

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib/Abirateron (Akeega[®])

Johnson & Johnson

Modul 4 A

*Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem
Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	27
4.1.1 Fragestellung	27
4.1.2 Datenquellen.....	28
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	29
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	29
4.1.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	30
4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	31
4.1.7.1 Mortalität	36
4.1.7.2 Morbidität	37
4.1.7.2.1 Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	37
4.1.7.2.2 Zeit bis zum rPFS.....	38
4.1.7.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression	39
4.1.7.2.4 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.....	39
4.1.7.2.5 Schmerz.....	39
4.1.7.2.6 EQ-5D VAS	40
4.1.7.2.7 Fazit der Nutzenkategorie Morbidität	40
4.1.7.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	41
4.1.7.4 Sicherheit und Verträglichkeit	41
4.1.7.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	41
4.1.7.4.2 UE auf Ebene der SOC und PT.....	43
4.1.7.4.3 Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit	45
4.1.7.5 Subgruppenanalysen	46
4.1.7.6 Gesamtschau	46
4.2 Methodik	47
4.2.1 Fragestellung	47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	50
4.2.3 Informationsbeschaffung	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	52
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	61

4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	62
4.2.5.2.1	Patientencharakteristika	62
4.2.5.2.2	Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	64
4.2.5.2.3	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	79
4.2.5.3	Metaanalysen	82
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen	83
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	89
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	92
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	93
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche	96
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	99
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	102
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	114
4.3.1.2.1.2	Protokollabweichungen und spezifische -anpassungen.....	116
4.3.1.2.1.3	Analysepopulation	118
4.3.1.2.1.4	Patientencharakteristika der Analysepopulation	119
4.3.1.2.1.5	Behandlungs- und Beobachtungsdauer	122
4.3.1.2.1.6	Datenschnitte	123
4.3.1.2.1.7	Dosismodifikationen und Absetzen der Studienmedikation	124
4.3.1.2.1.8	Folgetherapien	127
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	128
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	129
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	131
4.3.1.3.1	Endpunkte der Studie AMPLITUDE – RCT	132
4.3.1.3.1.1	Mortalität	136
4.3.1.3.1.2	Morbidität	140
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	206
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – UE.....	241
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	290
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppenanalysen	291
4.3.1.3.2.2	Interaktion p-Werte Subgruppen	296
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – Mortalität.....	309
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – Morbidität.....	312
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	338
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – UE.....	359

4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung Subgruppenanalysen	387
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	389
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	389
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	389
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	390
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	390
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	390
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	393
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	393
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	394
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	394
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	395
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	396
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	397
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	398
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	398
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	399
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	399
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	400
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	401
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	402
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	402
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	403
4.4.2.1 Mortalität	409
4.4.2.2 Morbidität	410
4.4.2.2.1 Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	410
4.4.2.2.2 Zeit bis zum rPFS	412
4.4.2.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression	413
4.4.2.2.4 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.....	413
4.4.2.2.5 Schmerz.....	414
4.4.2.2.6 EQ-5D VAS	415
4.4.2.2.7 Fazit der Nutzenkategorie Morbidität	415
4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	416
4.4.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit	417
4.4.2.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	417
4.4.2.4.2 UE auf Ebene der SOC und PT	419
4.4.2.4.3 Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit	423
4.4.2.5 Subgruppenanalysen	424
4.4.2.6 Gesamtschau	424
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	425
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	426
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	426

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	426
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	426
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	427
4.6 Referenzliste.....	429
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	437
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	443
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	446
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	447
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	456
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	482
Anhang 4-G : Auswertungsmethodik der Patientenberichteten Endpunkte	508
Anhang 4-H : Weitere Informationen und Auswertungen zum Endpunkt Symptomatische Progression	514
Anhang 4-I : Verträglichkeit – Gesamtraten BRCA-Population	518
Anhang 4-J : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)	525
Anhang 4-K : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT	758

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE	32
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Fragestellung	51
Tabelle 4-3: Endpunkte der Nutzendimension <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>	77
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie AMPLITUDE	87
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Analysepopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-13: Biomarker-Panel in der Studie AMPLITUDE.....	115
Tabelle 4-14: Übersicht der Zusammenfassung der größeren Protokollabweichungen - zweiter Datenschnitt der Studie AMPLITUDE, Studienpopulation	117
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up (Monate) in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt.....	122
Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte	123
Tabelle 4-17: Übersicht Dosisreduktion der Studienmedikation in der Studie AMPLITUDE, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt.....	124
Tabelle 4-18: Übersicht der Gründe für das Absetzen der Studienmedikation in der Studie AMPLITUDE, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt.....	126
Tabelle 4-19: Übersicht der nachfolgenden Therapien der Studie AMPLITUDE.....	127
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>OS</i>	136
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>OS</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>OS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>rPFS</i>	140
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum rPFS</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <i>rPFS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i>	147
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>TSP</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>TSP</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	151
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i>	160
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	163
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i>	165
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	167
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i>	169
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	171
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>Schmerz gemäß BPI-SF</i>	173
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Schmerz gemäß BPI-SF</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Schmerz gemäß BPI-SF</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt.....	176
Tabelle 4-43: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	180

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen).....	183
Tabelle 4-45: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation ...	185
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen).....	188
Tabelle 4-47: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	190
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen).....	193
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	195
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt	198
Tabelle 4-52: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	201
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)	204
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>FACT-P</i>	206
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACT-P</i> in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>FACT-P</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt	210
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für Gesamtscore <i>FACT-P</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	213
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)	216
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	218
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für <i>PWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	220
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für <i>SWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	222
Tabelle 4-62: Verlaufswerte für <i>FWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	225

Tabelle 4-63: Verlaufswerte für <i>EWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	227
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-G und Subskalen- erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)	230
Tabelle 4-65: Verlaufswerte für <i>PCS – FACT-PCS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	236
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>PCS – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)	239
Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE	241
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>UE</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	245
Tabelle 4-70: Detaildarstellung <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit ≥ 10 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	251
Tabelle 4-71: Detaildarstellung <i>SUE</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	270
Tabelle 4-72: Detaildarstellung <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	274
Tabelle 4-73: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	283
Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	292
Tabelle 4-75: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität für die Studie AMPLITUDE	296
Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie AMPLITUDE	300
Tabelle 4-77: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie <i>unerwünschte Ereignisse</i> für die Studie AMPLITUDE	303
Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>OS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	309
Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum rPFS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, erster Datenschnitt	312

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum rPFS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt	316
Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, erster Datenschnitt	319
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse))</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	324
Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	329
Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>BPI-SF (Stärkster Schmerz) – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	333
Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FACT-P (Gesamtscore) – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	338
Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FACT-G – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	342
Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	345
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	349
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	354
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	359
Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	362
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE – signifikante SOC</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	368
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE – signifikante PT</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	379

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	390
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	391
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	391
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	392
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	392
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	395
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	396
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	396
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	396
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	399
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	400
Tabelle 4-105: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE	405
Tabelle 4-106: Übersicht der <i>SUE</i> in beiden Studienarmen unter Angabe zum Genesungsstatus	418
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	425
Tabelle 4-108 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	439
Tabelle 4-109 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	441
Tabelle 4-110 (Anhang): Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov	444
Tabelle 4-111 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	444
Tabelle 4-112 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS	444
Tabelle 4-113 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT).....	446
Tabelle 4-114 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-115 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	448
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLITUDE	457
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLITUDE	483

Tabelle 4-118 (Anhang): Anteil der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, Studie AMPLITUDE	509
Tabelle 4-119 (Anhang): Signifikante Ergebnisse der <i>bestätigten Verschlechterung</i> der patientenberichteten Endpunkte, BPI-SF Stärkster Schmerz	510
Tabelle 4-120 (Anhang): Signifikante Ergebnisse der Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, BPI-SF Stärkster Schmerz	512
Tabelle 4-121 (Anhang): Tatsächlich eingegangene Ergebnisse in die Hauptanalyse des Endpunktes <i>Symptomatische Progression (Hauptanalyse)</i>	514
Tabelle 4-122 (Anhang): Verteilung der Schweregrade der eingegangenen Ergebnisse in die Hauptanalyse des Endpunktes <i>Symptomatische Progression</i>	515
Tabelle 4-123 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente <i>Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Ereignissen</i>	516
Tabelle 4-124 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente <i>Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i>	516
Tabelle 4-125 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente <i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen</i>	517
Tabelle 4-126 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente <i>Krebsbedingte morbide Ereignisse</i>	517
Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, BRCA-Population	518

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>OS</i> aus der Studie AMPLITUDE	139
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> nach INV aus der Studie AMPLITUDE (IA1).....	145
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> nach INV aus der Studie AMPLITUDE (IA2).....	146
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) (Hauptanalyse)</i> aus der Studie AMPLITUDE	154
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) (präspezifizierte Operationalisierung)</i> aus der Studie AMPLITUDE	155
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> aus der Studie AMPLITUDE, Sensitivitätsanalyse – Datum des Symptoms (UE Datum).....	155
Abbildung 4-8: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) Hauptanalyse (original TTSP (OTTSP))</i> vs. <i>Sensitivitätsanalyse (adapted TTSP (AOTTSP))</i> aus der Studie AMPLITUDE	156
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen</i> aus der Studie AMPLITUDE.....	157
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff</i> aus der Studie AMPLITUDE	157
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen</i> aus der Studie AMPLITUDE.....	158
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Auftreten krebssbedingter morbider Ereignisse</i> aus der Studie AMPLITUDE	158
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebssbedingter Eingriffe</i> aus der Studie AMPLITUDE	159
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> aus der Studie AMPLITUDE	159
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie AMPLITUDE	164
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie AMPLITUDE	168
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie AMPLITUDE	172
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation.....	182

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	184
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation ...	187
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	189
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation ...	192
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	194
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	203
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	205
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-P</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	215
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	217
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	220
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für <i>PWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	222
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für <i>SWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	224
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für <i>FWB – FACT-G</i> im der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	227
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für <i>EWB – FACT-G</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	229
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	233
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FACT-G (PWB) - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	234
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FACT-G (SWB) - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	234
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FACT-G (FWB) - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	235
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FACT-G (EWB) - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	235
Abbildung 4-38: Verlaufswerte für <i>PCS – FACT-P</i> aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation	238

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FACT-P (PCS) - erste Verschlechterung</i> aus der Studie AMPLITUDE	240
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Gesamtraten</i> aus der Studie AMPLITUDE	248
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate SUE</i> aus der Studie AMPLITUDE.....	248
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie AMPLITUDE	249
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie AMPLITUDE..	249
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> in der Studie AMPLITUDE.....	263
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie</i> in der Studie AMPLITUDE.....	264
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie</i> in der Studie AMPLITUDE.....	264
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Leukopenie</i> in der Studie AMPLITUDE.....	265
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> in der Studie AMPLITUDE.....	265
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem</i> in der Studie AMPLITUDE.....	266
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme</i> in der Studie AMPLITUDE.....	266
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> in der Studie AMPLITUDE	267
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i> in der Studie AMPLITUDE	267
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> in der Studie AMPLITUDE.....	268
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Gefäßerkrankungen</i> in der Studie AMPLITUDE	268
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie</i> in der Studie AMPLITUDE	269
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus der Studie AMPLITUDE.....	281

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – SOC: <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> PT: <i>Anämie</i> aus der Studie AMPLITUDE	281
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – SOC: <i>Gefäßerkrankungen</i> aus der Studie AMPLITUDE	282
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – SOC: <i>Gefäßerkrankungen</i> PT: <i>Hypertonie</i> aus der Studie AMPLITUDE	282
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe: <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	310
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe: <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	311
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Radiografisch progressionsfreies Überleben</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE, erster Datenschnitt	314
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Radiografisch progressionsfreies Überleben</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE, erster Datenschnitt	315
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Radiografisch progressionsfreies Überleben</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt	317
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Radiografisch progressionsfreies Überleben</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt.....	318
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>0</i> , für die Studie AMPLITUDE	321
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>1-3</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	322
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>>3</i> , für die Studie AMPLITUDE	322
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	323
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	323
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>0</i> , für die Studie AMPLITUDE	326

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie 1-3, für die Studie AMPLITUDE	327
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie >3, für die Studie AMPLITUDE	327
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	328
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	328
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	330
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	331
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Asiatisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	335
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Kaukasisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	336
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	340
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	341
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	343
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	344
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	347
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	348

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	351
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	352
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	352
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	353
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	355
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	356
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> , Subgruppe: <i>Baseline PSA über dem Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	360
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> , Subgruppe: <i>Baseline PSA über dem Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	361
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Asiatisch</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	364
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Kaukasisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	365
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , für die Studie AMPLITUDE	365
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	366
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Asien</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	366
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Rest der Welt</i> , für die Studie AMPLITUDE	367
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)</i> Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	372
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	373

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Asiatisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	373
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Kaukasisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	374
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Baseline-LDH über dem oberen Normalwert</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	374
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Baseline-LDH über dem oberen Normalwert</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	375
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	375
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	376
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	376
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	377
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>0</i> , für die Studie AMPLITUDE	377
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>1-3</i> , für die Studie AMPLITUDE	378
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)</i> , Kategorie <i>>3</i> , für die Studie AMPLITUDE	378
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie AMPLITUDE	383
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie AMPLITUDE	383
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Asiatisch</i> , für die Studie AMPLITUDE	384
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>Kaukasisch</i> , für die Studie AMPLITUDE ..	384

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	385
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , für die Studie AMPLITUDE	385
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Asien</i> , für die Studie AMPLITUDE	386
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Rest der Welt</i> , für die Studie AMPLITUDE.....	386
Abbildung 4-121 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie AMPLITUDE ..	481
Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung)</i>	511
Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt)</i>	513
Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate Jegliche UE</i> aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population	521
Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate SUE</i> aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population.....	522
Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population.....	523
Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population	524

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Abirateronacetat/Abirateron
AAP	Abirateronacetat/Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
<i>ATM</i>	Ataxia Telangiectasia Mutated gene
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
<i>BRCA1/2</i>	BReast CAncer Gene 1/2
<i>BRIP1</i>	<i>BRCA1</i> Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
<i>CDK12</i>	Cyclin-Dependent Kinase 12 gene
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System

Abkürzung	Bedeutung
CYP2D6	Cytochrom P ₄₅₀ 2D6
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBRT	External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EoT	End of Treatment (Ende der Therapie)
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden)
FA	Finale Analyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-PCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer Subscale
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene

Abkürzung	Bedeutung
FAPSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDC	Fixed-Dose Combination (Fixdosiskombination)
FWB	Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IA1	Erste Zwischenanalyse
IA2	Zweite Zwischenanalyse
ICH	International Conference on Harmonisation
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee)
inkl.	inklusive
INV	Prüfarzt (Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LS	Low Strength
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Ereignisse
NA	Nicht abschätzbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
nmCRPC	non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PCS	Prostate Cancer Subscale
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRES	Posterior reversible Encephalopathiesyndrom
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events
PRS	Pain Related Subscale
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)
RR	Relatives Risiko
RS	Regular Strength
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden)
TCC	Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse)
TOI	Trial-Outcome-Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSP	Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
Zur besseren Lesbarkeit wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.	

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Niraparib/Abirateron (Niraparib/AAP) in Kombination mit Prednison/Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon bewertet werden.

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Johnson & Johnson (nachfolgend J&J genannt) am 26. August 2025 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2025-B-154).

Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2025 zum damals vorläufig geplanten AWG statt:

„Niraparib/Abirateron in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mHSPC und HRR-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch)“

Das Anwendungsgebiet von Akeega hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und umfasst nun:

„Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)“.

Vor dem Hintergrund, dass die Androgendeprivationstherapie ergänzt wurde und für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen keine zielgerichtete Therapie im mHSPC vorliegt, geht J&J davon aus, dass die minimale Änderung im Anwendungsgebiet keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hat.

Der G-BA benennt im Rahmen der Beratung folgende zVT (1):

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt J&J die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie und erfüllt für die Analysepopulation das Zulassungsgebiet für Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC, die ein hohes Risiko aufweisen, von:

- *Abirateron und Prednison in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation*

J&J folgt damit der Festlegung des G-BA zur zVT und präsentiert im vorliegenden Nutzendossier Daten zu Niraparib in Kombination mit Abirateron im Vergleich zu der zVT-Option Abirateron für neudiagnostizierte Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register und CTIS sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateron, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign und weitere festgelegt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib in Kombination mit Abirateron im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie AMPLITUDE (NCT04497844) bewertet. Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie AMPLITUDE wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (2). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie AMPLITUDE.

Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf

- Studienebene (Verzerrungspotential nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) und
- Endpunktebene (Verzerrungspotential je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: Intention To Treat), Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

bewertet.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

4.1.5 Informationssynthese und -analyse

Die Studie AMPLITUDE wird anhand des CONSORT-Statement 2010 (CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials) (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die

Zuteilung der Patienten auf die Interventionsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Niraparib in Kombination mit Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden für die Population im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie AMPLITUDE erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach Beurteilung nach INV (INV, IA1 finale rPFS Analyse und IA2) (ergänzend dargestellt)*
- *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression [TSP]) und der zugehörigen Komponenten:*
 - *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*
 - *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen*
 - *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs*
 - *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen*
 - *Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe*
- *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)*
- *Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression (ergänzend dargestellt)*
- *Schmerz gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)*
- *Zeit bis zur Schmerzprogression (ergänzend dargestellt)*
- *European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*

Verträglichkeit

- *Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*
- *Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine und alle Komponenten)*
- *Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)*
 - *Jegliche unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen ohne Schwellenwert*

Für die Studie AMPLITUDE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum zweiten Datenschnitt (03.10.2025) berichtet. Der erste Datenschnitt (07.01.2025) stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte ereignisgetriebene erste Interimsanalyse (IA1) und auch die finale Analyse für den primären Endpunkt *rPFS* dar.

4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib in Kombination mit Abirateron wird die prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie AMPLITUDE eingeschlossen, die Niraparib in Kombination mit Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersucht. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Die Studie AMPLITUDE erlaubt einen direkten Vergleich von Niraparib/AAP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron. Da das Zulassungsgebiet der Vergleichstherapie AAP für die zVT für neudiagnostizierte mHSPC Patienten, die ein hohes Risiko aufweisen, definiert ist, wird die Analysepopulation auf diese Population zugeschnitten.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
Mortalität						
OS						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3457	Kein Zusatznutzen
Morbidität						
rPFS (primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Analysepopulation (1. Datenschnitt (IA1)) ^d	18/58 (31%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] 0,0093	
Analysepopulation (2. Datenschnitt (IA2)) ^e	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0021	
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)						
Analysepopulation (Hauptanalyse) ^f	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95] p=0,0354	
Sensitivitätsanalyse (Hauptanalyse mit Datum des Progressions- ereignis - UE Datum) ^g	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94] 0,0348	
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationali- sierung)	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0095	
TSP Komponente: Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen						
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [41,92; NA]	0,48 [0,14; 1,60] p=0,2312	
TSP Komponente: Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
TSP Komponente: Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p=0,0538	
TSP Komponente: Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,55] p=0,1536	
TSP Komponente: Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] p=0,9956	
TSP Komponente: Zeit bis zur chronischen Opioidgabe						
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,30; 4,19] p=0,8610	
Zeit bis zur Schmerzprogression (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26] p=0,9802	
BPI-SF						
BPI-SF – Stärkster Schmerz (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8717	
BPI-SF – Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung) ^h						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,99] p=0,0477	
BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	28/58 (48,3%)	19,45 [14,52; NA]	25/50 (50,0%)	21,16 [11,01; NA]	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8503	
BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	24/58 (41,4%)	33,22 [15,67; NA]	26/50 (52,0%)	22,01 [10,12; NA]	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5057	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
EQ-5D VAS						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	31/58 (53,4%)	16,62 [6,47; 37,78]	25/50 (50,0%)	24,38 [14,88; NA]	1,26 [0,73; 2,16] p=0,4006	
Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	20/50 (40,0%)	NA [23,75; NA]	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2104	
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	30/50 (60,0%)	16,56 [11,07; 29,04]	0,36 [0,19; 0,67] p=0,0014	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						Kein Zusatznutzen
FACT-P						
FACT-P Gesamt (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1798	
Sicherheit und Verträglichkeit						Kein Zusatznutzen
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	1,49 [1,00; 2,23] p=0,0519	
SUE						
Analysepopulation	29/58 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	12/50 (24,0%)	NA [29,34; NA]	2,10 [1,07; 4,13] p=0,0321	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,12 [9,49; NA]	3,86 [2,31; 6,46] p<0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)						
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,81; 7,75] p=0,1102	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Kein Zusatznutzen
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
Analysepopulation	27/58 (46,6%)	23,52 [5,55; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	10,85 [3,27; 35,98] <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	9,96 [2,30; 43,04] 0,0021	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9933	
SOC: Gefäßerkrankungen						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie						
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.						
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.						
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.						
d: Analysezeitpunkt: Erster Datenschnitt 07. Januar 2025 (IA1).						
e: Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 03. Oktober 2025 (IA2).						
f: Auswertung des präspezifizierten Endpunktes inklusive der Zeit bis zur chronischen Opioidgabe.						
g: Auswertung der Hauptanalyse für den Endpunkt TSP unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention.						
h: Auswertung in Anhang 4-G						

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Zwischenanalyse, IA2: Zweite Zwischenanalyse, inkl.: inklusive, INV: Prüfarzt (Investigator), KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), PRS: Pain Related Subscale, PSA: Prostataspezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

4.1.7.1 Mortalität

Das mHSPC ist eine bösartige Krebserkrankung. Besonders Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen haben häufig einen aggressiven Krankheitsverlauf. Die Verlängerung des *OS* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Das *OS* stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Zum zweiten Datenschnitt sind in der Analysepopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,5 Monaten insgesamt 23 Todesfälle (39,7 %) im Niraparib/AAP-Arm und 28 Todesfälle (56,0 %) im AAP-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,766 [0,44; 1,33]; p=0,3457). Das mediane Überleben wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm liegt das mediane Überleben bei 36,0 Monaten.

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Trend im *OS* zugunsten des Interventionsarms, insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Kaplan-Meier Kurve erkennbar ist, dass sich die Überlebenskurven zwischen Interventions- und Kontrollarm nach ca. 24 Monaten deutlich trennen. Das mediane *OS* für den Interventionsarm ist selbst bei einer Beobachtungszeit von ca. über 40 Monaten noch nicht erreicht. Mehr als 28 % der Patienten im Kontrollarm haben bereits eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor wie z. B. Olaparib bekommen. Unter Berücksichtigung dieser leitlinienkonformen Gabe von PARPi in der nachfolgenden Therapielinie im Kontrollarm zeichnet sich dennoch ein deutlicher Trend im *OS* von Niraparib/AAP ab.

4.1.7.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *TSP*, den Items der Symptomskalen des *BPI-SF* (*Stärkster Schmerz* und *Schmerzbeeinträchtigung*), *TCC* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *rPFS* (*primärer Endpunkt*), *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz* und *Zeit bis zur PSA-Progression* ergänzend dargestellt.

4.1.7.2.1 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mHSPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome, wie z.B. Schmerzen einher. Diese werden durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht.

Die Relevanz des Endpunktes *TSP* leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebsbedingten Symptomatik ab. Aus dieser tumorassoziierten Symptomatik kann aufgrund der Art und Schwere der Symptomatik ein Bedarf für eine supportive Therapie mit Einsatz klinisch relevanter Interventionen folgen, wie z. B. die notwendige Bestrahlung aufgrund von skelettalen Symptomen oder Krebsschmerzen oder die Anlage einer Nephrostomie oder die Einlage eines Blasenkatheters. Durch die Definition einer Relevanzschwelle in Form symptomassoziiierter Interventionen gehen symptomatische Progressionsereignisse nur dann in die Auswertung ein, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, sodass sichergestellt ist, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse in den Komponenten patientenrelevant und von vergleichbarer Schwere sind. Diese eingegangenen Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten, so dass insgesamt der Endpunkt *TSP* der Endpunktkategorie schwer bzw. schwerwiegend zuzuordnen ist.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* (*Hauptanalyse*) zeigt sich zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP mit einem HR von 0,45 [0,22; 0,95]; $p=0,0354$. Demnach verringert Niraparib/AAP das Risiko, eine symptomatische Krankheitsprogression zu erleiden, statistisch signifikant um 55 % im Vergleich zu Abirateron. Der Median im Kontrollarm liegt bei 41,9 Monaten. Im Interventionsarm ist der Median hingegen bisher noch nicht erreicht. Für die Betrachtung der Subskalen zeigen sich für die Komponenten zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation konsistente gleichgerichtete Effekte. Für die präspezifizierte Analyse des *TSP* liegt das HR bei 0,31 [0,13; 0,75]; $p=0,0095$.

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *TSP* zeigt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,45 [0,22; 0,94]; p=0,035). Die Sensitivitätsanalyse zeigt die Auswertung der Hauptanalyse für den Endpunkt *TSP* unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zur Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

In der Auswertung der symptomatischen Ereignisse ist zu erkennen, dass fast alle Ereignisse auf Schmerzen zurückzuführen sind. Im Median treten die Progressionsereignisse eher spät im Studienverlauf auf (im Interventionsarm bisher nicht erreicht im Kontrollarm nach 36 Monaten). Die in der Studie AMPLITUDE erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die so schwer sind, dass sie in den meisten Fällen einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen zu betrachten. Die zusätzlichen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt *TSP* zeigen eine sehr hohe Konsistenz zu den Ergebnissen der Hauptanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere von Schmerzen), eine Verlängerung der Zeit bis zur Symptomatischen Progression ohne krankheitsspezifische Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung.

4.1.7.2.2 Zeit bis zum rPFS

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum ersten Datenschnitt (finale Analyse (IA1) für den Endpunkt *rPFS*) für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,46 [0,25; 0,82]; p=0,009). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 54,5 % gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (31,0 %) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (58,0 %).

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,41 [0,23; 0,72]; p=0,0021). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 59 % gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (32,8 %) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (66 %). Für Patienten im Niraparib/AAP-Arm wurde das mediane rPFS noch nicht erreicht, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 20,27 Monaten erreicht wurde.

4.1.7.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/AAP konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur PSA-Progression beobachtet werden.

Für die *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,36 [0,19; 0,67]; p=0,0014). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 64,0 % gegenüber der zVT Abirateron.

4.1.7.2.4 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Die TCC konnte in der Analysepopulation unter Niraparib/AAP numerisch im Vergleich zum Kontrollarm zum zweiten Datenschnitt verlängert werden (HR=0,65 [0,33; 1,27]; p=0,2104).

4.1.7.2.5 Schmerz

Zeit bis zur Schmerzprogression

Für die *Zeit bis zur Schmerzprogression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,99 [0,43; 2,26]; p=0,9802).

BPI-SF

Für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – Erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,96 [0,56; 1,63]; p=0,8717). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,8 Monate im Behandlungsarm und 21,2 Monate im Kontrollarm.

Für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – Erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,83 [0,47; 1,45]; p=0,5057). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 33,2 Monate im Behandlungsarm und 22,0 Monate im Kontrollarm.

Die Ereignisse der *ersten Verschlechterung* treten im Median sehr früh auf. Wie oben gezeigt, treten im Vergleich hierzu beim Endpunkt TSP die Schmerzereignisse, die mit einer symptomatischen Progression verbunden sind, deutlich später im Therapieverlauf auf (Abschnitt 4.1.7.2.1). Dies weist darauf hin, dass die Ereignisse des Endpunkts *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* sich von denen des Endpunkts TSP unterscheiden und macht plausibel, warum trotz des deutlichen Vorteils beim Endpunkt TSP kein signifikanter Unterschied in den Schmerzendpunkten zum BPI-SF (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) beobachtet wird. In Anhang 4-G ist ergänzend der Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz - bestätigte Verschlechterung* dargestellt, der die Verschlechterung zeigt, bei der der Schwellenwert bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. In dieser Auswertung treten die Schmerzereignisse später im Studienverlauf auf (in beiden Armen ist der Median noch nicht erreicht) und zeigen, ähnlich wie beim Endpunkt TSP, einen signifikanten Vorteil für den Interventionsarm (HR=0,27 [0,07; 0,99];

$p=0,0477$; Niraparib/AAP: $n=3$ (5,2%) vs. AAP: $n=10$ (20%). Wie im Abschnitt 4.2.5.2.3 in Modul 4 erläutert, wurde dieser Endpunkt zusätzlich ausgewertet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.1.7.2.6 EQ-5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ($HR=1,26$ [0,73;2,16]; $p=0,4006$).

4.1.7.2.7 Fazit der Nutzenkategorie Morbidität

Für Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen besteht ein hoher, derzeit ungedeckter Bedarf an gut wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen. Dies unterstreicht den medizinischen Bedarf für gezielte Therapien wie Niraparib/AAP, die insbesondere das Fortschreiten der Krankheit in dieser Hochrisikogruppe verzögern.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität für die patientenrelevanten Endpunkte eine Überlegenheit von Niraparib/AAP gegenüber der zVT. Die Patienten in der Analysepopulation profitieren von der Therapie mit Niraparib/AAP im Sinne einer deutlichen und signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemessen über den Endpunkt *TSP*. Unter Berücksichtigung der Schwere der durch ein Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Ebenso zeigt sich eine nachhaltige auch statistisch signifikante Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Der Vorteil in der Morbidität wird zusätzlich durch die numerischen Vorteile in den Endpunkten *BPI-SF* und *Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (TCC)* bestätigt. Diese Vorteile in den Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* führen zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Die ergänzenden Analysen werden supportiv dargestellt und unterstützen die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Niraparib/AAP durch eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.7.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 22,11 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1798). Bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung* treten im Behandlungsarm 26 Ereignisse (44,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %) auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,09 Monate im Behandlungsarm und 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,51; 1,61]; p=0,7294).

4.1.7.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Niraparib/AAP gegenüber Abirateron in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

4.1.7.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Jegliche UE (ergänzend dargestellt)

Ergebnisse zum Endpunkt *UE Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *jeglichen UE*. Das HR beträgt 1,49 [1,00; 2,23]; p=0,0519.

SUE

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *SUE*. Das HR beträgt 2,10 [1,07; 4,13]; p=0,0321.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Das HR beträgt 3,86 [2,31; 6,46]; p<0,0001.

UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen*. Das HR beträgt 2,51 [0,81; 7,75]; p=0,1102.

Einordnung SUE

In der Analysepopulation zeigt sich für die Gesamtrate der *SUE* ein statistisch signifikanter Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP gegenüber der Kontrolltherapie mit AAP. Insgesamt wurden auf der Ebene der Gesamtraten der *SUE* in der Analysepopulation 41 Patienten mit *SUE* dokumentiert, davon 29 im Interventionsarm und 12 im Kontrollarm.

Das mediane Alter der Patienten liegt im Interventionsarm bei 68 Jahren und im Kontrollarm bei 65 Jahren. Der Anteil älterer Patienten (≥ 75 Jahre) ist im Interventionsarm höher ausgeprägt (29,3 % vs. 12 %), während im Kontrollarm der Anteil jüngerer Patienten (< 65 Jahre) viel höher liegt (34,5 % vs. 48 %). In der Regel ist ein höheres Alter z. B. durch verminderte physiologische Reserven, Komorbiditäten oder schwächere Immunantwort auch mit einem höheren Risiko für *schwerwiegende UE* verbunden. Die in der Studie AMPLITUDE beobachteten häufigsten *SUE* betreffen solche Ereignisse, die ebenfalls auf ein höheres Alter zurückgeführt werden können, insbesondere Infektionen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Herzerkrankungen. Für Infektionen wies die Mehrheit der betroffenen Patienten zudem bereits zu Baseline bekannte Risikofaktoren auf, die die Entwicklung dieser Infektionen begünstigten.

Im Interventionsarm konnte bei 16 von 29 Patienten eine vollständige Genesung des jeweils ersten *SUE* dokumentiert werden, im Kontrollarm bei insgesamt 3 von 12 Patienten. Diese *SUE* waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen. Für jeweils 4 Patienten im Interventions- und Kontrollarm konnte keine Genesung des ersten *SUE* dokumentiert werden. Insgesamt sind drei Todesfälle im Interventionsarm (plötzlicher Tod, Covid-19 Pneumonie, Herz-Kreislauf-Stillstand) und ein Todesfall im Kontrollarm (Herzstillstand) als *SUE* dokumentiert.

Das neu zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Niraparib/AAP umfasst alle Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen und basiert auf den BRCA-Patienten der Studie AMPLITUDE. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den spezifischen Zuschnitt auf Patienten mit *neudiagnostiziertem* mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, der ca. 28 % des AWG umfasst. Auch wenn in diesem Zuschnitt die Patientencharakteristika weitgehend ausgeglichen sind (Abschnitt 4.3.1.2.1.4), können zufällige Schwankungen, wie in der Altersverteilung, nicht ausgeschlossen werden. Der Studienkomparator Abirateron ist für neudiagnostizierte Patienten im mHSPC zugelassen. Bezogen auf das gesamte neue AWG von Niraparib/AAP (mHSPC unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose¹) zeigt sich im Vergleich zu Abirateron (AWG: mHSPC bei neudiagnostizierten Patienten) bei den *SUE* kein signifikanter Unterschied (Interventionsarm: n=79/191 (41,4 %) vs. Kontrollarm n=59/196 (30,1 %) mit einem HR=1,23 [0,875; 1,722]; p=0,2358 (Anhang 4-I)).

¹ In der Studie AMPLITUDE sind 11,9% der Patienten nicht neudiagnostiziert.

4.1.7.4.2 UE auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* beträgt 2,28 [1,34; 3,87]; $p=0,0023$. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 10,85 [3,27; 35,98], $p<0,0001$. Bei den *SUE* und *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

PT Anämie

Unter die *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT: Anämie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)*, der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT: Anämie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* 2,55 [1,40; 4,65]; $p=0,0023$. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 9,96 [2,30; 43,04]; $p=0,0021$. Bei den *SUE* und *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Anämien können als hämatologische Ereignisse des mHSPC durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch die Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden. In der Vergangenheit wurden Anämien bereits beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind. Sie stellen eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung der Patienten mit mHSPC dar, insbesondere aufgrund des fortgeschrittenen Alters dieser Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie durch den Wegfall der stimulierenden Wirkung durch Androgene auf die Erythropoese aufgrund der therapeutischen Kastration.

Zu Studienbeginn wiesen in der Analysepopulation bereits 48,3 % der Patienten im Interventionsarm und 34 % der Patienten im Kontrollarm eine leichtgradige bis mäßige Anämie auf. Von den Patienten, die im Studienverlauf ein *Schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* oder *SUE* entwickelten, hatten bereits über 60 % der Patienten eine Anämie zur Baseline (*UE CTCAE-Grad ≥ 3* : 57,9; *SUE*: 75 %). In der Analysepopulation trat im Median eine Anämie im Interventionsarm nach 53 Tagen bei Patienten mit einem Ereignis auf. Im Kontrollarm wurde der Median noch nicht erreicht. Nach den Empfehlungen in der Fachinformation für Akeega soll bis zum dritten Behandlungsmonat eine laborchemische Kontrolle auf Anämie mittels großen Blutbildes mind. zweiwöchentlich erfolgen. Dieses Kontrollintervall ermöglicht eine zuverlässige und zeitgerechte Diagnosestellung der Anämie sowie eine adäquate Therapieeinleitung. Das Auftreten einer Anämie führte in der Analysepopulation im Interventionsarm bei 36,2 % der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei 17,2 % der Patienten zu einer fachinformationskonformen Dosisreduktionen. Aufgrund einer Anämie erfolgte im Interventionsarm in $n=14$ (24,1 %) Fällen eine Transfusion und im Kontrollarm bei $n=1$ Patienten. Das Auftreten einer Anämie führte lediglich bei einem Patienten (1,7 %) im Interventionsarm zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

PT: Neutropenie

Unter die *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT: Neutropenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT: Neutropenie* beträgt das Hazard Ratio für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* 6,08 [1,78; 20,77]; $p=0,0040$. In der Analysepopulation wurde in beiden Armen der Median noch nicht erreicht. In der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* traten 7 im Interventionsarm und 0 Ereignisse im Kontrollarm auf (HR=NA [0,00; NA]; $p=0,9933$; Log Rank p -Wert=0,0008). In den *SUE* sowie bei den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

In der Analysepopulation trat im Median eine Neutropenie im Interventionsarm nach 57 Tagen auf. Das Auftreten einer Neutropenie führte in der Analysepopulation bei $n=5$ (8,6 %) der Patienten zu Dosisunterbrechungen (alle im Interventionsarm). Bei keinem Patienten musste aufgrund einer Neutropenie die Dosis reduziert werden. Ebenfalls führte das Absetzen der Neutropenie bei keinem Patienten zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Neutropenie insb. bei Behandlung mit taxanhaltigen Chemotherapien im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt, gut behandelbar und wird – sofern isoliert als Laborwertveränderung auftretend - von den Patienten nicht wahrgenommen.

SOC Gefäßerkrankungen

Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Gefäßerkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 4,62 [1,74; 12,22]; $p=0,0021$. Bei den *jeglichen UE (unabhängig vom Schweregrad)*, den *SUE* und den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

PT: Hypertonie

Unter die *SOC: Gefäßerkrankungen* fällt die *PT: Hypertonie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT: Hypertonie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* 3,05 [1,53; 6,09]; $p=0,0015$ und für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* 4,62 [1,74; 12,22]; $p=0,0021$. Bei den *SUE* und den *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Zur Einordnung der Studienergebnisse ist wichtig, dass eine ≥ 3 Grad Nebenwirkung bereits dokumentiert wurde, wenn eine neue antihypertensiv wirksame Therapie initiiert wurde oder eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden antihypertensiv wirksamen Therapie erfolgte, selbst wenn die Blutdruckwerte 160 mmHg systolisch bzw. 100 mmHg diastolisch nicht überschritten wurden. In der AMPLITUDE-Studie wurde kein Grad 4 oder 5 Ereignis für den *PT: Hypertonie* dokumentiert, ebenfalls trat kein Fall einer hypertensiven Krise auf. Ein hoher

Anteil der Patienten erhielt zu Studienbeginn und über den Studienzeitraum von AMPLITUDE hinweg eine begleitende antihypertensive Therapie.

Hypertonie trat erstmals innerhalb der ersten zwei bis drei Therapiezyklen auf, was die Empfehlung zur regelmäßigen Blutdrucküberwachung bestätigt. Die meisten Fälle von Hypertonie wurden mit Dosisanpassungen und unterstützender Therapie, einschließlich blutdrucksenkender Medikamente, behandelt. Das Auftreten einer Hypertonie führte in der Analysepopulation im Interventionsarm bei $n=11$ (19,0 %) der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei einem Patienten (2,0 %) im Kontrollarm. Bei einem Patienten (1,7 %) im Interventionsarm musste aufgrund einer Hypertonie die Dosis reduziert werden. Ebenfalls führte das Auftreten einer Hypertonie bei keinem Patienten zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Hypertonie im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

4.1.7.4.3 Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Das in der Studie AMPLITUDE gezeigte Nebenwirkungsprofil der Kombination aus Niraparib und Abirateron umfasst primär PARP-Inhibitor bezogene unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Neutropenie als auch Hypertonie. Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Insbesondere die *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *SUE* zeigen hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP. In Bezug auf die *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *SUE* stellte die EMA fest, dass diese Nebenwirkungen durch Dosisanpassungen, -unterbrechungen und supportive Maßnahmen kontrollierbar sind und bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP darstellen. Sowohl die *PT: Anämie*, die *PT: Neutropenie* als auch die *PT: Hypertonie* sind bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP bei Patienten mit mCRPC. Diese Ereignisse waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen.

Die aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Ein hohes Maß an Sensibilisierung des medizinischen Personals für Anzeichen des Auftretens unerwünschter Ereignisse und Erfahrung in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf im Praxisalltag. Zudem zeigt sich in der Studie AMPLITUDE kein Nachteil in den patientenberichteten Endpunkten. Die signifikanten Unterschiede in der Nutzenkategorie der Verträglichkeit führen zu keinem Nachteil in der Lebensqualität. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen.

4.1.7.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert wesentlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Niraparib/AAP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation für die Analysepopulation der *Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen*, abgeleitet.

4.1.7.6 Gesamtschau

Bei mHSPC-Patienten mit einer *BRCA1/2-Mutationen* schreitet der Tumor unter der bisherigen Standardtherapie schneller voran, woraus sich ein besonderer Bedarf für eine auf *BRCA1/2*-zielgerichtete Therapie ergibt. Aufgrund der Schwere der durch das Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Die Daten der Studie AMPLITUDE haben gezeigt, dass bei Patienten in der Analysepopulation unter der Therapie mit Niraparib/AAP, krankheitsbedingte Symptome wie z. B. Krebs Schmerzen, Frakturen und Rückenmarkskompressionen, gemessen über den Endpunkt *TSP*, signifikant später auftreten. Darin besteht eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Dieser Vorteil in der Morbidität wird sowohl dadurch gestützt, dass die patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität, sowie *TCC*, *Zeit bis zur Schmerzprogression* und *BPI-SF* der Kategorie Morbidität und *FACT-P* in der Kategorie Lebensqualität einen zumindest numerischen Vorteil ausweisen, als auch die klinisch relevanten Endpunkte *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Niraparib zeigen.

Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Zudem zeigen sich keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung

Die Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib/Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon im Vergleich zu Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon für die Behandlung erwachsener Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) gemäß § 35a SGB V zu bewerten (4).

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateron gemäß Fachinformation lautet:

„Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)“ (4).

Intervention

Die Intervention stellt Niraparib/Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) dar, welche nachfolgend als Niraparib/AAP abgekürzt wird. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Akeega beschriebenen Dosierungen (4).

Behandlungsmodus/Dosierung

Niraparib/AAP wird einmal täglich in zwei Dual-Action Tabletten mit insgesamt 200 mg Niraparib/1.000 mg Abirateron (Reguläre Dosierung 2 Tabletten mit 100 mg Niraparib/500 mg Abirateron) in Kombination mit Prednison/Prednisolon (5 mg) verabreicht. Eine Dosisreduktion auf täglich 100 mg Niraparib und 1000 mg Abirateron ist möglich (Geringere Dosierung auch möglich durch 2 Tabletten mit 50 mg Tabletten Niraparib/500 mg Abirateron). Die Therapie mit Niraparib/AAP erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen Niraparib/AAP erfordern. Bei unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Anämie oder Thrombozytopenie, ist ggf. eine Dosismodifikation notwendig. Weitere Informationen hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen (4).

Vergleichstherapie

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Johnson & Johnson (nachfolgend J&J genannt) am 26. August 2025 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2025-B-154).

Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2025 zum damals vorläufig geplanten AWG statt:

„Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mHSPC und HRR-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch)“ (1).

Das Anwendungsgebiet von Akeega hat sich nach dem G-BA-Beratungsgespräch verändert und das aktuelle Anwendungsgebiet umfasst:

„Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)“.

Vor dem Hintergrund, dass die Androgendeprivationstherapie ergänzt wurde und für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen keine zielgerichtete Therapie im mHSPC vorliegt, geht J&J davon aus, dass die Änderung im Anwendungsgebiet keine Auswirkungen auf die Festlegung der zVT hat.

Der G-BA benennt im Rahmen der Beratung folgende zVT (1):

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Die Geschäftsstelle erläutert die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Niraparib/Abirateron (CJNJ67652000).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt J&J die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- *Abirateron und Prednison in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation (nur für Patienten mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)*

J&J folgt damit der Festlegung des G-BA zur zVT und präsentiert im vorliegenden Nutzendossier einen Zuschnitt der Daten zu Niraparib in Kombination mit Abirateron im Vergleich zu der zVT Abirateron für neudiagnostizierte Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib/AAP erfolgt anhand der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dokuments betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3.

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Niraparib/AAP erfolgt im Sinne des § 35a SGB V auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) AMPLITUDE. Die methodische Qualität der Studie wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden daher wie folgt definiert.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Fragestellung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation (4)
Intervention	E2	Niraparib/AAP, Dosierung gemäß Fachinformation von Niraparib/AAP	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (4)
Vergleichs-therapie	E3	Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron	A3	Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch am 26. August 2025 (1)
Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (2)
Studiendesign	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Abweichende Studientypen	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
Studiendauer	E6	Nicht eingeschränkt	A6	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikations-typ^a	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	Review, Abstract, Editorial, Poster, Duplikate	Gemäß Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anhang II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA (2)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BREast Cancer Gene 1/2, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie), VerFO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quellen: (1, 2, 4)					

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellungen. Im Rahmen der Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wurde jeweils gemäß dem PICO-Schema in Blöcken getrennt nach Intervention und bei MEDLINE nach Studientyp aufgebaut und dabei entsprechend der jeweiligen Datenbank angepasst.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter und der Cochrane-Filter verwendet (5, 6). Die in Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer wurden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt. Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie im Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die im Volltext ausgeschlossene Publikation ist in Anhang 4-C aufgeführt.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurden am 02.02.2026 Recherchen nach Studien für die Kombinationstherapie Niraparib/AAP und ihren Synonymen ohne Einschränkung auf eine Indikation in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), dem EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) und im Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) durchgeführt. In den drei Datenbanken wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen, d. h. es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die detaillierten Suchstrategien inkl. der verwendeten Suchbegriffe sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

Auch das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp>)) (Suchzeitpunkt: 09.02.2026) wurde nach Ergebnisberichten durchsucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Website des G-BA wurde am 06.02.2026 eine Suche nach Einträgen zu relevanten Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

² 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

Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA werden ggf. im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei Unklarheiten wurde im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz überprüft. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachteten, wurden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz geprüft. Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie AMPLITUDE erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie herangezogen.

A. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im SAP, in der Studienpublikation und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C. Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des SAP, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse werden auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ beziehungsweise STROBE-Statements⁵ 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie AMPLITUDE erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (7).

Die Beschreibung der Studien gemäß CONSORT-Statement findet sich in Anhang 4-E (Item 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studien und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Interventionsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

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 (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Demographische Charakteristika zum Screeningzeitpunkt
 - Alter (<65 Jahre, ≥65 - <75 Jahre, ≥75 Jahre, Mittelwert (SD), Median, Range)
 - Gewicht ((kg), Mittelwert, Median, Range)

- Körpergröße ((cm), Mittelwert (SD), Median, Range)
- Ethnische Herkunft (Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch, unbekannt)
- Region (Asien, Europa, Nordamerika, Rest der Welt)
- Abstammung (Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas vs. Asiaten vs. Schwarze oder Afroamerikaner vs. Andere)
- Krankheitsspezifische Charakteristika und relevante Laborparameter zu Baseline (außer anders gekennzeichnet)
 - ECOG Performance Status (PS) (0 vs. 1 vs. 2)
 - Gleason Score zur Erstdiagnose (4+3, ≥ 8 , unbekannt)
 - Gleason Score zur Erstdiagnose (≤ 7 , > 7 , unbekannt)
 - BPI-SF Schmerzscores (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) (0, 1-3, > 3 , Mittelwert (SD), Median, Range)
 - Tumorstadium (T-Klassifikation) bei Erstdiagnose (T1, T2, T3, T4, Tx)
 - Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) bei Erstdiagnose (N0, N1, NX)
 - Metastasierungsstadium (M-Klassifikation) bei Erstdiagnose (M1)
 - Krankheitsvolumen (Hoch vs. Niedrig)
 - Histologie zu Studienbeginn (Adenokarzinom vs. Adenokarzinom mit kleinzelligen oder neuroendokrinen Merkmalen)
 - Ausmaß der Erkrankung zu Baseline (nur Knochenmetastasen, Knochen, Lymphknoten, Lunge, Leber, Nebennieren, Viszeral, Weichteilgewebe)
 - PSA-Wert zur initialen Diagnose ((ng/ml), Mittelwert (SD), Median, Range)
 - PSA-Wert ((ng/ml), Mittelwert (SD), Median, Range)
 - PSA-Wert über dem Median (Ja vs. Nein)
 - Hämoglobin (g/L) (Mittelwert (SD), Median, Range)
 - LDH (U/L) (Mittelwert (SD), Median, Range)
 - Dauer vorangegangene Behandlung mit ADT (< 3 Monate, ≥ 3 Monate)
 - Anzahl der Knochenläsionen (≤ 10 , > 10 , keine)
 - Viszerale Metastasen (Ja vs. Nein)
 - Zeit von Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate, Mittelwert (SD), Median, Range)
 - Zeit von Metastasierungsdiagnose bis zur Randomisierung (Monate, Mittelwert (SD), Median, Range)
 - Zeit vom Beginn einer ADT wegen mHSPC bis zur Randomisierung

- Vortherapien mit Antikrebs-Therapien (Prostatektomie, Strahlentherapie, Hormontherapie, Anti-Androgen (1. Generation), GnRHa, AR-Inhibitoren)
- Vorherige Behandlung mit Abirateron
- Typ einer vorherigen ADT für mHSPC (chirurgisch vs. medikamentös)
- Genmutationstyp zum Pre-Screeningzeitpunkt
- Mutationen (einzelnes Auftreten) (*BRCA1*, *BRCA2*)
- Mutationen (gleichzeitiges Auftreten mit BRCA-Mutationen):
 - *BRCA1/BRCA2*, *BRCA1/CDK12*, *BRCA1/PALB2*, *BRCA2/CHEK2*, *BRCA2/FANCA*, *BRCA2/RAD51B*
- Teilmenge der gleichzeitig auftretenden BRCA-Mutationen
- Teilmenge der Einzelgen-Mutationen

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (2). Als patientenrelevant soll verstanden werden, wie ein Patient fühlt, ob sie bzw. er ihre bzw. seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie bzw. er überlebt (8). Entscheidend zur Einordnung des Nutzens ist, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel VerfO des G-BA die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit betrachtet, welche in der Studie AMPLITUDE erhoben wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Abbildung des Nutzens von Niraparib/AAP in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen beziehungsweise ihre Relevanz anderweitig zu begründen ist.

Für die eingeschlossene Studie AMPLITUDE werden folgende Endpunkte in diesem Dossier für den zweiten Datenschnitt (IA2) dargestellt:

- **Mortalität**
 - OS
- **Morbidität**
 - Zeit bis zum rPFS nach Beurteilung durch den Prüfarzt (INV, IA1 und IA2)
 - TSP und der zugehörigen Komponenten:
 - Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen

- *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff*
- *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*
- *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen*
- *Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe*
- *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*
- *Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)*
- *Zeit bis zur Schmerzprogression (ergänzend dargestellt)*
- *Schmerz gemäß BPI-SF*
- *EQ-5D VAS*
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - *FACT-P*
- **Verträglichkeit**
 - *Jegliche UE (ergänzend dargestellt) und nach SOC und PT*
 - *SUE: Gesamtrate und nach SOC und PT*
 - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Gesamtrate und nach SOC und PT*
 - *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): Gesamtrate und nach SOC und PT*

Im Folgenden werden die patientenrelevanten und ergänzend dargestellten klinisch relevanten Endpunkten hinsichtlich der in der Studie AMPLITUDE gegebenen Operationalisierung sowie ihrer allgemein gültigen Validität und Patientenrelevanz beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

In der Studie AMPLITUDE wird der Endpunkt *OS* definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Populationsüberlebenszeit gilt per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung). Eine Verlängerung des Überlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten relevantes Ereignis für den erkrankten Patienten, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Die Validität des Endpunktes *OS* ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Verlängerung des *OS*, stellt aufgrund des aggressiveren progredienten Krankheitsverlaufs und der damit verbundenen ungünstigeren Prognose bei den Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen ein primäres Therapieziel dar (9-12).

Morbidität

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der Studie AMPLITUDE ist das *rPFS*, das durch den Prüfarzt (Investigator) anhand von CT- oder MRT-Scans des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens sowie anhand von Ganzkörper-Knochenscans (^{99m}Tc) bewertet wird. Der Endpunkt *rPFS* wird zusätzlich durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee (BICR) als Sensitivitätsanalyse ausgewertet.

Das *rPFS* ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Patienten ohne radiologische Progression oder Tod werden zensiert bei der letzten Krankheitsbeurteilung. Das *rPFS* wird durch das erste Auftreten einer Progression anhand der Ganzkörper-Knochenscans (gemäß den PCWG3-Kriterien (PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3)) oder durch das Fortschreiten von Weichgewebeläsionen anhand von CT oder MRT nach RECIST 1.1 bewertet. Auf diese Weise ist eine radiologische Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mHSPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder

aber mit dem Auftreten neuer Symptome einher. Diese werden durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht.

Das *rPFS* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen). Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (13-15). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorstadium unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Progressionsfreies Überleben (PFS) wird von der EMA und der US Food and Drug Administration (FDA) neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert. Das PFS ist objektiv gut quantifizierbar und erfasst die Progression eines Tumors während einer Behandlung direkt. Des Weiteren haben Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell beeinflussen, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sieht PFS als einen klinisch relevanten Endpunkt, da dieser Endpunkt robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (16). Aus den genannten Gründen wird das *rPFS* in diesem Dossier als ergänzender klinisch relevanter Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

Operationalisierung

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutung zu. Einer möglichst langen Verzögerung der mit einer Progression assoziierten patientenrelevanten Folgen ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen.

Die TSP misst die Zeitspanne vom Beginn einer Therapie bis zum ersten Auftreten von Symptomen, die durch das Fortschreiten des Tumors verursacht werden. Dazu zählen Schmerzen durch Knochenmetastasen, pathologische Frakturen oder Kompressionen des Rückenmarks, die eine neue Behandlung (Chemo- oder Strahlentherapie) erforderlich machen.

Der patientenrelevante Endpunkt *TSP* wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (siehe z. B. Niraparib/Abirateron und Apalutamid) (17, 18).

In der Studie AMPLITUDE setzt sich der Endpunkt aus folgenden Komponenten zusammen:

1. Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen
2. Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff
3. Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse

4. Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen
5. Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe

Der Endpunkt wurde kontinuierlich vom Beginn des Screenings bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben. Für die Dokumentation bestätigt der Prüfarzt im eCRF, ob es sich bei dem vorliegenden Symptom um ein Progressionsereignis handelt. Zusätzlich wird immer ein UE mit dem festgestellten symptomatischen Progressionsereignis verknüpft. Dabei kann der Prüfarzt in der Auswahl der Komponenten eine nachfolgende Intervention/Prozedur oder Operation dokumentieren. Durch die in der Operationalisierung des Endpunktes implementierte Relevanzschwelle (in 4 der insgesamt 5 Komponenten, außer in Komponente „*Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*“), wonach ein symptomatisches Progressionsereignis nur dann in die Auswertung eingeht, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, ist sichergestellt, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse von vergleichbarer Schwere sind. Dabei wird jeweils das Datum der assoziierten therapeutischen Konsequenz (im Rahmen der Hauptanalyse) als auch das Datum des symptomatischen Progressionsereignisses („UE Datum“) (im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse) angegeben.

Weiterentwicklung des Endpunktes und Berücksichtigung der Anmerkungen aus früherer Nutzenbewertung

Die vorliegende Erhebung des Endpunktes in der Studie AMPLITUDE ist eine Weiterentwicklung unter Berücksichtigung der Anmerkungen des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus den Nutzenbewertungsverfahren zur Studie SPARTAN (nmCRPC) (17) sowie zur Studie MAGNITUDE (mCRPC) (18), um eine detailliertere, robustere und sensitivere Erfassung der symptomatischen Progressionsereignisse sicherzustellen.

Um die Ereignisse krankheitsbezogener Progressionssymptome im Vergleich zu den zuvor genannten Verfahren besser zu erfassen, wurden für die Studie AMPLITUDE spezielle Komponenten ausgewertet, die eine detaillierte Betrachtung der Symptomatik ermöglichen (Komponenten 1-3). Außerdem wurden in der Studie AMPLITUDE neben den skelettalen Ereignissen zusätzlich im Vergleich zur Studie MAGNITUDE die Ereignisse im Beckenbereich berücksichtigt, wenn eine externe Strahlentherapie angewendet wurde. Hierdurch umfasst die Definition einer klinischen Progression auch die Anwendung von Bestrahlungen, die aufgrund von obstruktiven Tumorsymptomen im Beckenbereich durchgeführt wurden. Um die Ereignisse der Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen, die einen Progress kennzeichnen, hinreichend sensitiv zu erheben, wurden in der Studie AMPLITUDE neben der Schmerzsymptomatik weitere Symptome, welche den Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie bedingen können, erfasst.

Um ebenso Patienten zu berücksichtigen, die sich gegen eine neue systemische Krebstherapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie entscheiden, wird die medikamentöse

Schmerztherapie ergänzend (post hoc) für die Studie AMPLITUDE unter Berücksichtigung der chronischen Opioidgabe ausgewertet. Dabei wird die Opioidgabe als Goldstandard der medikamentösen Schmerztherapie für die Dauer der Einnahme der stärksten Schmerztherapie berücksichtigt. Diese Sensitivitätsanalyse wurde bereits im Verfahren zur Studie MAGNITUDE akzeptiert (19).

Um die symptomauslösenden Ereignisse vollständig zu erfassen, erfolgte die Dokumentation aller unerwünschter Ereignisse, die mit der symptomatischen Progression in Verbindung stehen, im eCRF. Unabhängig von der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Therapie auftreten, wurden diese Ereignisse auch über mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation weiterhin im eCRF dokumentiert. Generell erfolgte für den Endpunkt symptomatische Progression die Erhebung kontinuierlich anhand der aufgetretenen Symptome. Somit wurde sichergestellt, dass zu allen symptomatischen Progressionsereignissen jeweils ein korrespondierendes Symptom dokumentiert ist.

Patientenrelevanz

Die Relevanz des Endpunktes *TSP* leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebssbedingten Symptomatik ab. Aus dieser tumorassoziierten Symptomatik kann aufgrund der Art und Schwere der Symptomatik ein Bedarf für eine supportive Therapie mit Einsatz klinisch relevanter Interventionen (als Relevanzschwelle) folgen, wie z. B. die notwendige Bestrahlung aufgrund von skelettalen Symptomen oder Krebs Schmerzen oder bei Harnstau die Anlage einer Nephrostomie oder die Einlage eines Blasenkatheters. Durch die Definition einer Relevanzschwelle gehen symptomatische Progressionsereignisse nur dann in die Auswertung ein, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, sodass sichergestellt ist, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse in den Komponenten patientenrelevant und von vergleichbarer Schwere sind. Vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten wird der Ansatz, hinsichtlich der Ereignisse der Schmerzprogression eine Relevanzschwelle zu definieren, vom G-BA prinzipiell nachvollzogen (20).

Symptomatische skelettale Komplikationen aufgrund des Prostatakarzinoms sind vorwiegend Schmerzen, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen. Hervorgerufen werden diese Symptome insbesondere durch Knochenmetastasen (21). Bei 70-90 % der Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf (22, 23), was zu Frakturen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts und Beckens führen kann (24). Skelettale Ereignisse mit neurologischer Beteiligung betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen unmittelbar den Gesundheitszustand, da dies zu irreversiblen neurologischen Beeinträchtigungen, Gangstörungen und als Konsequenz eine schwerwiegende Beeinträchtigung im Alltag bedeutet (25). Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig durch den Tumorprogress auch starke Schmerzen auftreten sowie sich eine unmittelbar den Patienten beeinträchtigende Verschlechterung des Gesundheitszustandes manifestieren. Das Eintreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen, Frakturen oder Kompressionsereignissen ist direkt

vom Patienten spürbar und damit unmittelbar patientenrelevant (26), sodass die Kontrolle dieser Krebsymptomatik (z. B. Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie) von den Patienten mit mHSPC als sehr wichtig empfunden wird (27-29).

Des Weiteren zählen auch harnwegsobstruktive Ereignisse und andere Harnwegssymptome (z. B. Harnverhalt, Hydronephrosis bzw. Symptome des unteren Harntrakts, Dysurie, Harndrang, Hydroureter, Hämaturie) zu den symptomatischen Komplikationen. Als Anzeichen der Tumorprogression erfolgt eine Kompression des Harnleiters, und es kommt zu Hydroureter und Hydronephrose, was häufig eine medizinische Intervention durch einen operativen oder interventionsradiologischen Eingriff erfordert (30, 31). Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu schwerwiegenden Harnwegsobstruktionen kommen. Eine Beeinträchtigung der harnableitenden Wege ist bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zudem mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (32). Das Auftreten von krebsbedingten morbidem Ereignissen ist somit als einschränkende Symptomatik für den Patienten direkt spürbar und beeinträchtigt unmittelbar seinen Gesundheitszustand.

Zusammenfassend ermöglicht der Endpunkt *TSP* die Bewertung individueller symptomatischer Progressionsereignisse. Gleichzeitig wird durch die gemeinsame Erfassung der unterschiedlichen Ausprägungen einer symptomatischen Progression unter Berücksichtigung der möglichen klinisch relevanten Interventionen die Komplexität der Symptomatik im vorliegenden Erkrankungsstadium dargestellt. Die erfassten Symptome haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten. Alle Komponenten des Endpunkts stellen unmittelbar patientenrelevante Ereignisse dar. Therapieziel ist es, die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten von Progressionssymptomen so weit wie möglich zu verlängern, um die Lebensqualität des Patienten zu erhalten und das Einsetzen von Schmerzen und Funktionseinschränkungen hinauszuzögern. Aus diesem Grund ermöglicht der Endpunkt *TSP* in der vorliegenden Nutzenbewertung eine ganzheitliche und hinreichend sensitive Betrachtung der Krankheitslast für die Patienten.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

Operationalisierung

Die *TCC* wird in der Studie AMPLITUDE definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom.

Patientenrelevanz

Die *TCC* wird als sekundärer Endpunkt in der Studie AMPLITUDE erhoben. Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie steht, analog zum Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie*, im direkten Zusammenhang mit der Krankheitsprogression. Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie bedeutet regulär einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten. Neben den physischen und psychischen Belastungen, welche u. a. aus den Zyklen einer taxanhaltigen Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potenziell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikationen mit sich bringen können und

die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen (33). Darüber hinaus stellen die mit der Chemotherapie verbundenen zahlreichen Behandlungs- und Kontrolltermine eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. In einer Untersuchung zu Patientenpräferenzen zur Therapiewahl bei Patienten mit mHSPC legten diese Wert auf Behandlungen, die die Notwendigkeit einer taxanhaltigen Chemotherapie hinauszögern (34, 35). Somit handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes *TCC* in Nutzenbewertungsverfahren ist, vergleichbar wie beim Endpunkt *rPFS*, Gegenstand kontroverser Diskussionen (36). Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von den Patienten belastenden Therapiefolgen sowie relevanten, potenziell auftretenden Nebenwirkungen einer taxanhaltigen Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, führt die Wahl einer Chemotherapie zu wahrnehmbaren Nebenwirkungen. Somit ist eine Patientenrelevanz für diesen Endpunkt anzunehmen.

Zeit bis zur PSA-Progression

Operationalisierung

Die *Zeit bis PSA-Progression* wird in der Studie AMPLITUDE definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten PSA-Anstieg gemäß den Kriterien der PCWG3 für eine PSA-Progression (37). Eine PSA-Progression liegt vor, wenn entweder

- nach einem PSA-Abfall vom Ausgangswert zu Baseline steigt der PSA-Wert um $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über dem Nadir, der durch einen zweiten Wert ≥ 3 Wochen später bestätigt wird (bestätigter steigender Trend) oder
- wenn kein PSA-Abfall vom Ausgangswert eintritt und ein PSA-Anstieg von $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über 12 Wochen hinaus vorliegt.

Patientenrelevanz

Die biochemische Progression des Prostatakarzinoms wird definiert als die Zeit bis zur PSA-Progression gemäß den Kriterien der PCWG3 und wird als explorativer Endpunkt in der Studie AMPLITUDE erhoben. Die PSA-Progression dient unter definierten Bedingungen zur biochemischen Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung bis zum finalen Stadium des mCRPC und ist damit der erste Marker eines möglichen beginnenden Therapieversagens. Daher wird unter Berücksichtigung der genannten Gründe der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression in diesem Dossier als ergänzender, klinisch relevanter Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Operationalisierung

Die *Zeit bis zur Schmerzprogression* wird in der Studie AMPLITUDE als eigenständiger Endpunkt erhoben und wird definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung einer Schmerzprogression, wobei die Schmerzprogression als ein Anstieg um mindestens 2 Punkte zu Baseline in dem Item 3 des BPI-SF Fragebogen (stärkster

Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) definiert wird. Die Veränderung muss an 2 aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die mindestens 3 Wochen auseinanderliegen.

Patientenrelevanz

Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können durch den Tumorprogress starke Schmerzen auftreten bzw. sich die bereits vorhandenen Schmerzen verschlimmern, was die Patienten in ihrem Alltag wiederum stark beeinträchtigt. Daher gilt dieser Endpunkt unmittelbar als patientenrelevant.

Schmerz gemäß BPI-SF

Operationalisierung

Daten zum Schmerz werden anhand des Fragebogens BPI-SF in der Studie AMPLITUDE erhoben. Hierbei wurde die kurze Version (short form, SF) des Fragebogens genutzt.

Dabei handelt es sich um ein 9 Fragen umfassendes Erhebungsinstrument zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität eines Patienten und der Auswirkungen dieser Schmerzen auf sein tägliches Leben: 4 Fragen zur Schmerzintensität (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden, geringster Schmerz in den letzten 24 Stunden, durchschnittlicher Schmerz und aktueller Schmerz) sowie 7 Fragen zum Grad der Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität, der Stimmung, der Gehfähigkeit durch die Schmerzen, normale Arbeit, Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude. Die 4 Schmerzintensitätsskalen sind numerische Bewertungsskalen mit 11 Antworten, die von null (0) bis zehn (10) reichen, wobei null für „Kein Schmerz“ und zehn steht für „Schlimmste Schmerzen, die man sich vorstellen kann“.

Der Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* wurde mit folgenden Subskalen ausgewertet:

- *Stärkster Schmerz (Item 3)*

Die Frage bezieht sich auf den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden.

- *Durchschnittlicher Schmerz (Items 3, 4, 5 und 6)*

Die Fragen beziehen sich auf den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 3), den geringsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 4) sowie den durchschnittlichen Schmerz (Item 5) und den jetzigen Schmerz (Item 6).

- *Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g)*

Die Fragen beziehen sich auf die allgemeine Aktivität (Item 9a), die Stimmung (Item 9b), das Gehvermögen (Item 9c), die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), den Schlaf (Item 9f) und die Lebensfreude (Item 9g).

Der BPI-SF-Fragebogen ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der Schmerzintensität und deren Auswirkung auf den Lebensalltag, der bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA akzeptiert wurde (14, 20, 38). Im vorliegenden Nutzendossier werden die Endpunkte *Stärkster Schmerz (Item 3)* und *Schmerzbeeinträchtigung*

(Items 9a-9g) im Gesamten (inkl. Subgruppen) dargestellt und der Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz (Items 3, 4, 5 und 6)* nur auf der Gesamtebene ohne Subgruppenanalysen.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur die Ergebnisse der Studienteilnehmer ausgewertet, bei denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG--Methodenpapier 8.0, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht (8). Es werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 8.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet (8).

Patientenrelevanz

Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig durch den Tumorprogress starke Schmerzen auftreten und eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes verursachen. Ein Progress der Erkrankung geht mit typischen Symptomen wie z. B. umfassende Knochenschmerzen, Taubheitsgefühl und Schwäche einher (39). Insbesondere die Kontrolle von Knochenschmerzen wird von Patienten mit mHSPC hierbei als sehr wichtig empfunden, da durch die Schmerzen der Alltag der Patienten, wie z. B. die Mobilität, Selbständigkeit und Arbeitsfähigkeit, und damit deren Lebensqualität beeinträchtigt wird (40). Da der Vermeidung, Verringerung oder späteren Verschlechterung von Schmerzen sowie der Reduktion von schmerzbedingter Beeinträchtigung eine vom Patienten berichtete, relevante Symptomatik zugrunde liegt und das Eintreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen direkt vom Patienten spürbar ist (26), handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Verschlechterung der Schmerzen bedeutet für den Patienten einen starken Einschnitt in den Alltag und die Lebensqualität (41).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D* ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Der Gesundheitszustand wird anhand einer Visuellen Analogskala (VAS), der fünfstufigen Skala des generischen EQ-5D-Fragebogens (EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions) in der Studie AMPLITUDE erhoben.

Dabei handelt es sich um einen generischen Fragebogen zur krankheitsübergreifenden, standardisierten Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands in den 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeit, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Das Erhebungsinstrument *EQ-5D* besteht aus zwei Teilen: dem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und der *VAS*, die der Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem allgemeinen Gesundheitszustand dient. Die *EQ-5D*

VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und stellt ein weit verbreitetes valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustands aus Patientensicht dar (42, 43).

Im Folgenden wird nur die *VAS* als patientenrelevanter Endpunkt berichtet: Die *VAS* ist wie ein Thermometer gestaltet, dessen Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Die *VAS* des *EQ-5D* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur die Ergebnisse der Studienteilnehmer ausgewertet, bei denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 8.0, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten, die Responderanalysen heranzieht (8). Es werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 8.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite des Instruments berichtet (8).

Patientenrelevanz

EQ-5D VAS gilt als patientenrelevanter Endpunkt, da er die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustands weitverbreitet (44). Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (20, 45).

Die *EQ-5D VAS* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (46).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des Fragebogens *FACT-P* in der Studie AMPLITUDE erhoben. Hierbei wurde Version 4 des Fragebogens genutzt.

Der *FACT-P* ist ein krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom (47, 48). Er setzt sich aus insgesamt fünf Subskalen zusammen: 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (*FACT-G*) bestehend aus insgesamt 27 Items sowie eine prostatakarzinomspezifischen Einzelskala. Der *FACT-G* umfasst das physische Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB; 7 Fragen), das soziale Wohlbefinden (Social/Family Well-Being,

SWB; 7 Fragen), das funktionale Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB; 7 Fragen) und das emotionale Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB; 6 Fragen).

Die prostatakarzinomspezifische Skala (Prostate Cancer Subscale, PCS) besteht aus 12 Fragen und erfasst krankheitsspezifische Aspekte des Prostatakarzinoms wie Sexualität, Blasen- und Verdauungsfunktion sowie Schmerzen. Die Summe aller Subskalen ergibt den *FACT-P*-Gesamtscore (47). Der *FACT-P* Fragebogen ist mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Die international bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System beschrieben ist und in der Studie AMPLITUDE eingesetzt wird (49).

In der Studie AMPLITUDE wird der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P* Total) und in seinen 5 Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB und PCS) ausgewertet. Zusätzlich wird der *FACT-G*, eine indikationsübergreifende Form des *FACT-P* ohne die Auswertung des PCS, dargestellt. In der Studie AMPLITUDE wurden darüber hinaus noch der *Trial-Outcome-Index* (TOI; bestehend aus PWB mit FWB und PCS), und die Schmerzskala (Pain Related Subscale PRS) erhoben (49). Für die Erhebung der patientenberichteten Morbidität mittels des *FACT-P*-Fragebogens wird zusätzlich der Symptomindex Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version (FAPSI-8) herangezogen. Für die Auswertung der Analysepopulation wird der *FACT-P* Total, *FACT-G* und die Subskalen sowie der PCS im Gesamten dargestellt. Der PRS, TOI und FAPSI-8 werden in Modul 5 berichtet (3).

- PWB: Items GP1-GP7 (Skalenwerte reichen von 0 bis 28),
- SWB: Items GS1-GS7 (Skalenwerte reichen von 0 bis 28),
- EWB: Items GE1-GE6 (Skalenwerte reichen von 0 bis 24),
- FWB: Items GF1-GF7 (Skalenwerte reichen von 0 bis 28),
- FACT-G (General): Items des PWB, SWB, EWB, und FWB (Skalenwerte reichen von 0 bis 108),
- PCS: 12 Items aus dem Abschnitt zu den zusätzlichen Sorgen (Skalenwerte reichen von 0 bis 48),
- TOI: Items des PWB, FWB, und PCS (Skalenwerte reichen von 0 bis 104),
- FACT-P Total Scale: Skalen FACT-G und PCS (Skalenwerte reichen von 0 bis 156),
- PRS: Schmerzbezogene Items P1-P3 und GP4 aus FACT-P,
- FAPSI-8: Schmerzen (3 Items), Fatigue, Gewichtsverlust, Schwierigkeiten beim Wasserlassen (2 Items) und bezüglich Sorgen, dass der Zustand sich verschlimmert. Skalenwerte reichen von 0 bis 32.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunkts wird in der Studie AMPLITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung mit einem Schwellenwert von ≥ 15 %. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Patientenrelevanz

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie AMPLITUDE der patientenberichtete *FACT-P* Fragebogen eingesetzt. Das Instrument wird international zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Therapie unterziehen, eingesetzt (48). Der *FACT-P* wurde auch in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität anerkannt (14, 20, 38). Bewertet wird, wie sich der Patient fühlt und wie er seine Funktionen/Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnimmt, sodass dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Zudem gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

Ähnlich wie die Morbidität aus verschiedenen Symptomen bestehen kann, umfasst das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch verschiedene Domänen, die in den Subskalen abgebildet werden. Die Subskalen des *FACT-G* stellen daher wichtige Domänen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Jede einzelne Domäne kann als patientenrelevant und valide hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden (50).

Sicherheit und Verträglichkeit

Operationalisierung

Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Codierung der UE wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen (51).

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt. Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT) (52). Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Tabelle 4-3: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit*

Endpunkte ^a	AMPLITUDE
Übersicht über die Gesamtraten der UE ^b	• Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • Jegliche SUE • Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)
Detailldarstellung UE nach SOC und PT ^c	• Jegliche unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen ohne Schwellenwert
a: Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen Gleason-Gesamtscore bei (Erstdiagnose (≤ 7 vs. >7), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig). b: Die PRO-CTCAE Befragung wird in der Studie AMPLITUDE in einem Pilotprojekt erprobt, um Erfahrungen mit patientenberichteten CTCAEs zu sammeln und anhand ausgewählter Items die behandlungsbezogene Verträglichkeit für diese Patientenpopulation unterstützend zu bewerten. Die PRO-CTCAE wurden ausschließlich bei englisch-sprechenden Patienten in den USA erfasst. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt. c: Bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC werden ebenso alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt. Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events, mind.: mindestens, PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte), PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika) Quelle: (51)	

Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE wird vollständig dargestellt. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene (Preferred Terms nach MedDRA) werden vollständig dargestellt. Des Weiteren werden im Studienprotokoll *UE von besonderem Interesse* definiert. Im Rahmen des Dossiers werden gemäß der neuen Modulvorlage keine *UE von besonderem Interesse* dargestellt.

Treatment-Emergent Adverse Event

TEAEs sind unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie auftreten (je nachdem, was zuerst eintritt). Dazu zählen auch Folgeereignisse behandlungsbedingter UEs sowie Ereignisse, die vom Studienarzt als therapiebedingt beurteilt werden, unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens. Eine Verschlechterung bereits bestehender UEs nach Behandlungsbeginn gilt ebenfalls als TEAE. Krankheitsprogression gilt grundsätzlich nicht als UE. Wird sie jedoch als eher durch die Studienmedikation als durch die Grunderkrankung bedingt angesehen, sind die entsprechenden klinischen Symptome gemäß den üblichen Meldeanforderungen zu berichten.

SUE

Ein SUE gemäß ICH- und EU-Leitlinien ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohlich ist, einen (verlängerten) Krankenhausaufenthalt erfordert, zu erheblicher oder dauerhafter Behinderung, kongenitalen Anomalien führt, eine Infektionsübertragung vermuten lässt oder medizinisch bedeutsam ist.

Alle SUEs sind vom Screening bis zum Abschluss der letzten studienbezogenen Maßnahme zu melden, einschließlich solcher, die dem Studienarzt innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis spontan gemeldet werden. Die Meldung an den Sponsor hat innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden zu erfolgen. Nicht abgeklungene SUEs sind weiterzuverfolgen. Tödliche SUEs sind bis 30 Tage nach der letzten Dosis meldepflichtig; Todesfälle nach diesem Zeitraum gelten nicht als SUE, werden jedoch während der Follow-up-Phase im eCRF dokumentiert. SUEs mit vermutetem Zusammenhang zur Studienmedikation, die nach 30 Tagen auftreten, sind ebenfalls innerhalb von 24 Stunden als SUE zu melden.

Validität

Die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden für die nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und für die hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den IWCLL 2008 Kriterien erfasst. Somit sind sie gemäß internationalen Standards erfasst und validiert.

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschten Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die *unerwünschten Ereignisse* können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (2).

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen zu allen berichteten Datenschnitten der Studie AMPLITUDE. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnittes 4.3.1.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie AMPLITUDE sind die vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach HRR-Mutationen (*BRCA2* oder *CDK12* versus alle anderen HRR-Gene). Gemäß dem SAP umfassen die für die Analysen vorgesehenen Stratifizierungsfaktoren den HRR-Genstatus differenziert als *BRCA2*-Mutation vs. *CDK12*-Mutation vs. alle anderen pathogenetischen HRR-Mutationen, die vorherige Docetaxel-Anwendung (ja vs. nein) sowie das Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig). Patienten mit gleichzeitiger Nachweisbarkeit von *BRCA2*- und *CDK12*-Mutationen wurden für die Stratifizierung der *BRCA*-Subgruppe zugeordnet. Weiterhin sah das Vorgehen vor, Strata mit einer Stichprobengröße von weniger als 10 % der Gesamtstichprobe zusammenzufassen (52). Auf dieser Grundlage wurde vor dem Datenbank-Lock der IA2 festgelegt, dass in den Analysen der Gesamtpopulation mit HRR-Risiko die Stratifizierung auf das Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) und die Gengruppe (*BRCA2* vs. andere) beschränkt wird.

Die im Folgenden beschriebenen Analysen werden für die Analysepopulation durchgeführt. Auf Basis des Zuschnitts der Studienpopulation auf Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, wird eine stratifizierte Auswertung für Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) durchgeführt. Die Auswertungen der Ergebnisse erfolgt auf der Gesamtebene stratifiziert und für die Subgruppenanalysen unstratifiziert. Statistische Tests erfolgen zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die primäre und gleichzeitig finale Analyse für den Endpunkt *rPFS* wurde durchgeführt, als 164 *rPFS*-Ereignisse in der gesamten Studie beobachtet wurden. Die Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde gleichzeitig mit der primären Analyse des *rPFS* (IA1) durchgeführt. Die Analysen für alle anderen Endpunkte wurden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt durchgeführt und zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (IA2) wiederholt. IA2 wurde durchgeführt, als 261 *OS*-Ereignisse in der gesamten Studie beobachtet wurden, und die abschließende *OS*-Analyse ist bei etwa 389 Ereignissen geplant.

Für den Endpunkt *OS* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effekts der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines nach Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert.

Für die Endpunkte *Zeit bis zum rPFS*, *TSP*, *TCC*, *Zeit bis zur PSA-Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression* erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung des Gesamtüberlebens.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen bzw. des 15 %-Schwellenwertes (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) als Responsekriterium. PROs wurden erhoben, um die Veränderung der *patientenberichteten Endpunkte* der Patienten im Laufe der Zeit mit Hilfe des *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)*, *EQ-5D VAS* und des *FACT-P* zu erfassen. Dabei wird die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verschlechterung aufweist, je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für die Quantifizierung des Effekts der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines nach Krankheitsvolumen stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95 %-KI und zugehörigem p-Wert, berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Zusätzlich werden die absoluten Mittelwerte inklusive Standardabweichung grafisch im Zeitverlauf dargestellt.

Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden sowohl für die erste Verschlechterung als auch für die bestätigte Verschlechterung durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen der *patientenberichteten Endpunkte* werden durch Responderanalysen unter Betrachtung der Verschlechterung dargestellt. Als Responsekriterium wird ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. In der Studie AMPLITUDE wurden die *patientenberichteten Endpunkte* bis zum Behandlungsende (*BPI-SF*, *FACT-P*) und für *EQ-5D VAS* bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Bei vergleichbar langen Beobachtungs- und Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen kann die Auswertung der bestätigten Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert herangezogen werden. Für die vorliegende

Untersuchung zeigen sich jedoch Abweichungen zwischen der Beobachtungsdauer im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm (siehe Tabelle 4-15). Aufgrund von Unterschieden in den Beobachtungszeiten wird die erste Verschlechterung in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt und ergänzend wird die bestätigte Verschlechterung für statistische signifikante Ergebnisse im Anhang 4-G aufbereitet. Die erste Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber der Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert. Die ausführliche Betrachtung der Rücklaufquoten wird im Rahmen des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in Abschnitt 4.3.1.3 vorgenommen. Es ist festzuhalten, dass sich die Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg um nicht mehr als ca. 10 Prozentpunkte unterscheiden.

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte wird das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert mittels eines nach Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert.

Gemäß der neuen Modulvorlage wird bei Überlebenszeitanalysen die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet. Dabei werden für die dargestellten Zeitpunkte, die zum jeweiligen Zeitpunkt kumulierte Anzahl der zensierten Patienten bezogen auf die Anzahl der Patienten unter Risiko zu Baseline dargestellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

⁶ 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.

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ 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.

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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine Einzelstudie (Studie AMPLITUDE) zugrunde. Daher wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der Zulassungsstudie AMPLITUDE wurden diverse präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte *rPFS*, *OS*, *TSP*, *TCC*, *Zeit bis zur PSA-Progression* und *patientenberichteter Endpunkte (EQ-5D, BPI-SF und FACT-P)* durchgeführt.

Nachfolgend werden die für die Endpunkte durchgeführten Sensitivitätsanalysen wie im Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) für die ITT-Population dargestellt beschrieben (53).

Es wurden Sensitivitätsanalysen als unterstützende Analysen durchgeführt für den primären und die wichtigen sekundären Endpunkte (*rPFS*, *OS* und *TSP*):

- a) Für den primären Endpunkt *rPFS* wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test ausgewertet durch ein BICR-Komitee.
- b) Zudem wurde der Endpunkt *rPFS nach BICR* als auch durch den *Prüfarzt (INV)* mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test ausgewertet.
- c) Um den Einfluss nachfolgender Therapien auf den Behandlungseffekt auf die Endpunkte *rPFS nach INV* und *OS* zu bewerten wird eine zeitabhängige Analyse mittels Cox-Regression durchgeführt. Das stratifizierte Cox-Modell umfasst die Behandlungsvariable und eine zeitabhängige Kovariate für die Statusänderung in Bezug auf den Erhalt einer nachfolgenden Therapie. Die stratifizierte Hazard Ratio und ihr 95 %-Konfidenzintervall für die Behandlung werden angegeben. Diese Analyse kann durchgeführt werden, wenn eine signifikante Anzahl von Teilnehmenden nachfolgende Therapien erhält.
- d) Für die Endpunkte *rPFS*, *TSP* und *OS* wurden Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Patienten ausgeschlossen werden: i) bei denen eine einzelne *CHEK2*-Genveränderung durch eine Flüssigbiopsie festgestellt wurde, die aber bei gepaarten Gewebetests negativ auf HRR-Genveränderungen getestet wurden, ii) bei denen eine einzelne *CHEK2*-Genveränderung durch eine Flüssigbiopsie festgestellt wurde, für die jedoch keine gepaarten Gewebetests vorlagen oder die negativ waren.

Die im SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen nach Punkt a) bis d) für die untersuchte Studienpopulation der Studie AMPLITUDE werden im vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt, da ausschließlich BRCA-mutierte Patienten in der Analysepopulation sind, bzw. *rPFS* nicht als patientenrelevanter Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Die Sensitivitätsanalyse zur Korrektur des *OS* für nachfolgende Krebstherapien (Sensitivitätsanalyse c) wird für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant eingeschätzt und deshalb nicht im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Studie AMPLITUDE können dem CSR entnommen werden (53).

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für die Analysepopulation:

Auf Grundlage der vorherigen Bewertung von Niraparib/AAP zur Studie MAGNITUDE im Jahre 2023, wird auf Basis der Anmerkungen eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durchgeführt (19). Dabei wird der Endpunkt *TSP* wie folgt definiert:

- Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen
- Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs
- Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse
- Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen
- Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe
- Zeit bis zur chronischen Opioidgabe

Für die geplante Sensitivitätsanalyse wird der Endpunkt unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention ausgewertet, da das für den Endpunkt interessierende Ereignis der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik ist „Für die geplante Sensitivitätsanalyse wird der Endpunkt unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention ausgewertet, da das für den Endpunkt interessierende Ereignis der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik ist (In dieser Sensitivitätsanalyse wird eine frühere Kritik des IQWiGs aufgegriffen („Das für den Endpunkt interessierende Ereignis ist jedoch der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik“) (18).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse werden im Modulkapitel 4.3.1 bzw. in Modul 5 dargestellt (3).

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Studie AMPLITUDE wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Eine Übersicht über die im SAP für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen.

Die Tabelle 4-4 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie AMPLITUDE.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie AMPLITUDE

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeits- Endpunkte</i>
Alter	<65 Jahre ≥65 bis <75 Jahre ≥75 Jahre	X	X
Abstammung	Kaukasisch Asiatisch Andere	X	X
ECOG-PS	0 ≥1	X	X
BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)	0 1-3 >3	X	X
Gleason-Score	≤7 >7	X	X ^a
Region	Asien-Pazifik Europa Nord-Amerika Rest der Welt	X	X
Vorherige Behandlung mit Docetaxel	ja nein	X	X ^a
Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC	ja nein	X	X ^a
Vorliegen von viszerale Metastasen zu Baseline	ja nein	X	X ^a
Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline	ja nein	X	X ^a
Anzahl Knochenläsionen	≤10 >10	X	X ^a

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeits- Endpunkte</i>
Mutationsstatus	<i>BRCA</i> Nicht- <i>BRCA</i>	X	X ^a
Krankheitsvolumen	hoch niedrig	X	X ^a
Stadium der Metastasierung	M0 M1	X	X ^a
Dauer der Behandlung mit ADT	<3 Monate ≥3 Monate	X	X ^a
Baseline PSA-Wert über Median	ja nein	X	X ^a
Laktatdehydrogenase über oberen Grenzwert	ja nein	X	X ^a
Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert	ja nein	X	X ^a
a: Gemäß SAP für diesen Endpunkt nicht präspezifizierte Subgruppen (54). Diese Subgruppenanalysen werden dennoch in Abschnitt 4.3.1.3.2 sowie in den J&J Zusatzanalysen aufgeführt (3). Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ADT: Androgendeprivationstherapie, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom), PSA: Prostataspezifisches Antigen, SAP: Statistischer Analyseplan			

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Bei Endpunkten, die mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet werden, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Die Berechnung des p-Wert des Interaktionsterms für binäre Analysen erfolgt basierend auf dem Relativen Risiko mittels eines Poisson Regressionsmodells.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. zu Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen Gleason-Gesamtscore bei (Erstdiagnose (≤ 7 vs. > 7), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig). Subgruppenergebnisse der Studie AMPLITUDE mit statistisch signifikanter Interaktion werden in Tabellenform in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und beschrieben.

Für ergänzend dargestellte klinisch relevante Endpunkte *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, *Zeit bis zur PSA-Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression* und *BPI-SF durchschnittlicher Schmerz* wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für UE nach SOC und PT wurden nur dann Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, wenn in der Analysepopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wurde.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

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 gegebenenfalls 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.*

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da eine direkt vergleichende Studie (Studie AMPLITUDE) vorliegt.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-5: 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
AMPLITUDE (NCT04497844)	ja	ja	laufend	Erster Datenschnitt (IA1): 07.01.2025 Zweiter Datenschnitt (IA2): 03.10.2025 Finaler Datenschnitt: geplant bei 389 OS Ereignissen	Niraparib + Abirateron + Prednison vs. Placebo + Abirateron + Prednison
ProBio (NCT03903835)	nein	nein	laufend	Primäre Analyse: Dez. 2026 erwartet	- Enzalutamid - Abirateron + Prednison - Carboplatin - Cabazitaxel - Docetaxel - Radiumchlorid Ra-223 - Niraparib + Abirateron + Prednison
MAGNITUDE (NCT03748641)	nein	ja	abgeschlossen	Finaler Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 (FA): 15. Mai 2023	<u>Kohorte 1 (HRR-positiv):</u> Niraparib + Abirateron + Prednison vs. Placebo + Abirateