherheit und Verträglichkeit mittels unerwünschter Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie war PFS und die Fallzahl wurde mit dem Ziel einer ausreichenden Präzision des geschätzten Hazard Ratios (HR=0,54) bestimmt. Die Analysen sollten auf einer höheren Anzahl Ereignisse durchgeführt werden als die verlangte Anzahl für eine

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Studie NORA
		Überlegenheitsanalyse. Daher sollte die Power bei beiden Analysen bei >90% liegen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Blockrandomisierung mit den folgenden Stratifizierungsvariablen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Objektives Ansprechen auf die letzte Platinhaltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach Penultima Platinhaltiger Chemotherapie (6 -12 vs. \geq12 Monate) • gBRCA-Mutationsstatus: ja oder nein
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: nicht bekannt Alle Zentren verwenden dieselbe Randomisierungsliste, um jegliche Unbalanciertheiten zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Niraparib einmal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen einmal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Studie NORA
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS) Population: Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • Safety Set: Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. <p><u>Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung durch independent central imaging review • PFS Hazard ratio = 0,54, zweiseitiger Typ 1 Fehler von 0,05; Power >90% <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: log-Rank Test • TFST: log-Rank Test • CFI: log-Rank Test • Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analysen <p>Es wurden nach den Stratifizierungsmerkmalen adjustierte Analysen durchgeführt.</p> <p>Die Bewertung wurde in zwei Phasen unterteilt: Stufe I wurde bei allen Patienten durchgeführt, und wenn der vorgegebene, statistisch signifikante Unterschied nicht erreicht wurde, wurde in Stufe II die Bewertung bei gBRCA-mutationspositiven Eierstockkrebspatienten durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden mit folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach Penultima Platin-haltiger Chemotherapie (6 -12 vs. ≥12 Monate) • gBRCA-Mutationsstatus: ja oder nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flow-Chart 1 stellt den Patientenfluss in der NORA-Studie dar.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>Niraparib-Gruppe: Randomisiert und Behandlung erhalten und analysiert: 177 Patientinnen</p> <p>Placebo-Gruppe: Randomisiert und Behandlung erhalten und analysiert: 88 Patientinnen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Studie NORA
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Primärstudie:</p> <p><u>Niraparib-Gruppe (n=101):</u> Aufgrund eines AEs: 7 Patientinnen Progression: 82 Patientinnen Entscheidung der Patientin: 10 Patientinnen Anderer Grund: 2 Patientinnen</p> <p><u>Placebo-Gruppe (n=77):</u> Aufgrund eines AEs: 5 Patientinnen Progression: 67 Patientinnen Entscheidung der Patientin: 5 Patientinnen</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 26.09.2017 (erste Patientin eingeschlossen)</p> <p>02.02.2019 letzte Patientin eingeschlossen</p> <p>Datenschnitt 01.02.2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende der Studie: laufend
a: nach CONSORT 2010.		

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

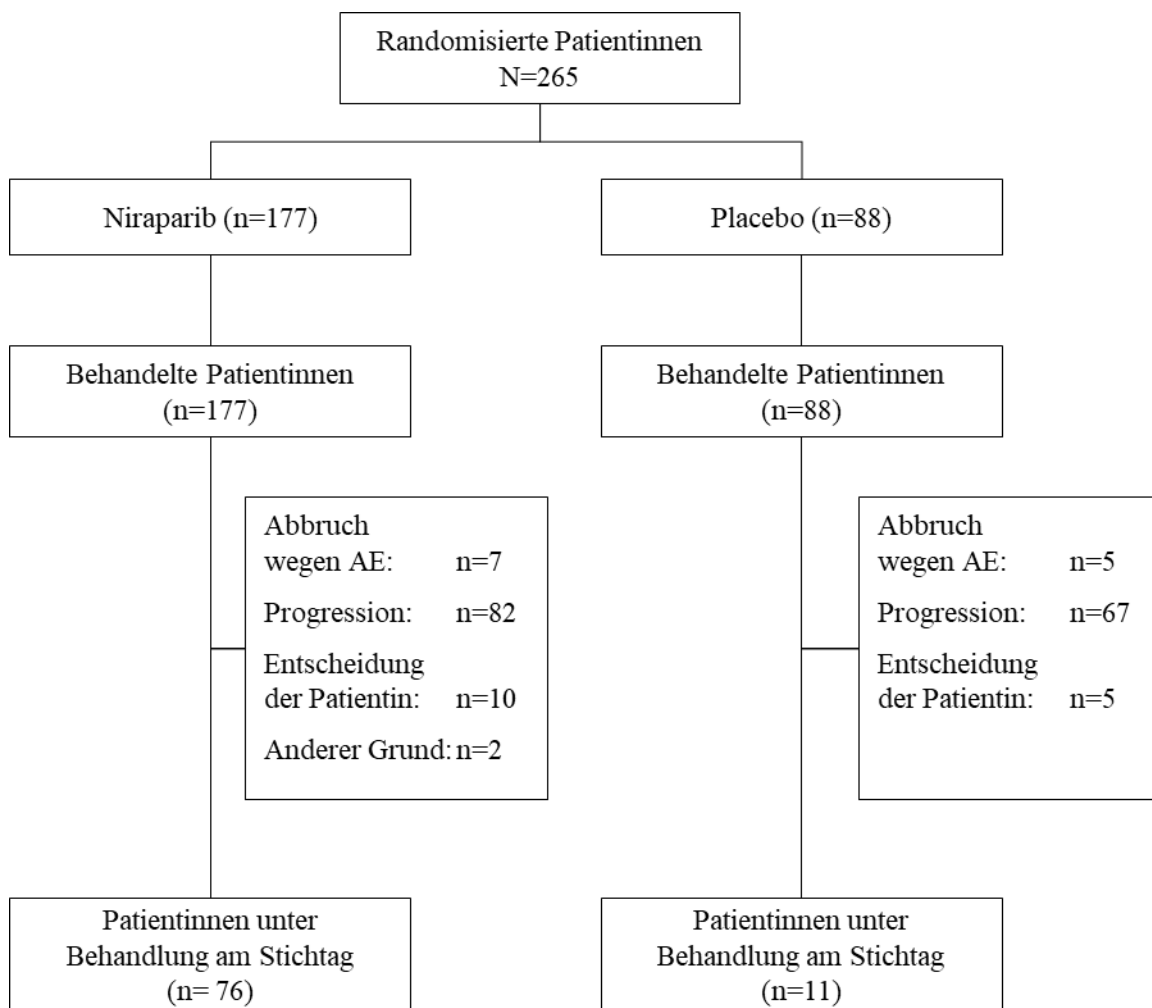


Abbildung 4-86: Flow-Chart der Studie NORA

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 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PR-30-5011-C (NOVA)

Studie: PR-30-5011-C (NOVA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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 neinAngaben 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:

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

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial abhängig vom Datenschnitt und von der Art der durchgeführten Analyse unterschiedlich eingeschätzt. Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf. Allerdings sind diese Daten aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar. Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substantiellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Die Analysen zum Gesamtüberleben in der Studie NOVA (später Datenschnitt vom 1.10.2020) werden unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Over unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen. Die entsprechenden Analysen sind somit immer noch als hoch verzerrt einzuschätzen. Die unadjustierten Analysen des späten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip weisen eine noch höhere Verzerrung als die adjustierten Analysen auf. Lediglich die Analysen auf Basis des frühen Datenschnittes vom 30.5.2016, bei dem die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist, weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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 abhängig vom Datenschnitt und von der Art der durchgeführten Analyse unterschiedlich eingeschätzt. Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf. Allerdings sind diese Daten aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar. Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substantiellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Die Analysen zum Gesamtüberleben in der Studie NOVA (später Datenschnitt vom 1.10.2020) werden unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Over unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen. Die entsprechenden Analysen sind somit immer noch als hoch verzerrt einzuschätzen. Die unadjustierten Analysen des späten Datenschnitts nach dem ITT-Prinzip weisen eine noch höhere Verzerrung als die adjustierten Analysen auf. Lediglich die Analysen auf Basis des frühen Datenschnittes vom 30.5.2016, bei dem die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist, weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

A, B, C

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA ist für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“).

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. Jedoch ist der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“).

A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA ist für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“).

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. Jedoch ist der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA ist für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“).

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. Jedoch ist der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). A, B, C

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

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA ist für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“).

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. Jedoch ist der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA für diesen Endpunkt nicht aussagekräftig und nur bedingt interpretierbar. Ursache ist ein Confounding, durch einen substantiellen Anteil von Patientinnen, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). A, B, C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C

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

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C

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

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 inkl. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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.

A, B, C

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

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A, B, C

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

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

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 „Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

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

Tabelle 4-221 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19

Studie: Studie 19

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
AstraZeneca GmbH Olaparib (Lynparza®) – Modul 4A Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovariakarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

 ja neinAngaben 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 Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

A

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patientinnen, die Placebo erhielten, sowie die Möglichkeit zur Entblindung zum Zwecke der Identifizierung weiterer Behandlungsmöglichkeiten, genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich mutmaßlich zuungunsten der Behandlung mit Olaparib aus. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

A

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS daher als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Für TFST liegen keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

A

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (FOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt FOSI der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte FACT-O und TOI der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

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

Tabelle 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO2

Studie: SOLO2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
AstraZeneca GmbH Olaparib (Lynparza®) – Modul 4A Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovariakarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

 ja neinAngaben 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 Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

A

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

A

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist.

A

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 daher als „hoch“ bewertet.

A

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt TFST erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt TSST erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

A

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

A

Tabelle 4-223 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORA

Studie: NORA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinicaltrials.gov; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Phase III Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) for Maintenance Treatment in Patients With Platinum-sensitive Relapsed Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer (Collectively Referred to as Ovarian Cancer) Aufgerufen am 12.01.2021	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 NORA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

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

A

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A

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

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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.

A

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

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

A

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

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

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

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 „Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als niedrig eingeschätzt.

A

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Der Anhang 4-G findet sich in einem separaten Dokument.

Anhang 4-H: Für den indirekten Vergleich zugrunde gelegte Ergebnisse der Studien zu Olaparib gemäß Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 – Studie 19 und SOLO2

Tabelle 4-224: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwt (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwt (N=61)
Alter (in Jahren) Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)
BRCAm	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
BRCAwt	60,8(11,69)	62,1 (7,82)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Gesamtpopulation	30 (22,1)	20 (15,5)
BRCAm	19 (25,7)	16 (25,8)
BRCAwt	10 (17,5)	1 (1,6)
50 ≤Jahre <65		
Gesamtpopulation	61 (44,9)	74 (57,4)
BRCAm	38 (51,4)	35 (56,5)
BRCAwt	20 (35,1)	37 (60,7)
≥65 Jahre		
Gesamtpopulation	45 (33,1)	35 (27,1)
BRCAm	17 (23,0)	11 (17,7)
BRCAwt	27 (47,4)	23 (37,7)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Gesamtpopulation	130 (95,6)	126 (97,7)
BRCAm	70 (94,6)	61 (98,4)
BRCAwt	55 (96,5)	59 (96,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	1 (0,8)
BRCAm	2 (2,7)	0
BRCAwt	0	1 (1,6)
Asiatisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)
Andere		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	0
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwt	1 (1,8)	0

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

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwT (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwT (N=61)
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Gesamtpopulation	136 (100)	129 (100)
BRCAm	74 (100)	62 (100)
BRCAwT	57 (100)	61 (100)
Radiotherapie		
Gesamtpopulation	9 (6,6)	9 (7,0)
BRCAm	7 (9,5)	6 (9,7)
BRCAwT	2 (3,5)	3 (4,9)
Immun-/hormonale Therapie		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	14 (10,9)
BRCAm	12 (16,2)	9 (14,5)
BRCAwT	9 (15,8)	4 (6,6)
Andere systemische Krebstherapien		
Gesamtpopulation	5 (3,7)	11 (8,5)
BRCAm	2 (2,7)	6 (9,7)
BRCAwT	3 (5,3)	5 (8,2)
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Gesamtpopulation	44 (32,4)	40 (31,0)
BRCAm	24 (32,4)	18 (29,0)
BRCAwT	20 (35,1)	21 (34,4)
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	63 (48,8)
BRCAm	26 (35,1)	29 (46,8)
BRCAwT	32 (56,1)	35 (57,4)
≥3		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	66 (51,2)
BRCAm	48 (64,9)	33 (53,2)
BRCAwT	25 (43,9)	26 (42,6)

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

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwT (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwT (N=61)
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	84 ^a (65,1)
BRCAm	37 (50,0)	41 (66,1)
BRCAwT	36 (63,2)	43 ^a (70,5)
≥3		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	45 (34,9)
BRCAm	37 (50,0)	21 (33,9)
BRCAwT	21 (36,8)	18 (29,5)
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen) Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	43,2 (44,08)	40,0 (11,17)
BRCAm	38,7 (16,54)	41,3 (11,58)
BRCAwT	39,8 (10,21)	39,5 (10,34)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Jüdisch		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	17 (13,2)
BRCAm	14 (18,9)	14 (22,6)
BRCAwT	6 (10,5)	3 (4,9)
Nicht-Jüdisch		
Gesamtpopulation	115 (84,6)	112 (86,8)
BRCAm	60 (81,1)	48 (77,4)
BRCAwT	51 (89,5)	58 (95,1)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Gesamtpopulation	79 (58,1)	66 (51,2)
BRCAm	38 (51,4)	28 (45,2)
BRCAwT	37 (64,9)	36 (59,0)
CR		
Gesamtpopulation	57 (41,9)	63 (48,8)
BRCAm	36 (48,6)	34 (54,8)
BRCAwT	20 (35,1)	25 (41,0)

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

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwT (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwT (N=61)
Platinsensitivität^b: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Gesamtpopulation	53 (39,0)	54 (41,9)
BRCAm	28 (37,8)	26 (41,9)
BRCAwT	23 (40,4)	24 (39,3)
>12 Monate		
Gesamtpopulation	83 (61,0)	75 (58,1)
BRCAm	46 (62,2)	36 (58,1)
BRCAwT	34 (59,6)	37 (60,7)
ECOG-PS: n (%)		
0		
Gesamtpopulation	110 (80,9)	95 (73,6)
BRCAm	62 (83,8)	45 (72,6)
BRCAwT	45 (78,9)	45 (73,8)
1		
Gesamtpopulation	23 (16,9)	30 (23,3)
BRCAm	11 (14,9)	15 (24,2)
BRCAwT	10 (17,5)	14 (23,0)
2		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	0	1 (1,6)
BRCAwT	1 (1,8)	1 (1,6)
Unbekannt		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwT	1 (1,8)	1 (1,6)

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

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwT (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwT (N=61)
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Gesamtpopulation	119 (87,5)	109 (84,5)
BRCAm	65 (87,8)	54 (87,1)
BRCAwT	50 (87,7)	49 (80,3)
Eileiterkarzinom		
Gesamtpopulation	3 (2,2)	3 (2,3)
BRCAm	1 (1,4)	2 (3,2)
BRCAwT	2 (3,5)	1 (1,6)
Primäres Peritonealkarzinom		
Gesamtpopulation	14 (10,3)	16 (12,4)
BRCAm	8 (10,8)	6 (9,7)
BRCAwT	5 (8,8)	10 (16,4)
Andere		
Gesamtpopulation	0	1 (0,8)
BRCAm	0	0
BRCAwT	0	1 (1,6)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Gesamtpopulation	0	0
BRCAm	0	0
BRCAwT	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Gesamtpopulation	36 (26,5)	34 (26,4)
BRCAm	17 (23,0)	15 (24,2)
BRCAwT	15 (26,3)	16 (26,2)
G3 (gering differenziert)		
Gesamtpopulation	97 (71,3)	89 (69,0)
BRCAm	55 (74,3)	46 (74,2)
BRCAwT	41 (71,9)	41 (67,2)
G4 (undifferenziert)		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	4 (3,1)
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwT	1 (1,8)	4 (6,6)
GX (nicht bewertbar)		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwT	0	0

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

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwt (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwt (N=61)
Datenquellen: [20, 38, 84]. a: Aufgrund eines fehlenden Startdatums der ersten Platin-haltigen Chemotherapielinie wurde bei einer Patientin nur eine der zwei Platin-haltigen Chemotherapielinien im letzten Studienbericht/Zusatzanalyse dargestellt. Dies führt zu Inkonsistenzen zwischen verschiedenen Studienberichten. Alle Patientinnen haben mindestens zwei vorangegangene Platin-haltige Chemotherapien erhalten. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-225: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	57,0 (9,20)	56,6 (8,90)
Chinesische Kohorte	50,6 (8,42)	47,4 (9,29)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Primärstudie	38 (19,4)	25 (25,3)
Chinesische Kohorte	11 (50,0)	7 (70,0)
50 ≤Jahre <65		
Primärstudie	118 (60,2)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	2 (20,0)
≥65 Jahre		
Primärstudie	40 (20,4)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	1 (10,0)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Primärstudie	173 (88,3)	91 (91,9)
Chinesische Kohorte	0	0
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Asiatisch		
Primärstudie	22 (11,2)	7 (7,1)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Andere		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0

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

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	108 (55,1)	60 (60,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	87 (44,4)	39 (39,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Primärstudie	196 (100)	99 (100)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Radiotherapie		
Primärstudie	27 (13,8)	16 (16,2)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Platin-haltige Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	33 (16,8)	19 (19,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Hormonale Therapie		
Primärstudie	9 (4,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Andere Prüfpräparate		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Primärstudie	18 (9,2)	10 (10,1)
Chinesische Kohorte	5 (22,7)	1 (10,0)

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

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	110 (56,1)	62 (62,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	85 (43,4)	37 (37,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	41,8 (12,65) ^a	43,6 (44,87)
Chinesische Kohorte	38,6 (11,33)	44,1 (18,04)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Lateinamerikanisch		
Primärstudie	10 (5,1)	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Nicht-Lateinamerikanisch		
Primärstudie	186 (94,9)	98 (99,0)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Primärstudie	105 (53,6)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	8 (36,4)	5 (50,0)
CR		
Primärstudie	91 (46,4)	47 (47,5)
Chinesische Kohorte	14 (63,6)	5 (50,0)
Platinsensitivität^b: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Primärstudie	79 (40,3)	40 (40,4)
Chinesische Kohorte	12 (54,5)	6 (60,0)
>12 Monate		
Primärstudie	117 (59,7)	59 (59,6)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	4 (40,0)

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

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)
ECOG-PS: n (%)		
0		
Primärstudie	162 (82,7)	77 (77,8)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	5 (50,0)
1		
Primärstudie	32 (16,3)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	6 (27,3)	5 (50,0)
2		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Primärstudie	162 (82,7)	86 (86,9)
Chinesische Kohorte	21 (95,5)	10 (100)
Eileiterkarzinom		
Primärstudie	13 (6,6)	4 (4,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Primäres Peritonealkarzinom		
Primärstudie	18 (9,2)	9 (9,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0

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

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)
Tumordifferenzierungsgrad, n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Primärstudie	16 (8,2)	6 (6,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
G3 (gering differenziert)		
Primärstudie	167 (85,2)	85 (85,9)
Chinesische Kohorte	18 (81,8)	10 (100)
G4 (undifferenziert)		
Primärstudie	5 (2,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
GX (nicht bewertbar)		
Primärstudie	7 (3,6)	5 (5,1)
Chinesische Kohorte	2 (9,1)	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Datenquellen: [35, 88].		
a: Basierend auf n=195.		
b: Platinsensitivität: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung.		
CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), FAS: Full Analysis Set, k. A.: Keine Angabe, PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung		

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-226: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 19	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Gesamtüberleben

Tabelle 4-227: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben	

Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: An manchen Studienzentren wurden parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 nach Absetzen der Studientherapie oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die in Studie 19 Placebo eingenommen haben, konnten somit eine weitere Studienteilnahme und die Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor als Folgetherapie angeboten werden. Dies erfolgte erst nach Abschluss der Behandlung. Insbesondere für einen objektiven Endpunkt wie OS geht kein erhöhtes Verzerrungspotenzial hiervon aus.</p> <p>ITT: Intention to Treat, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase</p>						

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

Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Studie 19 Gesamtpopulation	136	98 (72,1)	29,8	129	112 (86,8)	27,8	0,73 ^a [0,55;0,95]	0,0214
Studie 19 BRCAm-Population	74	49 (66,2)	34,9	62	50 (80,6)	30,2	0,62 ^a [0,42;0,93]	0,0214
Studie 19 BRCAwt-Population	57	45 (78,9)	24,5	61	57 (93,4)	26,6	0,84 ^a [0,57;1,25]	0,3975
SOLO2 Primärstudie	196	45 (23,0)	NE ^b	99	27 (27,3)	NE ^b	0,80 ^{b,c} [0,50;1,31]	0,4267
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	10	1 (10,0)	NE	2,45 ^c [0,39;46,90]	0,3984

Datenquellen: [35, 36, 88].
 Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: FAS.
 Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.
 a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
 b: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, zum Datenschnitt befanden sich noch 141 Patientinnen im Olaparib-Arm und 62 Patientinnen im Placebo-Arm unter Beobachtung, diese wurden zum Datenschnitt zensiert.
 c: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
 BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-230: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C0 0019)	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod aus jeglichen Gründen.</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p>
SOLO2 (D0816C0 0002)	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen.</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse nach dem ersten Progress (PFS): Progress (radiologisch, CA-125 oder symptomatisch) oder Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p>
<p>BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CA-125: Cancer Antigen 125, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>	

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

Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod						

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

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	60 (44,1)	8,4	129	94 (72,9)	4,8	0,35 ^a [0,25;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18 ^a [0,10;0,31]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	32 (56,1)	7,4	61	44 (72,1)	5,5	0,54 ^a [0,34;0,85]	0,0075
SOLO2 Primärstudie	196	107 (54,6)	19,1	99	80 (80,8)	5,5	0,30 ^b [0,22;0,41]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	14 (63,6)	13,8	10	7 (70,0)	5,5	0,44 ^b [0,17;1,19]	0,0776
PFS2								
SOLO2 Primärstudie	196	70 (35,7)	NE	99	49 (49,5)	18,4	0,50 ^{b,c} [0,34;0,72]	0,0002
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	10	4 (40,0)	17,3	0,84 ^{b,c} [0,22;3,97]	0,8022
Datenquellen:[35, 38, 87, 88]. Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS. Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS. a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung. b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. c: Medianes PFS2 im Olaparib-Arm noch nicht erreicht. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod								

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

Tabelle 4-233: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C0 0019)	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod aus jeglichen Gründen.</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p>
SOLO2 (D0816C0 0002)	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen.</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse nach dem ersten Progress (PFS): Progress (radiologisch, CA-125 oder symptomatisch) oder Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p>
<p>BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CA-125: Cancer Antigen 125, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>	

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

Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod						

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

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	60 (44,1)	8,4	129	94 (72,9)	4,8	0,35 ^a [0,25;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18 ^a [0,10;0,31]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	32 (56,1)	7,4	61	44 (72,1)	5,5	0,54 ^a [0,34;0,85]	0,0075
SOLO2 Primärstudie	196	107 (54,6)	19,1	99	80 (80,8)	5,5	0,30 ^b [0,22;0,41]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	14 (63,6)	13,8	10	7 (70,0)	5,5	0,44 ^b [0,17;1,19]	0,0776
PFS2								
SOLO2 Primärstudie	196	70 (35,7)	NE	99	49 (49,5)	18,4	0,50 ^{b,c} [0,34;0,72]	0,0002
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	10	4 (40,0)	17,3	0,84 ^{b,c} [0,22;3,97]	0,8022
Datenquellen:[35, 38, 87, 88]. Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS. Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS. a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung. b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. c: Medianes PFS2 im Olaparib-Arm noch nicht erreicht. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod								

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-236: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C0 0019)	<p>Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p>
SOLO2 (D0816C0 0002)	<p>Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p>
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod	

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

Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TFST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TSST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod						

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

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TFST								
Studie 19	136	106 (77,9)	13,3	128	124 (96,9)	6,7	0,39 ^a [0,30;0,52]	<0,0001

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TSST								
Gesamtpopulation								
Studie 19 BRCAm-Population	74	55 (74,3)	15,6	62	59 (95,2)	6,2	0,33 ^a [0,22;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	12,9	61	60 (98,4)	6,9	0,45 ^a [0,30;0,66]	<0,0001
SOLO2 Primärstudie	196	92 (46,9)	27,9	99	79 (79,8)	7,1	0,28 ^b [0,21;0,38]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	11 (50,0)	15,3	10	7 (70,0)	5,5	0,42 ^b [0,16;1,15]	0,0694
TSST								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	104 (76,5)	19,1	128	119 (93,0)	14,8	0,53 ^a [0,40;0,69]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	53 (71,6)	21,4	62	56 (90,3)	15,3	0,43 ^a [0,29;0,64]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	17,0	61	59 (96,7)	14,7	0,63 ^a [0,43;0,94]	0,0226
SOLO2 Primärstudie	196	68 (34,7)	NE	99	60 (60,6)	18,2	0,37 ^{b,c} [0,26;0,53]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	10	2 (20,0)	NE	1,78 ^{b,d} [0,44;11,78]	0,4621

Datenquellen: [35, 36, 88].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: Safety Set.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.

b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

c: Mediane TSST im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.

d: Mediane TSST in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Gesundheitszustand mittels FOSI und EQ-5D VAS

Tabelle 4-239: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	<p>Für den Symptomindex des FACT-O, den FOSI, werden folgende Operationalisierungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FOSI 3 Punkte.</p> <p>Erhebungszeitraum war Baseline bis Absetzen der Studienmedikation.</p>
SOLO2	<p>Der EQ-5D ist ein von der EuroQoL Group entwickeltes, standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bewerten können.</p> <p>Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Operationalisierungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Zeit bis zur Verbesserung um die MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung um die MID zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage. <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Die MID beträgt 7 [48].</p> <p>Erhebungszeitraum war Baseline bis Beginn einer Folgetherapie oder Tod.</p> <p>Für die chinesische Kohorte wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben.</p>
<p>EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FOSI						
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, ITT: Intention to Treat, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-241: Ausgangswerte der FOSI/ EQ-5D VAS – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib

Skala Studie	Olaparib			Placebo		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
FOSI						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	117	26,14 (3,412)	129	115	25,43 (3,808)
Studie 19 BRCAm-Population	74	66	25,87 (3,411)	62	56	24,80 (4,123)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	26,47 (3,478)	61	55	26,10 (3,495)
EQ-5D VAS						
SOLO2 Primärstudie	196	187	75,6 (17,63)	99	97	77,2 (15,62)
Datenquellen: [20, 35, 38, 84, 87]. Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS. Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala						

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

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung – FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	100	20 (20,0)	NE	99	17 (17,2)	NE	0,92 ^a [0,48;1,78]	0,8664
Studie 19 BRCAm-Population	58	14 (24,1)	NE	48	9 (18,8)	NE	0,93 ^a [0,40;2,27]	0,9994
Studie 19 BRCAwt-Population	40	6 (15,0)	NE	47	8 (17,0)	NE	0,71 ^a [0,23;2,05]	0,6126
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	154	68 (44,2)	NE	83	30 (36,1)	NE	1,14 ^b [0,75;1,78]	0,6090
Datenquellen: [38, 87]. Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS. Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS. a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung. b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NE: Nicht erreicht, VAS: Visuelle Analogskala								

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

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung – FOSI/ EQ-5D VAS“ – Studie 19/ SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	117	77 (65,8)	2,8	115	67 (58,3)	3,7	1,22 ^a [0,88;1,71]	0,1579
Studie 19 BRCAm-Population	66	45 (68,2)	2,8	56	35 (62,5)	3,7	1,15 ^a [0,74;1,81]	0,4621
Studie 19 BRCAwt-Population	49	30 (61,2)	2,8	55	29 (52,7)	5,6	1,47 ^a [0,88;2,47]	0,1111
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	187	113 (60,4)	12,5	97	60 (61,9)	5,6	0,77 ^b [0,56;1,06]	0,0929
Datenquellen: [38, 87]. Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS. Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS. a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung. b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala								

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-244: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
SOLO2	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der</p>

<p>Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
<p>UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-245: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 “ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
UE											
Studie 19 Gesamt- population	136	132 (97,1)	0,1	9,36	128	119 (93,0)	0,3	8,10	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	1,16 [0,90;1,48]; 0,2540	2,35 [0,69;7,97]; 0,1712 1,04 [0,99;1,10]; 0,1312 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1276
Studie 19 BRCAm- Population	74	72 (97,3)	0,1	12,21	62	58 (93,5)	0,3	7,44	1,92 [1,34;2,77]; 0,0012	1,64 [1,16;2,32]; 0,0049	2,54 [0,43;14,82]; 0,3012 1,04 [0,96;1,12]; 0,3083 0,04 [-0,03;0,11]; 0,3037
Studie 19 BRCAwt- Population	57	56 (98,2)	0,1	7,08	61	58 (95,1)	0,3	11,58	1,62 [1,09;2,39]; 0,0075	0,61 [0,42;0,88]; 0,0087	2,70 [0,27;26,92]; 0,3972 1,03 [0,97;1,10]; 0,3368 0,03 [-0,03;0,10]; 0,3332
SOLO2 Primärstudie	195	192 (98,5)	0,1	21,37	99	94 (94,9)	0,2	10,14	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	2,11 [1,65;2,70]; <0,0001	3,47 [0,79;15,24]; 0,0994 1,04 [0,99;1,09]; 0,1438 0,04 [-0,01;0,08]; 0,1385
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	22 (100)	0,1	16,47	10	10 (100)	0,3	30,69	1,31 [0,61;2,99] 0,3405	0,54 [0,25;1,13]; 0,1025	n. b. n. b. n. b.
SUE											
Studie 19 Gesamt- population	136	31 (22,8)	67,9	0,17	128	11 (8,6)	42,0	0,14	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	1,18 [0,59;2,35]; 0,6364	3,21 [1,52;6,76]; 0,0022 2,65 [1,39;5,05]; 0,0030 0,14 [0,06;0,23]; 0,0011
Studie 19 BRCAm- Population	74	19 (25,7)	67,9	0,18	62	6 (9,7)	42,0	0,14	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	1,26 [0,50;3,17]; 0,6166	3,24 [1,18;8,89]; 0,0222 2,65 [1,13;6,23]; 0,0251 0,16 [0,04;0,28]; 0,0113

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	11 (19,3)	70,5	0,14	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,46 [0,47;4,93]; 0,5982	0,94 [0,33;2,70]; 0,9062	2,93 [0,94;9,12]; 0,0638 2,35 [0,87;6,36]; 0,0912 0,11 [-0,01;0,23]; 0,0779
SOLO2 Primärstudie	195	35 (17,9)	NE	0,13	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	1,27 [0,59;2,75]; 0,5368	2,49 [1,11;5,60]; 0,0275 2,22 [1,07;4,60]; 0,0319 0,10 [0,02;0,17]; 0,0110
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,39	10	1 (10,0)	NE	0,18	2,77 [0,43;54,20] 0,3914	2,17 [0,25;18,58] 0,4794	2,92 [0,28;29,84]; 0,3672 2,27 [0,30;17,01]; 0,4240 0,13 [-0,13;0,38]; 0,3288
Therapieabbruch aufgrund von UE											
Studie 19 Gesamt- population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	2 (1,6)	NE	0,02	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	1,45 [0,31;6,83]; 0,6381	3,92 [0,81;19,05]; 0,0901 3,76 [0,81;17,40]; 0,0896 0,04 [0,00;0,09]; 0,0599
Studie 19 BRCAm- Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	11,86 [0,65;214,88]; 0,0942 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010 0,08 [0,01;0,15]; 0,0183
Studie 19 BRCAwt- Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,57 [0,03;5,92]; 0,6600	0,38 [0,05;2,69]; 0,3321	1,12 [0,15;8,53]; 0,9101 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,07	99	2 (2,0)	NE	0,02	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	2,95 [0,69;12,59]; 0,1436	5,99 [1,37;26,20]; 0,0174 5,33 [1,28;22,28]; 0,0218 0,09 [0,04;0,14]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm- Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3											
Studie 19 Gesamt- population	136	59 (43,4)	22,9	0,40	128	28 (21,9)	NE	0,38	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	1,05 [0,67;1,64]; 0,8359	2,74 [1,59;4,70]; 0,0003 1,98 [1,36;2,90]; 0,0004 0,22 [0,11;0,32]; 0,0001
Studie 19 BRCAm- Population	74	31 (41,9)	56,8	0,33	62	11 (17,7)	NE	0,26	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	1,27 [0,64;2,53]; 0,4949	3,30 [1,48;7,35]; 0,0035 2,36 [1,30;4,30]; 0,0050 0,24 [0,09;0,39]; 0,0013

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	26 (45,6)	16,5	0,49	61	17 (27,9)	12,6	0,59	1,38 [0,73;2,64]; 0,4477	0,84 [0,45;1,54]; 0,5662	2,29 [1,06;4,98]; 0,0361 1,64 [1,00;2,68]; 0,0503 0,18 [0,01;0,35]; 0,0424
SOLO2 Primärstudie	195	72 (36,9)	NE	0,35	99	18 (18,2)	NE	0,25	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	1,39 [0,83;2,33]; 0,2134	2,64 [1,46;4,75]; 0,0013 2,03 [1,29;3,21]; 0,0023 0,19 [0,09;0,29]; 0,0003
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	0,79	10	1 (10,0)	NE	0,18	4,34 [0,78;80,79]; 0,1349	4,40 [0,55;35,17]; 0,1625	5,39 [0,55;52,86]; 0,1482 3,64 [0,52;25,30]; 0,1921 0,26 [-0,01;0,54]; 0,0592

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt- population	136	93 (68,4)	1,9	1,30	128	70 (54,7)	3,7	1,38	1,32 [0,97;1,82]; 0,0660	0,94 [0,69;1,28]; 0,6889	1,79 [1,07;2,98]; 0,0263 1,25 [1,03;1,52]; 0,0245 0,14 [0,02;0,25]; 0,0211
Studie 19 BRCAm- Population	74	53 (71,6)	1,9	1,22	62	35 (56,5)	2,8	1,19	1,42 [0,92;2,21]; 0,0917	1,02 [0,67;1,57]; 0,9169	2,05 [0,99;4,28]; 0,0548 1,27 [0,98;1,65]; 0,0744 0,15 [-0,01;0,31]; 0,0641
Studie 19 BRCAwt- Population	57	37 (64,9)	1,7	1,40	61	34 (55,7)	3,7	1,81	1,22 [0,76;1,97]; 0,3232	0,77 [0,49;1,23]; 0,2817	1,42 [0,67;3,02]; 0,3639 1,16 [0,87;1,56]; 0,3097 0,09 [-0,08;0,27]; 0,3062
SOLO2 Primärstudie	195	152 (77,9)	1,0	2,04	99	48 (48,5)	10,4	0,95	2,23 [1,62;3,12]; <0,0001	2,15 [1,55;2,97]; <0,0001	3,80 [2,25;6,41]; <0,0001 1,61 [1,29;2,00]; <0,0001 0,29 [0,18;0,41]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	12 (54,5)	7,2	1,17	10	3 (30,0)	NE	0,64	1,89 [0,60;8,33]; 0,7465	1,82 [0,51;6,46]; 0,3517	3,83 [0,67;21,94]; 0,1310 1,82 [0,66;5,05]; 0,2510 0,25 [-0,11;0,60]; 0,1718
Asthenie											
Studie 19 Gesamt- population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,34 [0,65;2,85]; 0,4260	0,63 [0,31;1,30]; 0,2131	1,55 [0,67;3,56]; 0,3018 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm- Population	74	12 (16,2)	NE	0,10	62	8 (12,9)	NE	0,18	1,26 [0,51;3,26]; 0,3853	0,57 [0,23;1,39]; 0,2175	1,51 [0,53;4,28]; 0,4376 1,26 [0,55;2,88]; 0,5888 0,03 [-0,09;0,15]; 0,5834

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,01 [0,22;4,46]; 0,6992	0,61 [0,17;2,17]; 0,4477	1,08 [0,22;5,23]; 0,9259 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413
SOLO2 Primärstudie	195	61 (31,3)	NE	0,30	99	27 (27,3)	NE	0,41	1,10 [0,70;1,76]; 0,6681	0,74 [0,47;1,16]; 0,1937	1,21 [0,71;2,08]; 0,4780 1,15 [0,78;1,68]; 0,4828 0,04 [-0,07;0,15]; 0,4719
<i>Fatigue</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	73 (53,7)	10,1	0,65	128	50 (39,1)	13,9	0,81	1,35 [0,94;1,96]; 0,1146	0,80 [0,56;1,14]; 0,2191	1,80 [1,10;2,96]; 0,0203 1,37 [1,05;1,79]; 0,0196 0,15 [0,03;0,27]; 0,0161
Studie 19 BRCAm- Population	74	42 (56,8)	6,5	0,61	62	23 (37,1)	13,9	0,63	1,53 [0,92;2,62]; 0,1365	0,97 [0,58;1,61]; 0,9034	2,35 [1,15;4,82]; 0,0196 1,53 [1,05;2,24]; 0,0284 0,20 [0,03;0,36]; 0,0195
Studie 19 BRCAwt- Population	57	29 (50,9)	10,1	0,69	61	27 (44,3)	NE	1,21	1,24 [0,73;2,11]; 0,3514	0,57 [0,34;0,97]; 0,0383	1,36 [0,65;2,87]; 0,4135 1,15 [0,79;1,68]; 0,4725 0,07 [-0,11;0,25]; 0,4712
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,40	99	15 (15,2)	NE	0,22	2,79 [1,65;5,06]; 0,0002	1,83 [1,05;3,18]; 0,0335	3,50 [1,87;6,56]; <0,0001 2,50 [1,52;4,13]; 0,0003 0,23 [0,13;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,60 [0,38;10,81]; 0,595	1,49 [0,31;7,16]; 0,6199	2,78 [0,36;21,63]; 0,3280 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Fieber											
Studie 19 Gesamt- population	136	14 (10,3)	NE	0,07	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,19 [0,75;7,93]; 0,4216	1,39 [0,46;4,23]; 0,5598	3,57 [1,14;11,24]; 0,0295 3,29 [1,11;9,75]; 0,0312 0,07 [0,01;0,13]; 0,0178
Studie 19 BRCAm- Population	74	9 (12,2)	NE	0,07	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,83 [0,85;90,61]; 0,2813	3,38 [0,43;26,71]; 0,2475	8,79 [1,07;72,27]; 0,0433 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,50 [0,65;4,08]; 0,3799	1,24 [0,51;3,01]; 0,6379	2,41 [0,95;6,07]; 0,0627 2,20 [0,94;5,17]; 0,0704 0,07 [0,01;0,14]; 0,0333
SOC: Augenerkrankungen											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,33 [0,28;6,94]; 0,7578	0,82 [0,21;3,28]; 0,7790	2,51 [0,59;10,75]; 0,2138 2,14 [0,56;8,16]; 0,2650 0,06 [-0,04;0,15]; 0,2542
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt- population	136	50 (36,8)	28,9	0,32	128	31 (24,2)	42,0	0,46	1,14 [0,72;1,82]; 0,7527	0,71 [0,45;1,11]; 0,1303	1,84 [1,08;3,15]; 0,0258 1,52 [1,04;2,21]; 0,0302 0,13 [0,02;0,24]; 0,0252
Studie 19 BRCAm- Population	74	24 (32,4)	NE	0,27	62	17 (27,4)	42,0	0,46	0,84 [0,44;1,63]; 0,5630	0,58 [0,31;1,07]; 0,0827	1,31 [0,62;2,76]; 0,4804 1,18 [0,70;1,99]; 0,5282 0,05 [-0,10;0,20]; 0,5234
Studie 19 BRCAwt- Population	57	26 (45,6)	11,4	0,42	61	14 (23,0)	NE	0,49	1,59 [0,83;3,18]; 0,1885	0,86 [0,45;1,64]; 0,6367	2,86 [1,29;6,35]; 0,0100 1,99 [1,16;3,41]; 0,0127 0,23 [0,06;0,39]; 0,0078

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,36	99	14 (14,1)	NE	0,19	2,30 [1,34;4,26]; 0,0029	1,87 [1,06;3,31]; 0,0318	3,72 [1,97;7,02]; <0,0001 2,68 [1,60;4,50]; 0,0002 0,24 [0,14;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,43	0,57 [0,09;4,55]; 0,4077	0,45 [0,08;2,70]; 0,3831	0,63 [0,09;4,59]; 0,6460 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 0,82 [0,06;11,14]; 0,8831
<i>Dyspnoe</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	18 (13,2)	NE	0,08	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,38 [0,59;3,49]; 0,6026	0,83 [0,36;1,90]; 0,6526	2,66 [1,09;6,52]; 0,0324 2,12 [0,95;4,70]; 0,0650 0,07 [0,00;0,14]; 0,0529
Studie 19 BRCAwt- Population	57	13 (22,8)	NE	0,15	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,99 [0,71;6,40]; 0,3006	1,02 [0,36;2,86]; 0,9714	3,84 [1,23;11,93]; 0,0201 2,78 [1,06;7,31]; 0,0379 0,15 [0,02;0,27]; 0,0263
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	1 (1,0)	NE	0,01	10,28 [2,16;184,21]; 0,0043	7,00 [0,95;51,83]; 0,0568	13,12 [1,74;98,80]; 0,0124 11,68 [1,60;85,21]; 0,0154 0,11 [0,06;0,16]; <0,0001
<i>Husten</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	24 (17,6)	NE	0,12	128	13 (10,2)	NE	0,17	1,15 [0,58;2,37]; 0,6696	0,73 [0,37;1,44]; 0,3644	1,89 [0,92;3,91]; 0,0853 1,74 [0,93;3,26]; 0,0858 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0759
Studie 19 BRCAm- Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,84 [0,31;2,39]; 0,8572	0,57 [0,22;1,48]; 0,2512	1,51 [0,54;4,26]; 0,4326 1,32 [0,54;3,19]; 0,5427 0,04 [-0,08;0,15]; 0,5354

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	13 (22,8)	NE	0,17	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,58 [0,60;4,61]; 0,4101	0,92 [0,35;2,42]; 0,8663	2,63 [0,91;7,61]; 0,0749 2,32 [0,95;5,69]; 0,0662 0,13 [0,00;0,26]; 0,0543
SOLO2 Primärstudie	195	33 (16,9)	NE	0,13	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,48 [1,05;7,29]; 0,0489	2,06 [0,81;5,28]; 0,1313	3,84 [1,44;10,20]; 0,0070 3,35 [1,35;8,32]; 0,0091 0,12 [0,05;0,19]; 0,0006
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	2 (20,0)	NE	0,41	n. b.	n. b.	0,08 [0,00;1,74]; 0,1066 0,10 [0,01;1,83]; 0,1189 -0,20 [-0,45;0,05]; 0,1238
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt- population	136	37 (27,2)	NE	0,23	128	15 (11,7)	NE	0,19	2,07 [1,15;3,92]; 0,0133	1,17 [0,64;2,14]; 0,6017	2,79 [1,44;5,40]; 0,0023 2,32 [1,34;4,02]; 0,0027 0,15 [0,06;0,25]; 0,0011
Studie 19 BRCAm- Population	74	23 (31,1)	NE	0,26	62	6 (9,7)	NE	0,14	3,08 [1,32;8,41]; 0,0039	1,85 [0,75;4,55]; 0,1783	4,16 [1,56;11,09]; 0,0044 3,21 [1,40;7,39]; 0,0060 0,21 [0,09;0,34]; 0,0011
Studie 19 BRCAwt- Population	57	12 (21,1)	NE	0,17	61	9 (14,8)	NE	0,29	1,16 [0,47;2,93]; 0,8567	0,59 [0,25;1,41]; 0,2375	1,50 [0,57;3,94]; 0,4145 1,43 [0,65;3,13]; 0,3749 0,06 [-0,08;0,20]; 0,3720
SOLO2 Primärstudie	195	95 (48,7)	15,8	0,59	99	12 (12,1)	NE	0,17	4,43 [2,53;8,51]; <0,0001	3,52 [1,93;6,42]; <0,0001	6,99 [3,58;13,64]; <0,0001 4,02 [2,32;6,96]; <0,0001 0,37 [0,27;0,46]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	NE	0,99	10	2 (20,0)	NE	0,49	2,58 [0,67;16,91]; 0,2013	2,03 [0,44;9,26]; 0,3608	3,23 [0,52;20,04]; 0,2087 2,27 [0,61;8,52]; 0,2233 0,25 [-0,07;0,58]; 0,1232

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Anämie</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	29 (21,3)	NE	0,15	128	7 (5,5)	NE	0,08	3,54 [1,63;8,86]; 0,0010	1,82 [0,80;4,14]; 0,1568	4,62 [1,94;11,02]; 0,0006 3,90 [1,77;8,59]; 0,0007 0,16 [0,08;0,24]; <0,0001
Studie 19 BRCAm- Population	74	19 (25,7)	NE	0,18	62	3 (4,8)	NE	0,06	5,12 [1,72;21,96]; 0,0041	2,92 [0,86;9,87]; 0,0844	6,94 [1,94;24,90]; 0,0029 5,31 [1,65;17,10]; 0,0052 0,21 [0,10;0,32]; 0,0003
Studie 19 BRCAwt- Population	57	8 (14,0)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,82 [0,55;7,02]; 0,3087	0,78 [0,24;2,60]; 0,6892	2,05 [0,56;7,53]; 0,2816 2,14 [0,68;6,72]; 0,1926 0,07 [-0,03;0,18]; 0,1807
SOLO2 Primärstudie	195	84 (43,1)	NE	0,47	99	7 (7,1)	NE	0,09	6,67 [3,31;15,89]; <0,0001	5,12 [2,37;11,07]; <0,0001	10,17 [4,46;23,17]; <0,0001 6,09 [2,93;12,67]; <0,0001 0,36 [0,27;0,45]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	9 (40,9)	NE	0,8	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	14,78 [0,77;284,03]; 0,0741 9,09 [0,58;142,36]; 0,1160 0,41 [0,17;0,64]; 0,0007
<i>Leukopenie</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,07	99	1 (1,0)	NE	0,01	8,35 [1,73;150,02]; 0,0123	5,83 [0,78;43,46]; 0,0852	11,23 [1,48;85,12]; 0,0192 10,15 [1,38;74,56]; 0,0227 0,09 [0,05;0,14]; 0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Neutropenie</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	5 (5,1)	NE	0,06	1,72 [0,70;5,16]; 0,2765	1,31 [0,50;3,44]; 0,5857	2,51 [0,92;6,82]; 0,0720 2,34 [0,92;5,96]; 0,0758 0,07 [0,00;0,13]; 0,0345
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,38	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,60 [0,33;131,83]; 0,2168 5,26 [0,32;86,90]; 0,2459 0,23 [0,01;0,44]; 0,0369
<i>Thrombozytopenie</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,49	0,52 [0,08;4,05]; 0,7383	0,40 [0,07;2,38]; 0,3116	0,59 [0,07;4,89]; 0,6225 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 -0,06 [-0,35;0,22]; 0,6632
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt-population	136	117 (86,0)	0,2	3,93	128	93 (72,7)	1,0	2,73	1,90 [1,44;2,51]; <0,0001	1,44 [1,10;1,89]; 0,0086	2,29 [1,23;4,29]; 0,0093 1,18 [1,04;1,34]; 0,0086 0,13 [0,04;0,23]; 0,0067
Studie 19 BRCAm-Population	74	63 (85,1)	0,3	3,95	62	45 (72,6)	1,0	2,58	1,77 [1,20;2,63]; 0,0016	1,53 [1,04;2,24]; 0,0301	2,23 [0,94;5,30]; 0,0681 1,17 [0,98;1,40]; 0,0827 0,13 [-0,01;0,26]; 0,0735
Studie 19 BRCAwt-Population	57	51 (89,5)	0,1	3,86	61	46 (75,4)	0,9	3,12	2,26 [1,48;3,45]; 0,0004	1,24 [0,83;1,84]; 0,2960	2,75 [0,97;7,76]; 0,0561 1,19 [1,00;1,40]; 0,0470 0,14 [0,01;0,27]; 0,0401
SOLO2 Primärstudie	195	176 (90,3)	0,2	4,09	99	75 (75,8)	1,8	2,48	1,83 [1,40;2,42]; <0,0001	1,64 [1,26;2,16]; 0,0003	3,01 [1,54;5,87]; 0,0012 1,19 [1,06;1,34]; 0,0044 0,14 [0,05;0,24]; 0,0025

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	19 (86,4)	0,1	6,61	10	5 (50,0)	NE	1,31	3,36 [1,33;10,29]; 0,0136	5,04 [1,88;13,49]; 0,0013	9,90 [1,04;94,21]; 0,0461 1,73 [0,91;3,28]; 0,0950 0,36 [0,02;0,71]; 0,0369
Bauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt- population	136	35 (25,7)	NE	0,20	128	34 (26,6)	NE	0,46	0,69 [0,42;1,13]; 0,1165	0,44 [0,27;0,70]; 0,0006	0,97 [0,56;1,69]; 0,9123 0,97 [0,65;1,45]; 0,8785 -0,01 [-0,11;0,10]; 0,8785
Studie 19 BRCAm- Population	74	18 (24,3)	NE	0,18	62	18 (29,0)	NE	0,43	0,60 [0,30;1,19]; 0,2238	0,43 [0,22;0,82]; 0,0103	0,81 [0,38;1,76]; 0,5994 0,84 [0,48;1,47]; 0,5353 -0,05 [-0,20;0,10]; 0,5368
Studie 19 BRCAwt- Population	57	14 (24,6)	NE	0,19	61	15 (24,6)	NE	0,50	0,65 [0,30;1,39]; 0,2356	0,38 [0,18;0,78]; 0,0089	1,03 [0,44;2,41]; 0,9466 1,00 [0,53;1,88]; 0,9971 0,00 [-0,16;0,16]; 0,9971
SOLO2 Primärstudie	195	47 (24,1)	NE	0,19	99	31 (31,3)	NE	0,47	0,54 [0,34;0,86]; 0,0052	0,41 [0,26;0,64]; 0,0001	0,69 [0,40;1,18]; 0,1788 0,77 [0,52;1,13]; 0,1811 -0,07 [-0,18;0,04]; 0,1961
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Diarrhö											
Studie 19 Gesamt- population	136	37 (27,2)	NE	0,22	128	31 (24,2)	NE	0,42	0,97 [0,59;1,59]; 0,7673	0,52 [0,32;0,84]; 0,0079	1,18 [0,68;2,07]; 0,5563 1,12 [0,74;1,70]; 0,5798 0,03 [-0,08;0,14]; 0,5784

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm- Population	74	22 (29,7)	NE	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,28	1,48 [0,73;3,13]; 0,3409	0,78 [0,38;1,57]; 0,4805	1,80 [0,79;4,10]; 0,1621 1,54 [0,83;2,85]; 0,1729 0,10 [-0,04;0,25]; 0,1557
Studie 19 BRCAwt- Population	57	15 (26,3)	NE	0,23	61	18 (29,5)	17,0	0,63	0,64 [0,30;1,32]; 0,3402	0,37 [0,19;0,74]; 0,0045	0,83 [0,36;1,89]; 0,6585 0,89 [0,50;1,60]; 0,7000 -0,03 [-0,19;0,13]; 0,6989
SOLO2 Primärstudie	195	64 (32,8)	33,0	0,29	99	20 (20,2)	NE	0,29	1,35 [0,83;2,29]; 0,2752	1,02 [0,62;1,69]; 0,9292	1,93 [1,09;3,44]; 0,0246 1,62 [1,05;2,52]; 0,0306 0,13 [0,02;0,23]; 0,0163
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800
<i>Dyspepsie</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	27 (19,9)	NE	0,14	128	11 (8,6)	NE	0,14	2,01 [1,01;4,28]; 0,0404	1,02 [0,50;2,05]; 0,9634	2,62 [1,24;5,56]; 0,0119 2,31 [1,20;4,46]; 0,0127 0,11 [0,03;0,20]; 0,0077
Studie 19 BRCAm- Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	4 (6,5)	NE	0,08	2,75 [0,97;9,77]; 0,0941	1,32 [0,43;4,01]; 0,6238	3,39 [1,05;10,99]; 0,0416 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt- Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	7 (11,5)	NE	0,23	1,51 [0,58;4,19]; 0,1337	0,79 [0,31;2,02]; 0,6267	2,02 [0,73;5,61]; 0,1769 1,83 [0,78;4,33]; 0,1664 0,10 [-0,04;0,23]; 0,1571
SOLO2 Primärstudie	195	22 (11,3)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,11	1,26 [0,58;3,04]; 0,5614	0,78 [0,35;1,76]; 0,5573	1,47 [0,63;3,47]; 0,3755 1,40 [0,65;3,02]; 0,3970 0,03 [-0,04;0,10]; 0,3678

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Erbrechen</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	48 (35,3)	NE	0,30	128	18 (14,1)	NE	0,22	2,44 [1,44;4,32]; 0,0006	1,32 [0,77;2,27]; 0,3122	3,32 [1,80;6,13]; 0,0001 2,51 [1,55;4,08]; 0,0002 0,21 [0,11;0,31]; <0,0001
Studie 19 BRCAm- Population	74	28 (37,8)	NE	0,33	62	5 (8,1)	NE	0,11	4,82 [2,02;14,23]; 0,0003	3,10 [1,20;8,04]; 0,0197	7,11 [2,52;20,03]; 0,0002 4,69 [1,93;11,42]; 0,0007 0,30 [0,17;0,43]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt- Population	57	20 (35,1)	NE	0,27	61	13 (21,3)	NE	0,43	1,40 [0,68;2,95]; 0,2210	0,63 [0,32;1,27]; 0,2006	1,90 [0,82;4,41]; 0,1324 1,65 [0,91;2,99]; 0,1020 0,14 [-0,02;0,30]; 0,0935
SOLO2 Primärstudie	195	73 (37,4)	NE	0,35	99	19 (19,2)	NE	0,26	1,87 [1,15;3,19]; 0,0188	1,37 [0,83;2,27]; 0,2199	2,52 [1,41;4,49]; 0,0018 1,95 [1,25;3,04]; 0,0031 0,18 [0,08;0,29]; 0,0005
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	1 (10,0)	NE	0,18	3,44 [0,60;64,82]; 0,1677	3,27 [0,40;26,59]; 0,2676	5,00 [0,49;50,59]; 0,1733 3,18 [0,45;22,53]; 0,2465 0,22 [-0,05;0,49]; 0,1121
<i>Gebülter Bauch</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	11 (8,6)	NE	0,13	1,29 [0,61;2,86]; 0,4317	0,79 [0,38;1,63]; 0,5174	1,99 [0,90;4,36]; 0,0871 1,80 [0,90;3,58]; 0,0952 0,07 [-0,01;0,15]; 0,0843
Studie 19 BRCAm- Population	74	12 (16,2)	76,3	0,10	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,26 [0,47;3,70]; 0,6355	0,79 [0,30;2,11]; 0,6419	1,95 [0,67;5,68]; 0,2210 1,68 [0,67;4,20]; 0,2715 0,07 [-0,05;0,18]; 0,2511

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	3 (4,9)	NE	0,09	2,44 [0,67;11,42]; 0,0676	1,26 [0,34;4,67]; 0,7257	3,73 [0,93;14,91]; 0,0626 3,21 [0,91;11,27]; 0,0687 0,11 [0,00;0,22]; 0,0508
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	3 (30,0)	NE	0,59	0,29 [0,04;1,77]; 0,0989	0,22 [0,04;1,33]; 0,0991	0,22 [0,03;1,75]; 0,1530 0,30 [0,06;1,54]; 0,1500 -0,21 [-0,52;0,10]; 0,1839
Oberbauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt- population	136	25 (18,4)	NE	0,12	128	11 (8,6)	52,6	0,14	1,79 [0,88;3,88]; 0,2791	0,88 [0,43;1,79]; 0,7266	2,62 [1,22;5,66]; 0,0139 2,14 [1,10;4,17]; 0,0254 0,10 [0,02;0,18]; 0,0182
Studie 19 BRCAm- Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	5 (8,1)	52,6	0,11	2,01 [0,74;6,35]; 0,3528	1,02 [0,37;2,82]; 0,9737	2,79 [0,93;8,38]; 0,0668 2,35 [0,89;6,15]; 0,0829 0,11 [0,00;0,22]; 0,0576
Studie 19 BRCAwt- Population	57	10 (17,5)	NE	0,13	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,51 [0,48;5,14]; 0,6551	0,81 [0,28;2,38]; 0,7059	2,75 [0,85;8,88]; 0,0916 2,14 [0,78;5,88]; 0,1401 0,09 [-0,03;0,21]; 0,1280
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	12 (12,1)	NE	0,16	0,66 [0,33;1,41]; 0,2319	0,48 [0,24;0,98]; 0,0434	0,87 [0,41;1,86]; 0,7284 0,89 [0,46;1,73]; 0,7281 -0,01 [-0,09;0,06]; 0,7328
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	14,8	0,19	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,21 [0,14;25,66]; 0,8875	0,94 [0,10;9,06]; 0,9591	1,54 [0,14;17,49]; 0,7284 1,36 [0,16;11,55]; 0,7760 0,04 [-0,20;0,27]; 0,7615

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Obstipation</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	30 (22,1)	NE	0,16	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,19 [0,62;2,37]; 0,5683	0,92 [0,49;1,73]; 0,7887	2,30 [1,15;4,59]; 0,0183 2,02 [1,12;3,63]; 0,0191 0,11 [0,02;0,20]; 0,0135
Studie 19 BRCAm- Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,92 [0,37;2,51]; 0,9771	0,89 [0,36;2,16]; 0,7911	2,32 [0,87;6,19]; 0,0927 1,92 [0,84;4,36]; 0,1211 0,10 [-0,02;0,23]; 0,0983
Studie 19 BRCAwt- Population	57	13 (22,8)	NE	0,19	61	7 (11,5)	NE	0,22	1,49 [0,59;4,08]; 0,2433	0,88 [0,35;2,21]; 0,7868	2,37 [0,86;6,52]; 0,0958 1,99 [0,85;4,63]; 0,1111 0,11 [-0,02;0,25]; 0,1003
SOLO2 Primärstudie	195	40 (20,5)	NE	0,16	99	23 (23,2)	NE	0,35	0,67 [0,40;1,14]; 0,1421	0,48 [0,29;0,80]; 0,0046	0,84 [0,47;1,52]; 0,5737 0,88 [0,56;1,39]; 0,5895 -0,03 [-0,13;0,07]; 0,5964
<i>Übelkeit</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	96 (70,6)	0,3	1,30	128	46 (35,9)	NE	0,74	2,81 [1,98;4,04]; <0,0001	1,77 [1,24;2,51]; 0,0015	4,41 [2,60;7,48]; <0,0001 1,96 [1,52;2,54]; <0,0001 0,35 [0,23;0,46]; <0,0001
Studie 19 BRCAm- Population	74	54 (73,0)	0,3	1,98	62	20 (32,3)	NE	0,56	3,64 [2,20;6,26]; <0,0001	3,54 [2,12;5,92]; <0,0001	6,50 [2,98;14,21]; <0,0001 2,26 [1,54;3,33]; <0,0001 0,41 [0,25;0,56]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt- Population	57	40 (70,2)	0,5	0,88	61	25 (41,0)	10,2	1,02	2,21 [1,33;3,73]; 0,0022	0,86 [0,52;1,42]; 0,5516	3,35 [1,53;7,30]; 0,0024 1,71 [1,21;2,42]; 0,0023 0,29 [0,12;0,46]; 0,0008

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	148 (75,9)	0,3	1,91	99	33 (33,3)	NE	0,54	3,51 [2,43;5,21]; <0,0001	3,54 [2,43;5,16]; <0,0001	6,32 [3,71;10,76]; <0,0001 2,28 [1,70;3,04]; <0,0001 0,43 [0,32;0,54]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	18 (81,8)	0,1	3,46	10	1 (10,0)	NE	0,19	13,11 [2,65;237,20]; 0,0042	18,38 [2,45;137,67]; 0,0046	42,16 [3,82;465,22]; 0,0023 8,18 [1,26;53,07]; 0,0276 0,72 [0,47;0,96]; <0,0001
<i>Unterbauchschmerzen</i>											
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	7 (11,3)	NE	0,15	0,24 [0,05;0,90]; 0,0715	0,14 [0,04;0,53]; 0,0039	0,32 [0,08;1,36]; 0,1232 0,36 [0,10;1,33]; 0,1253 -0,07 [-0,16;0,02]; 0,1178
<i>Zahnfleischentzündung</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,08	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,33 [0,56;3,69]; 0,5618	0,93 [0,37;2,32]; 0,8817	1,77 [0,68;4,58]; 0,2414 1,69 [0,70;4,08]; 0,2411 0,04 [-0,02;0,11]; 0,1948
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse											
Studie 19 Gesamt-population	136	12 (8,8)	NE	0,05	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,50 [0,22;1,12]; 0,1500	0,31 [0,14;0,68]; 0,0031	0,79 [0,35;1,78]; 0,5635 0,81 [0,39;1,68]; 0,5654 -0,02 [-0,09;0,05]; 0,5654
Studie 19 BRCAwt-Population	57	5 (8,8)	NE	0,06	61	8 (13,1)	NE	0,25	0,53 [0,16;1,62]; 0,5428	0,23 [0,07;0,69]; 0,0090	0,62 [0,18;2,10]; 0,4445 0,67 [0,23;1,93]; 0,4560 -0,04 [-0,16;0,07]; 0,4477
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
Studie 19 Gesamt-population	136	41 (30,1)	NE	0,25	128	35 (27,3)	NE	0,55	0,89 [0,56;1,42]; 0,5747	0,46 [0,29;0,72]; 0,0007	1,16 [0,68;1,98]; 0,5941 1,10 [0,75;1,61]; 0,6157 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6147

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm- Population	74	24 (32,4)	70,0	0,23	62	15 (24,2)	NE	0,43	1,04 [0,54;2,06]; 0,9870	0,55 [0,29;1,04]; 0,0653	1,48 [0,69;3,20]; 0,3124 1,34 [0,77;2,32]; 0,2961 0,08 [-0,07;0,23]; 0,2842
Studie 19 BRCAwt- Population	57	17 (29,8)	NE	0,30	61	18 (29,5)	NE	0,67	0,83 [0,42;1,65]; 0,4044	0,45 [0,23;0,87]; 0,0169	0,95 [0,42;2,12]; 0,8914 1,01 [0,58;1,76]; 0,9700 0,00 [-0,16;0,17]; 0,9700
SOLO2 Primärstudie	195	58 (29,7)	NE	0,27	99	26 (26,3)	NE	0,39	0,94 [0,60;1,53]; 0,8224	0,69 [0,43;1,09]; 0,1144	1,19 [0,69;2,05]; 0,5407 1,13 [0,76;1,68]; 0,5361 0,03 [-0,07;0,14]; 0,5270
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt- population	136	70 (51,5)	7,2	0,69	128	49 (38,3)	12,9	0,82	1,27 [0,88;1,85]; 0,1900	0,84 [0,59;1,22]; 0,3634	1,70 [1,03;2,78]; 0,0362 1,34 [1,02;1,77]; 0,0341 0,13 [0,01;0,25]; 0,0297
Studie 19 BRCAm- Population	74	40 (54,1)	5,4	0,66	62	24 (38,7)	18,5	0,74	1,40 [0,84;2,37]; 0,1239	0,89 [0,53;1,47]; 0,6425	1,90 [0,94;3,82]; 0,0736 1,40 [0,96;2,04]; 0,0827 0,15 [-0,01;0,32]; 0,0702
Studie 19 BRCAwt- Population	57	29 (50,9)	7,2	0,76	61	23 (37,7)	10,3	0,92	1,25 [0,71;2,21]; 0,3458	0,83 [0,48;1,44]; 0,5159	1,73 [0,82;3,63]; 0,1475 1,35 [0,89;2,04]; 0,1533 0,13 [-0,05;0,31]; 0,1466
SOLO2 Primärstudie	195	111 (56,9)	8,4	0,77	99	32 (32,3)	NE	0,57	1,85 [1,26;2,80]; 0,0027	1,36 [0,92;2,02]; 0,1244	2,76 [1,66;4,59]; <0,0001 1,76 [1,29;2,40]; 0,0003 0,25 [0,13;0,36]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,29	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Geschmacksstörung											
Studie 19 Gesamt- population	136	22 (16,2)	NE	0,12	128	8 (6,3)	NE	0,10	2,39 [1,10;5,75]; 0,0176	1,20 [0,53;2,69]; 0,6644	2,93 [1,21;7,08]; 0,0169 2,59 [1,20;5,60]; 0,0158 0,10 [0,02;0,17]; 0,0093
Studie 19 BRCAm- Population	74	14 (18,9)	NE	0,12	62	4 (6,5)	NE	0,08	3,48 [1,22;12,44]; 0,0059	1,43 [0,47;4,34]; 0,5282	4,56 [1,26;16,48]; 0,0205 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt- Population	57	7 (12,3)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,62 [0,47;6,30]; 0,3568	0,80 [0,23;2,72]; 0,7156	1,91 [0,51;7,11]; 0,3366 1,87 [0,58;6,06]; 0,2950 0,06 [-0,05;0,16]; 0,2874
SOLO2 Primärstudie	195	52 (26,7)	NE	0,23	99	7 (7,1)	NE	0,09	3,77 [1,83;9,13]; 0,0005	2,45 [1,11;5,39]; 0,0262	4,95 [2,14;11,49]; 0,0002 3,77 [1,78;7,99]; 0,0005 0,20 [0,12;0,28]; <0,0001
Kopfschmerzen											
Studie 19 Gesamt- population	136	29 (21,3)	NE	0,17	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,42 [0,78;2,67]; 0,1902	0,77 [0,42;1,41]; 0,3981	1,76 [0,91;3,40]; 0,0929 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817
Studie 19 BRCAm- Population	74	14 (18,9)	NE	0,14	62	11 (17,7)	NE	0,25	0,92 [0,41;2,11]; 0,9189	0,55 [0,25;1,22]; 0,1413	1,08 [0,45;2,61]; 0,8631 1,07 [0,52;2,18]; 0,8600 0,01 [-0,12;0,14]; 0,8596
Studie 19 BRCAwt- Population	57	15 (26,3)	NE	0,22	61	5 (8,2)	NE	0,16	3,20 [1,22;9,95]; 0,0206	1,39 [0,50;3,81]; 0,5274	4,13 [1,37;12,38]; 0,0115 3,21 [1,25;8,26]; 0,0156 0,18 [0,05;0,31]; 0,0078

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	49 (25,1)	NE	0,22	99	13 (13,1)	NE	0,19	1,84 [1,02;3,54]; 0,0464	1,17 [0,63;2,16]; 0,6148	2,23 [1,14;4,34]; 0,0187 1,91 [1,09;3,36]; 0,0235 0,12 [0,03;0,21]; 0,0091
<i>Periphere Neuropathie</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	9 (12,2)	NE	0,08	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,24 [0,75;79,61]; 0,1385	3,71 [0,47;29,27]; 0,2138	8,28 [1,01;68,02]; 0,0490 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
<i>Schwindelgefühl</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	21 (15,4)	NE	0,11	128	9 (7,0)	NE	0,11	1,90 [0,88;4,45]; 0,1555	1,01 [0,46;2,22]; 0,9702	2,46 [1,08;5,63]; 0,0329 2,20 [1,05;4,61]; 0,0379 0,08 [0,01;0,16]; 0,0283
Studie 19 BRCAm- Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	3 (4,8)	NE	0,06	3,59 [1,13;15,85]; 0,0715	1,82 [0,52;6,40]; 0,3478	4,54 [1,21;17,05]; 0,0249 3,63 [1,08;12,17]; 0,0366 0,13 [0,03;0,23]; 0,0143
Studie 19 BRCAwt- Population	57	8 (14,0)	NE	0,11	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,00 [0,31;3,22]; 0,7315	0,58 [0,20;1,68]; 0,3197	1,33 [0,41;4,25]; 0,6345 1,43 [0,53;3,86]; 0,4838 0,04 [-0,08;0,16]; 0,4822
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,28 [0,94;6,77]; 0,0777	1,62 [0,62;4,22]; 0,3234	2,97 [1,10;8,03]; 0,0322 2,64 [1,05;6,66]; 0,0399 0,08 [0,02;0,15]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
Studie 19 Gesamt- population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,05 [0,50;2,29]; 0,8452	0,61 [0,30;1,26]; 0,1845	1,57 [0,72;3,42]; 0,2532 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm- Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	5 (8,1)	NE	0,11	1,33 [0,46;4,35]; 0,6768	0,76 [0,26;2,22]; 0,6165	1,87 [0,59;5,86]; 0,2856 1,68 [0,60;4,64]; 0,3208 0,05 [-0,05;0,16]; 0,3010
Studie 19 BRCAwt- Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	7 (11,5)	NE	0,23	0,79 [0,26;2,39]; 0,9052	0,49 [0,18;1,31]; 0,1544	1,31 [0,43;3,93]; 0,6343 1,38 [0,55;3,45]; 0,4963 0,04 [-0,08;0,17]; 0,4951
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,06	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,47 [0,22;1,07]; 0,0591	0,44 [0,21;0,94]; 0,0342	0,82 [0,37;1,81]; 0,6171 0,83 [0,41;1,69]; 0,6088 -0,02 [-0,09;0,06]; 0,6187
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	5 (8,2)	NE	0,15	0,80 [0,21;3,00]; 0,6730	0,51 [0,16;1,67]; 0,2658	1,28 [0,36;4,54]; 0,7061 1,28 [0,41;3,98]; 0,6645 0,02 [-0,08;0,13]; 0,6645
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	23 (16,9)	NE	0,12	128	26 (20,3)	25,7	0,39	0,56 [0,31;1,00]; 0,0677	0,31 [0,17;0,54]; <0,0001	0,75 [0,40;1,42]; 0,3781 0,83 [0,50;1,38]; 0,4783 -0,03 [-0,13;0,06]; 0,4780
Studie 19 BRCAm- Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	18 (29,0)	23,0	0,54	0,34 [0,15;0,73]; 0,0132	0,17 [0,08;0,35]; <0,0001	0,42 [0,18;1,01]; 0,0518 0,51 [0,26;1,00]; 0,0502 -0,14 [-0,28;0,00]; 0,0458

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	8 (13,1)	NE	0,26	1,24 [0,49;3,24]; 0,6469	0,69 [0,28;1,69]; 0,4202	1,82 [0,66;4,99]; 0,2460 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,06 [0,48;2,56]; 0,8682	0,77 [0,34;1,74]; 0,5267	1,37 [0,58;3,22]; 0,4758 1,33 [0,61;2,90]; 0,4691 0,03 [-0,04;0,10]; 0,4458
Hitzewallung											
Studie 19 Gesamt- population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	16 (12,5)	NE	0,21	0,20 [0,06;0,53]; 0,0021	0,11 [0,04;0,29]; <0,0001	0,23 [0,08;0,67]; 0,0069 0,29 [0,11;0,78]; 0,0139 -0,09 [-0,15;-0,02]; 0,0082
Studie 19 BRCAm- Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	12 (19,4)	NE	0,29	0,26 [0,08;0,73]; 0,0141	0,13 [0,05;0,37]; 0,0001	0,30 [0,10;0,93]; 0,0363 0,35 [0,13;0,94]; 0,0367 -0,13 [-0,24;-0,01]; 0,0300
Hypertonie											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,55 [0,56;17,82]; 0,2398	1,23 [0,25;6,10]; 0,7984	3,76 [0,72;19,66]; 0,1172 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 BRCAm- Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,57 [0,59;68,38]; 0,3271	2,82 [0,35;22,58]; 0,3276	7,58 [0,90;64,07]; 0,0628 6,70 [0,86;52,13]; 0,0691 0,09 [0,01;0,17]; 0,0198
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	72 (52,9)	9,1	0,63	128	47 (36,7)	17,3	0,81	1,10 [0,75;1,61]; 0,6445	0,79 [0,54;1,13]; 0,1977	1,95 [1,18;3,21]; 0,0088 1,44 [1,09;1,90]; 0,0097 0,16 [0,04;0,28]; 0,0072

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm- Population	74	41 (55,4)	11,2	0,55	62	23 (37,1)	11,0	0,72	1,09 [0,65;1,87]; 0,6808	0,77 [0,46;1,28]; 0,3044	2,23 [1,09;4,53]; 0,0273 1,49 [1,02;2,19]; 0,0402 0,18 [0,02;0,35]; 0,0298
Studie 19 BRCAwt- Population	57	30 (52,6)	7,0	0,80	61	23 (37,7)	NE	0,95	1,11 [0,63;1,95]; 0,7552	0,84 [0,49;1,45]; 0,5388	1,85 [0,88;3,88]; 0,1025 1,40 [0,93;2,09]; 0,1072 0,15 [-0,03;0,33]; 0,0998
SOLO2 Primärstudie	195	107 (54,9)	11,2	0,64	99	40 (40,4)	14,1	0,75	0,98 [0,68;1,44]; 0,8765	0,86 [0,60;1,23]; 0,4080	1,80 [1,10;2,95]; 0,0199 1,36 [1,04;1,78]; 0,0269 0,14 [0,03;0,26]; 0,0174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	11,6	0,8	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,33 [0,39;6,12]; 0,9573	1,24 [0,34;4,51]; 0,7421	1,96 [0,39;9,84]; 0,4127 1,52 [0,53;4,34]; 0,4387 0,15 [-0,20;0,51]; 0,3896
Harnwegsinfektion											
Studie 19 Gesamt- population	136	16 (11,8)	NE	0,07	128	7 (5,5)	NE	0,08	1,31 [0,53;3,51]; 0,7245	0,89 [0,37;2,16]; 0,7977	2,30 [0,91;5,82]; 0,0789 2,15 [0,92;5,06]; 0,0790 0,06 [0,00;0,13]; 0,0653
Studie 19 BRCAm- Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,25 [0,39;4,70]; 0,9343	0,94 [0,29;3,00]; 0,9165	2,24 [0,66;7,61]; 0,1968 2,09 [0,69;6,35]; 0,1915 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1622
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,09 [0,43;14,84]; 0,3567	1,19 [0,24;5,90]; 0,8311	3,75 [0,72;19,57]; 0,1167 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,07	99	10 (10,1)	NE	0,13	0,69 [0,32;1,56]; 0,3631	0,50 [0,23;1,07]; 0,0751	0,90 [0,40;2,03]; 0,7954 0,91 [0,44;1,90]; 0,8099 -0,01 [-0,08;0,06]; 0,8126

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,29 [0,55;3,24]; 0,5763	0,93 [0,41;2,12]; 0,8571	2,56 [1,06;6,18]; 0,0372 2,24 [1,01;4,93]; 0,0460 0,08 [0,01;0,15]; 0,0350
Studie 19 BRCAm- Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	6 (9,7)	17,3	0,14	1,00 [0,37;3,00]; 0,7441	0,76 [0,29;2,00]; 0,5776	2,14 [0,74;6,16]; 0,1580 1,82 [0,73;4,49]; 0,1974 0,08 [-0,03;0,19]; 0,1739
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,51	10	2 (20,0)	NE	0,43	1,16 [0,27;7,91]; 0,7793	1,19 [0,25;5,71]; 0,8316	1,52 [0,22;10,47]; 0,6703 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
<i>Nasopharyngitis</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,02 [0,51;2,09]; 0,8218	0,58 [0,30;1,14]; 0,1163	1,46 [0,70;3,02]; 0,3095 1,41 [0,75;2,66]; 0,2847 0,05 [-0,04;0,13]; 0,2777
Studie 19 BRCAm- Population	74	11 (14,9)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,56 [0,51;5,75]; 0,6440	0,94 [0,30;2,95]; 0,9161	2,54 [0,76;8,50]; 0,1303 2,30 [0,77;6,88]; 0,1346 0,08 [-0,02;0,19]; 0,1044
Studie 19 BRCAwt- Population	57	10 (17,5)	NE	0,16	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,86 [0,35;2,13]; 0,5668	0,46 [0,19;1,11]; 0,0833	1,04 [0,39;2,76]; 0,9440 1,07 [0,48;2,38]; 0,8678 0,01 [-0,12;0,15]; 0,8679
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,60 [0,29;1,31]; 0,2237	0,52 [0,25;1,08]; 0,0814	0,95 [0,44;2,08]; 0,9037 0,97 [0,49;1,93]; 0,9291 0,00 [-0,08;0,07]; 0,9294

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	33 (24,3)	69,7	0,19	128	22 (17,2)	NE	0,30	0,98 [0,56;1,75]; 0,8187	0,64 [0,37;1,10]; 0,1059	1,56 [0,84;2,89]; 0,1595 1,41 [0,87;2,29]; 0,1612 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1539
Studie 19 BRCAm- Population	74	21 (28,4)	47,2	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,29	1,02 [0,50;2,18]; 0,8477	0,76 [0,38;1,55]; 0,4551	1,76 [0,76;4,08]; 0,1893 1,47 [0,79;2,74]; 0,2292 0,09 [-0,05;0,23]; 0,2136
Studie 19 BRCAwt- Population	57	11 (19,3)	69,7	0,14	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,77 [0,29;1,99]; 0,8010	0,43 [0,18;1,02]; 0,0551	1,32 [0,50;3,48]; 0,5697 1,18 [0,54;2,56]; 0,6805 0,03 [-0,11;0,17]; 0,6806
SOLO2 Primärstudie	195	37 (19,0)	NE	0,15	99	14 (14,1)	NE	0,19	1,07 [0,59;2,06]; 0,8030	0,77 [0,42;1,43]; 0,4110	1,42 [0,73;2,78]; 0,3040 1,34 [0,76;2,36]; 0,3082 0,05 [-0,04;0,14]; 0,2816
Depression											
Studie 19 BRCAm- Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	6 (9,7)	NE	0,13	0,83 [0,28;2,61]; 0,9981	0,49 [0,17;1,41]; 0,1873	1,21 [0,37;3,93]; 0,7545 1,12 [0,41;3,05]; 0,8287 0,01 [-0,09;0,11]; 0,8277
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	65 (47,8)	14,7	0,57	128	52 (40,6)	11,1	0,95	0,88 [0,60;1,29]; 0,5172	0,60 [0,42;0,86]; 0,0059	1,35 [0,83;2,21]; 0,2291 1,18 [0,90;1,55]; 0,2439 0,07 [-0,05;0,19]; 0,2398
Studie 19 BRCAm- Population	74	34 (45,9)	21,2	0,48	62	24 (38,7)	17,2	0,81	0,79 [0,46;1,38]; 0,4555	0,59 [0,35;1,00]; 0,0508	1,39 [0,69;2,77]; 0,3562 1,19 [0,80;1,77]; 0,3998 0,07 [-0,09;0,24]; 0,3932

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	31 (54,4)	6,0	0,77	61	28 (45,9)	9,8	1,25	1,03 [0,61;1,75]; 0,9275	0,61 [0,37;1,02]; 0,0617	1,43 [0,68;3,01]; 0,3504 1,18 [0,83;1,70]; 0,3579 0,08 [-0,10;0,26]; 0,3553
SOLO2 Primärstudie	195	90 (46,2)	18,7	0,50	99	46 (46,5)	9,2	0,96	0,75 [0,53;1,09]; 0,1491	0,53 [0,37;0,75]; 0,0004	0,99 [0,61;1,61]; 0,9626 0,99 [0,77;1,29]; 0,9597 0,00 [-0,12;0,12]; 0,9597
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	0,44	10	4 (40,0)	NE	1,22	0,43 [0,11;1,79]; 0,3191	0,36 [0,10;1,27]; 0,1121	0,50 [0,10;2,58]; 0,4114 0,68 [0,25;1,89]; 0,4621 -0,13 [-0,48;0,23]; 0,4836
Gelenkschmerzen											
Studie 19 Gesamt- population	136	24 (17,6)	NE	0,14	128	18 (14,1)	NE	0,23	0,91 [0,49;1,73]; 0,8099	0,60 [0,33;1,11]; 0,1029	1,26 [0,65;2,47]; 0,4933 1,25 [0,72;2,20]; 0,4280 0,04 [-0,05;0,12]; 0,4243
Studie 19 BRCAm- Population	74	12 (16,2)	NE	0,11	62	10 (16,1)	NE	0,24	0,70 [0,29;1,71]; 0,6106	0,47 [0,20;1,08]; 0,0764	1,00 [0,39;2,52]; 0,9943 1,01 [0,47;2,17]; 0,9890 0,00 [-0,12;0,13]; 0,9890
Studie 19 BRCAwt- Population	57	12 (21,1)	NE	0,21	61	8 (13,1)	NE	0,25	1,18 [0,47;3,10]; 0,8272	0,81 [0,33;1,99]; 0,6510	1,79 [0,66;4,85]; 0,2527 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	29 (14,9)	NE	0,11	99	15 (15,2)	NE	0,21	0,80 [0,43;1,54]; 0,5520	0,54 [0,29;1,01]; 0,0553	0,98 [0,50;1,94]; 0,9624 0,98 [0,55;1,74]; 0,9493 0,00 [-0,09;0,08]; 0,9495

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Muskelkrämpfe</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	1 (1,6)	NE	0,03	5,94 [0,98;113,34]; 0,0987	2,74 [0,33;22,73]; 0,3514	8,63 [0,95;78,08]; 0,0551 6,42 [0,80;51,71]; 0,0806 0,09 [0,00;0,17]; 0,0424
<i>Muskelschmerzen</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	7 (11,5)	NE	0,22	0,32 [0,05;1,32]; 0,1236	0,11 [0,02;0,53]; 0,0058	0,29 [0,06;1,48]; 0,1347 0,31 [0,07;1,41]; 0,1289 -0,08 [-0,17;0,01]; 0,0937
<i>Rückenschmerzen</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	25 (18,4)	NE	0,13	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,99 [0,50;2,03]; 0,8428	0,71 [0,37;1,37]; 0,3121	1,88 [0,92;3,83]; 0,0826 1,68 [0,91;3,09]; 0,0942 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0847
Studie 19 BRCAm- Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	9 (14,5)	NE	0,21	0,83 [0,35;2,05]; 0,6258	0,65 [0,29;1,47]; 0,3034	1,72 [0,69;4,27]; 0,2452 1,49 [0,71;3,13]; 0,2937 0,07 [-0,06;0,20]; 0,2781
Studie 19 BRCAwt- Population	57	9 (15,8)	NE	0,12	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,22 [0,38;4,23]; 0,7308	0,78 [0,26;2,32]; 0,6502	2,12 [0,66;6,85]; 0,2074 1,93 [0,69;5,41]; 0,2130 0,08 [-0,04;0,19]; 0,2036
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	13 (13,1)	28,9	0,18	0,58 [0,29;1,21]; 0,1756	0,49 [0,25;0,96]; 0,0385	0,88 [0,42;1,82]; 0,7249 0,90 [0,48;1,70]; 0,7407 -0,01 [-0,09;0,07]; 0,7448
<i>Schmerzen in einer Extremität</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	6 (10,5)	NE	0,09	61	4 (6,6)	NE	0,12	0,81 [0,18;3,57]; 0,8249	0,71 [0,20;2,53]; 0,6023	1,63 [0,43;6,20]; 0,4756 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	43 (31,6)	NE	0,29	128	37 (28,9)	NE	0,51	0,89 [0,57;1,40]; 0,7345	0,57 [0,37;0,89]; 0,0132	1,10 [0,65;1,88]; 0,7209 1,09 [0,76;1,58]; 0,6323 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6315
Studie 19 BRCAm- Population	74	22 (29,7)	NE	0,25	62	15 (24,2)	NE	0,35	1,11 [0,58;2,19]; 0,4752	0,73 [0,38;1,40]; 0,3399	1,36 [0,63;2,95]; 0,4317 1,23 [0,70;2,16]; 0,4731 0,06 [-0,09;0,20]; 0,4665
Studie 19 BRCAwt- Population	57	19 (33,3)	NE	0,33	61	21 (34,4)	NE	0,77	0,73 [0,38;1,40]; 0,4013	0,42 [0,23;0,79]; 0,0068	0,92 [0,41;2,06]; 0,8423 0,97 [0,58;1,60]; 0,9003 -0,01 [-0,18;0,16]; 0,9002
SOLO2 Primärstudie	195	88 (45,1)	25,3	0,53	99	26 (26,3)	NE	0,43	1,73 [1,13;2,74]; 0,0172	1,24 [0,80;1,91]; 0,3426	2,34 [1,37;4,00]; 0,0018 1,72 [1,19;2,47]; 0,0036 0,19 [0,08;0,30]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,07 [0,30;4,96]; 0,8862	1,05 [0,28;3,95]; 0,9462	1,46 [0,28;7,71]; 0,6573 1,21 [0,40;3,63]; 0,7309 0,06 [-0,28;0,41]; 0,7200
Hypomagnesiämie											
SOLO2 Primärstudie	195	28 (14,4)	NE	0,11	99	10 (10,1)	NE	0,14	1,23 [0,61;2,69]; 0,5965	0,82 [0,40;1,69]; 0,5937	1,49 [0,69;3,22]; 0,3042 1,42 [0,72;2,81]; 0,3109 0,04 [-0,03;0,12]; 0,2791
Verminderter Appetit											
Studie 19 Gesamt- population	136	29 (21,3)	NE	0,16	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,33 [0,73;2,50]; 0,3315	0,77 [0,42;1,41]; 0,3995	1,70 [0,87;3,31]; 0,1198 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm- Population	74	15 (20,3)	NE	0,14	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,92 [0,77;5,43]; 0,1463	1,11 [0,43;2,85]; 0,8343	2,46 [0,88;6,87]; 0,0850 2,09 [0,86;5,07]; 0,1014 0,11 [-0,01;0,22]; 0,0772
Studie 19 BRCAwt- Population	57	13 (22,8)	NE	0,18	61	10 (16,4)	NE	0,31	1,15 [0,50;2,75]; 0,8032	0,59 [0,26;1,34]; 0,2076	1,52 [0,56;4,08]; 0,4082 1,39 [0,66;2,92]; 0,3826 0,06 [-0,08;0,21]; 0,3799
SOLO2 Primärstudie	195	43 (22,1)	NE	0,19	99	11 (11,1)	NE	0,15	1,91 [1,02;3,91]; 0,0616	1,26 [0,65;2,44]; 0,4947	2,27 [1,11;4,65]; 0,0247 1,98 [1,07;3,68]; 0,0293 0,11 [0,02;0,19]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,86 [0,46;12,45]; 0,4536	1,76 [0,37;8,27]; 0,4762	2,63 [0,42;16,47]; 0,3014 1,82 [0,47;7,06]; 0,3880 0,16 [-0,16;0,48]; 0,3150
SOC: Untersuchungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	27 (19,9)	NE	0,15	128	23 (18,0)	62,7	0,30	0,86 [0,48;1,54]; 0,5094	0,48 [0,28;0,84]; 0,0097	1,17 [0,63;2,19]; 0,6156 1,10 [0,67;1,82]; 0,6965 0,02 [-0,08;0,11]; 0,6958
Studie 19 BRCAm- Population	74	14 (18,9)	NE	0,13	62	8 (12,9)	62,7	0,18	1,39 [0,58;3,52]; 0,5979	0,71 [0,30;1,69]; 0,4365	1,70 [0,64;4,50]; 0,2830 1,47 [0,66;3,26]; 0,3487 0,06 [-0,06;0,18]; 0,3345
Studie 19 BRCAwt- Population	57	12 (21,1)	49,7	0,16	61	15 (24,6)	NE	0,52	0,50 [0,20;1,14]; 0,0771	0,32 [0,15;0,67]; 0,0029	0,85 [0,36;2,02]; 0,7100 0,86 [0,44;1,67]; 0,6485 -0,04 [-0,19;0,12]; 0,6467
SOLO2 Primärstudie	195	57 (29,2)	NE	0,26	99	14 (14,1)	NE	0,20	1,90 [1,09;3,56]; 0,0342	1,34 [0,74;2,40]; 0,3309	2,50 [1,31;4,77]; 0,0053 2,07 [1,21;3,52]; 0,0075 0,15 [0,06;0,24]; 0,0016

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	15,7	0,52	10	2 (20,0)	NE	0,56	0,96 [0,20;6,84]; 0,9050	0,91 [0,19;4,40]; 0,9107	1,95 [0,32;11,94]; 0,4704 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
<i>Erhöhte Alanin-Aminotransferase</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	2 (20,0)	NE	0,54	0,15 [0,01;1,65]; 0,1843	0,11 [0,01;1,22]; 0,0727	0,15 [0,01;2,22]; 0,1677 0,23 [0,02;2,22]; 0,2030 -0,15 [-0,42;0,11]; 0,2490
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	1 (1,0)	NE	0,01	9,95 [2,07;178,48]; 0,0058	6,27 [0,84;46,63]; 0,0728	11,88 [1,57;89,81]; 0,0165 10,66 [1,46;78,11]; 0,0198 0,10 [0,05;0,15]; <0,0001
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,26 [0,15;26,23]; 0,8638	1,30 [0,15;11,66]; 0,8126	2,17 [0,20;23,56]; 0,5244 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146
<i>Thrombozytenzahl erniedrigt</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
<i>Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,23	0,92 [0,09;20,07]; 0,9666	1,13 [0,13;10,12]; 0,9124	2,37 [0,22;26,00]; 0,4795 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt- population	136	15 (11,0)	NE	0,07	128	9 (7,0)	79,7	0,11	0,64 [0,26;1,64]; 0,3457	0,65 [0,28;1,48]; 0,3044	1,63 [0,68;3,88]; 0,2738 1,57 [0,71;3,46]; 0,2642 0,04 [-0,03;0,11]; 0,2547
Studie 19 BRCAm- Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	6 (9,7)	79,7	0,13	0,84 [0,30;2,56]; 0,5217	0,68 [0,25;1,85]; 0,4516	1,58 [0,53;4,67]; 0,4075 1,54 [0,60;3,92]; 0,3687 0,05 [-0,06;0,16]; 0,3530
SOLO2 Primärstudie	195	31 (15,9)	33,0	0,12	99	11 (11,1)	NE	0,16	0,93 [0,47;1,95]; 0,8331	0,79 [0,40;1,57]; 0,5020	1,52 [0,72;3,18]; 0,2687 1,43 [0,75;2,72]; 0,2756 0,05 [-0,03;0,13]; 0,2434
Datenquellen: [38, 87].											
a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.											
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.											
ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis											

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

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Anämie</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	1 (0,8)	NE	0,01	6,43 [1,14;120,22]; 0,0320	2,99 [0,37;23,87]; 0,3025	7,57 [0,93;61,78]; 0,0589 7,53 [0,96;59,36]; 0,0553 0,05 [0,01;0,09]; 0,0183
Studie 19 BRCAm- Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,58 [0,54;70,02]; 0,1633	1,74 [0,20;14,93]; 0,6114	4,63 [0,52;41,57]; 0,1707 4,19 [0,50;34,91]; 0,1855 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1222
SOLO2 Primärstudie	195	38 (19,5)	NE	0,15	99	2 (2,0)	NE	0,02	9,18 [2,81;56,51]; 0,0002	6,18 [1,49;25,60]; 0,0121	11,84 [2,79;50,30]; 0,0008 9,65 [2,38;39,16]; 0,0015 0,17 [0,11;0,24]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
<i>Fatigue</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	11 (8,1)	NE	0,05	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,53 [0,86;9,17]; 0,1375	1,09 [0,35;3,43]; 0,8803	2,76 [0,85;8,99]; 0,0913 2,59 [0,85;7,92]; 0,0957 0,05 [-0,01;0,10]; 0,0761
Studie 19 BRCAm- Population	74	6 (8,1)	NE	0,05	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,47 [0,75;85,06]; 0,1569	2,25 [0,27;18,69]; 0,4528	5,16 [0,59;44,80]; 0,1371 5,03 [0,62;40,64]; 0,1299 0,06 [0,00; 0,13]; 0,0676
Studie 19 BRCAwt- Population	57	4 (7,0)	NE	0,05	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,43 [0,32;7,29]; 0,6988	0,55 [0,12;2,44]; 0,4287	1,53 [0,31;7,45]; 0,6013 1,43 [0,33;6,10]; 0,6315 0,02 [-0,06;0,11]; 0,6311

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Gastroenteritis											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Leukopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutrophilenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutropenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Datenquellen: [38, 87].											
a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.											
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.											
ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis											

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-249: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenzahl) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
SOLO2	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der</p>

<p>Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
<p>UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-250: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

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

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt- population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm- Population	74	3 (4,1)	81,7	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	4 (2,1)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,68 [0,25;87,73]; 0,3024 4,59 [0,25;84,44]; 0,3049 0,02 [0,00;0,05]; 0,1094
Fieber											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hernien Schmerzen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	1,98 [0,25;40,67]; 0,5511	1,87 [0,22;16,02]; 0,5673	4,77 [0,55;41,58]; 0,1576 4,71 [0,56;39,74]; 0,1548 0,03 [-0,01;0,06]; 0,1061
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,40 [0,15;30,13]; 0,8866	1,06 [0,11;10,22]; 0,9577	2,65 [0,27;26,53]; 0,4064 2,51 [0,27;23,56]; 0,4195 0,02 [-0,03;0,08]; 0,3826
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00]; 0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Asthma											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Bronchiektase											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Dyspnoe											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Husten											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Lungenembolie											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt- population	136	6 (4,4)	NE	0,03	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	12,80 [0,71;229,58]; 0,0835 12,24 [0,70;215,11]; 0,0868 0,04 [0,01;0,08]; 0,0200
Studie 19 BRCAm- Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt- Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,90 [0,40;156,38]; 0,1748 7,48 [0,39;141,75]; 0,1799 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1136

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	9 (4,6)	NE	0,03	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	10,14 [0,58;175,98]; 0,1117 9,69 [0,57;164,86]; 0,1161 0,05 [0,01;0,08]; 0,0063
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
<i>Anämie</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 1294
Studie 19 BRCAwt- Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00]; 0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	7 (3,6)	NE	0,02	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,92 [0,45;140,06]; 0,1581 7,65 [0,44;132,64]; 0,1620 0,04 [0,01;0,07]; 0,0198
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,12	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
<i>Leukopenie</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Neutropenie</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
<i>Panzytopenie</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
<i>Thrombozytopenie</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt- population	136	9 (6,6)	NE	0,04	128	7 (5,5)	NE	0,08	0,70 [0,24;2,09]; 0,3176	0,48 [0,18;1,30]; 0,1509	1,30 [0,47;3,64]; 0,6137 1,21 [0,46;3,15]; 0,6964 0,01 [-0,05;0,07]; 0,6949
Studie 19 BRCAm- Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	4 (6,5)	NE	0,08	0,66 [0,17;2,80]; 0,3428	0,54 [0,15;1,90]; 0,3333	1,24 [0,33;4,67]; 0,7459 1,26 [0,37;4,25]; 0,7134 0,02 [-0,07;0,10]; 0,7097

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	3 (4,9)	NE	0,09	0,71 [0,12;4,10]; 0,6004	0,39 [0,08;1,94]; 0,2497	1,19 [0,22;6,32]; 0,8387 1,07 [0,23;5,09]; 0,9321 0,00 [-0,08;0,08]; 0,9321
SOLO2 Primärstudie	195	8 (4,1)	NE	0,03	99	5 (5,1)	NE	0,06	0,54 [0,18;1,85]; 0,3168	0,44 [0,14;1,34]; 0,1496	0,79 [0,25;2,53]; 0,6957 0,81 [0,27;2,42]; 0,7088 -0,01 [-0,06;0,04]; 0,7174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Bauchschmerzen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Darmobstruktion											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,64 [0,03;16,29]; 0,7740	0,34 [0,02;5,41]; 0,4434	0,63 [0,04;10,72]; 0,7506 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,29 [0,16;26,47]; 0,8256	0,84 [0,09;8,10]; 0,8819	1,55 [0,16;15,29]; 0,7084 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Diarrhö											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Dünndarmobstruktion											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	3 (2,3)	NE	0,03	0,53 [0,07;3,34]; 0,2858	0,24 [0,04;1,45]; 0,1203	0,70 [0,11;4,35]; 0,7029 0,63 [0,11;3,69]; 0,6064 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,6052
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt- Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,73 [0,07;6,64]; 0,6337	0,39 [0,05;2,75]; 0,3427	1,20 [0,16;9,12]; 0,8612 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Eingeklemmte Bauchwandhernie											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Erbrechen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Gastritis</i>											
Studie 19 Gesamt- population	136	0	NE	0,00	128	2 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,19 [0,01;3,90]; 0,2781 0,19 [0,01;3,89]; 0,2796 -0,02 [-0,04;0,01]; 0,2360
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
<i>Lebensmittelvergiftung</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
<i>Magenentleerungsstörung</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
<i>Meläna</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Übelkeit											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Immunsystems											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Jodallergie</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt- population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm- Population	74	3 (4,1)	81,1	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
<i>Aphasie</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Hämorrhagischer Schlaganfall</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Synkope</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,36 [0,01;11,58]; 0,7860	0,34 [0,02;5,42]; 0,4440	0,69 [0,04;12,41]; 0,8039 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
Essentielle Hypertonie											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Intraabdominalblutung											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thrombose der Vena cava											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Tiefe Beinvenenthrombose											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 Gesamt- population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,47 [0,02;13,39]; 0,2897	1,48 [0,17;13,28]; 0,7236	3,69 [0,40;34,03]; 0,2495 3,76 [0,43;33,24]; 0,2329 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1891
Studie 19 BRCAm- Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	5 (2,6)	NE	0,02	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,07 [0,16;20,84]; 0,9615	1,40 [0,16;11,98]; 0,7591	2,56 [0,29;22,25]; 0,3942 2,54 [0,30;21,43]; 0,3921 0,02 [-0,01;0,05]; 0,3046
Akute Leukämie											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Blasenkrebs</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
<i>Intraduktale proliferative Brustläsion</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
<i>Magenkarzinom</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367
<i>Papilläres Schilddrüsenkarzinom</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
<i>Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Herzerkrankungen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
Kardiovaskuläre Insuffizienz											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	3 (2,3)	NE	0,04	0,81 [0,16;4,36]; 0,9789	0,47 [0,11;2,12]; 0,3292	1,33 [0,29;6,12]; 0,7179 1,25 [0,29;5,50]; 0,7632 0,01 [-0,03;0,04]; 0,7619
Studie 19 BRCAm- Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	2 (3,2)	NE	0,04	1,30 [0,24;9,65]; 0,5969	0,66 [0,12;3,63]; 0,6374	1,77 [0,30;10,32]; 0,5273 1,68 [0,32;8,84]; 0,5430 0,02 [-0,05;0,09]; 0,5283
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,24 [0,15;25,35]; 0,8304	0,84 [0,09;8,06]; 0,8789	1,58 [0,16;15,68]; 0,6944 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
<i>Blinddarmentzündung</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Endophthalmitis</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
<i>Gastroenteritis</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
<i>Grippe</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
<i>Harnwegsinfektion</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	0,34 [0,02;5,46]; 0,4471	0,88 [0,05;15,33]; 0,9272 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,38 [0,01;9,97]; 0,5508	0,28 [0,02;4,47]; 0,3672	0,52 [0,03;8,51]; 0,6458 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Infektiöse Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
<i>Leberabszess</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Lungenentzündung</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
<i>Verwirrheitszustand</i>											
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm- Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,07 [0,00;2,20]; 0,0738	0,28 [0,02;4,44]; 0,3646	0,51 [0,03;8,20]; 0,6326 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
<i>Gelenkschmerzen</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Oberschenkelfraktur											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm- Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Osteoporose											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Rückenschmerzen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Dehydrierung</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
<i>Hypokaliämie</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
<i>SOC: Untersuchungen</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,74 [0,07;16,37]; 0,6211	0,56 [0,05;6,12]; 0,6307	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
<i>Erhöhte Amylase</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
<i>Verringertes Hämoglobin</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Verringerte Anzahl von Neutrophilen</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
<i>Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen</i>											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt- population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,29 [0,01;7,72]; 0,3664	0,27 [0,02;4,38]; 0,3602	0,50 [0,03;8,13]; 0,6258 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
<i>Fistel nach einem Eingriff</i>											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>Hämatom nach einem Eingriff</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<i>Hüftfraktur</i>											
Studie 19 BRCAm- Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
<p>Datenquellen: [38, 87].</p> <p>a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>											

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-252: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenzahl) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
SOLO2	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der</p>

<p>Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
<p>UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-253: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Akute Myeloische Leukämie											
Studie 19 Gesamt- population	136	0	NE	0,00	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Myelodysplastisches Syndrom											
Studie 19 Gesamt- population	136	0	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,31 [0,01;7,71]; 0,4762 0,31 [0,01;7,64]; 0,4767 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4675
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis											
Studie 19 Gesamt- population	136	1 (0,7)	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,91 [0,04;23,06]; 0,9191	0,36 [0,02;5,82]; 0,4751	0,86 [0,05;15,45]; 0,9159 0,94 [0,06;14,89]; 0,9657 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9657
Studie 19 BRCAm- Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,45071
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Mögliche neue primäre Malignome											
Studie 19 Gesamt- population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	2 (1,6)	NE	0,02	0,57 [0,08;4,76]; 0,6101	0,89 [0,17;4,57]; 0,8854	2,31 [0,43;12,26]; 0,3273 2,35 [0,46;11,91]; 0,3011 0,02 [-0,02;0,06]; 0,2785
Studie 19 BRCAm- Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,21 [0,13;25,87]; 0,9183	1,29 [0,14;11,56]; 0,8185	3,32 [0,35;31,19]; 0,2936 3,35 [0,38;29,21]; 0,2736 0,04 [-0,02;0,10]; 0,2178
Studie 19 BRCAwt- Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,79 [0,10;16,04]; 0,8164	0,84 [0,09;8,07]; 0,8793	1,51 [0,15;14,93]; 0,7248 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Datenquellen: [38, 87].											
a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.											
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.											
UESI: UE von speziellem Interesse, ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IVD: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko											

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-255: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenzahl) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
SOLO2	<p>UE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE.</p> <p>SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE.</p> <p>UE, die zum Tod führen: Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind.</p> <p>UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten: Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE.</p> <p>SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der</p>

<p>Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE.</p> <p>UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome.</p> <p>Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.</p> <p>Gemäß Dossievorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.</p>
<p>UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-256: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

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

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 “ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
UE											
Studie 19 Gesamt- population	136	132 (97,1)	0,1	9,36	128	119 (93,0)	0,3	8,10	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	1,16 [0,90;1,48]; 0,2540	2,35 [0,69;7,97]; 0,1712 1,04 [0,99;1,10]; 0,1312 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1276
Studie 19 BRCAm- Population	74	72 (97,3)	0,1	12,21	62	58 (93,5)	0,3	7,44	1,92 [1,34;2,77]; 0,0012	1,64 [1,16;2,32]; 0,0049	2,54 [0,43;14,82]; 0,3012 1,04 [0,96;1,12]; 0,3083 0,04 [-0,03;0,11]; 0,3037
Studie 19 BRCAwt- Population	57	56 (98,2)	0,1	7,08	61	58 (95,1)	0,3	11,58	1,62 [1,09;2,39]; 0,0075	0,61 [0,42;0,88]; 0,0087	2,70 [0,27;26,92]; 0,3972 1,03 [0,97;1,10]; 0,3368 0,03 [-0,03;0,10]; 0,3332
SOLO2 Primärstudie	195	192 (98,5)	0,1	21,37	99	94 (94,9)	0,2	10,14	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	2,11 [1,65;2,70]; <0,0001	3,47 [0,79;15,24]; 0,0994 1,04 [0,99;1,09]; 0,1438 0,04 [-0,01;0,08]; 0,1385
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	22 (100)	0,1	16,47	10	10 (100)	0,3	30,69	1,31 [0,61;2,99] 0,3405	0,54 [0,25;1,13]; 0,1025	n. b. n. b. n. b.
SUE											
Studie 19 Gesamt- population	136	31 (22,8)	67,9	0,17	128	11 (8,6)	42,0	0,14	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	1,18 [0,59;2,35]; 0,6364	3,21 [1,52;6,76]; 0,0022 2,65 [1,39;5,05]; 0,0030 0,14 [0,06;0,23]; 0,0011
Studie 19 BRCAm- Population	74	19 (25,7)	67,9	0,18	62	6 (9,7)	42,0	0,14	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	1,26 [0,50;3,17]; 0,6166	3,24 [1,18;8,89]; 0,0222 2,65 [1,13;6,23]; 0,0251 0,16 [0,04;0,28]; 0,0113

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	70,5	0,14	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,46 [0,47;4,93]; 0,5982	0,94 [0,33;2,70]; 0,9062	2,93 [0,94;9,12]; 0,0638 2,35 [0,87;6,36]; 0,0912 0,11 [-0,01;0,23]; 0,0779
SOLO2 Primärstudie	195	35 (17,9)	NE	0,13	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	1,27 [0,59;2,75]; 0,5368	2,49 [1,11;5,60]; 0,0275 2,22 [1,07;4,60]; 0,0319 0,10 [0,02;0,17]; 0,0110
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,39	10	1 (10,0)	NE	0,18	2,77 [0,43;54,20] 0,3914	2,17 [0,25;18,58] 0,4794	2,92 [0,28;29,84]; 0,3672 2,27 [0,30;17,01]; 0,4240 0,13 [-0,13;0,38]; 0,3288
Therapieabbruch aufgrund von UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	2 (1,6)	NE	0,02	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	1,45 [0,31;6,83]; 0,6381	3,92 [0,81;19,05]; 0,0901 3,76 [0,81;17,40]; 0,0896 0,04 [0,00;0,09]; 0,0599
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	11,86 [0,65;214,88]; 0,0942 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010 0,08 [0,01;0,15]; 0,0183
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,57 [0,03;5,92]; 0,6600	0,38 [0,05;2,69]; 0,3321	1,12 [0,15;8,53]; 0,9101 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,07	99	2 (2,0)	NE	0,02	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	2,95 [0,69;12,59]; 0,1436	5,99 [1,37;26,20]; 0,0174 5,33 [1,28;22,28]; 0,0218 0,09 [0,04;0,14]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
Studie 19 Gesamt- population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm- Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt- Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3											
Studie 19 Gesamt- population	136	59 (43,4)	22,9	0,40	128	28 (21,9)	NE	0,38	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	1,05 [0,67;1,64]; 0,8359	2,74 [1,59;4,70]; 0,0003 1,98 [1,36;2,90]; 0,0004 0,22 [0,11;0,32]; 0,0001
Studie 19 BRCAm- Population	74	31 (41,9)	56,8	0,33	62	11 (17,7)	NE	0,26	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	1,27 [0,64;2,53]; 0,4949	3,30 [1,48;7,35]; 0,0035 2,36 [1,30;4,30]; 0,0050 0,24 [0,09;0,39]; 0,0013

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

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR ^a [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR ^b [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt- Population	57	26 (45,6)	16,5	0,49	61	17 (27,9)	12,6	0,59	1,38 [0,73;2,64]; 0,4477	0,84 [0,45;1,54]; 0,5662	2,29 [1,06;4,98]; 0,0361 1,64 [1,00;2,68]; 0,0503 0,18 [0,01;0,35]; 0,0424
SOLO2 Primärstudie	195	72 (36,9)	NE	0,35	99	18 (18,2)	NE	0,25	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	1,39 [0,83;2,33]; 0,2134	2,64 [1,46;4,75]; 0,0013 2,03 [1,29;3,21]; 0,0023 0,19 [0,09;0,29]; 0,0003
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	0,79	10	1 (10,0)	NE	0,18	4,34 [0,78;80,79]; 0,1349	4,40 [0,55;35,17]; 0,1625	5,39 [0,55;52,86]; 0,1482 3,64 [0,52;25,30]; 0,1921 0,26 [-0,01;0,54]; 0,0592

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis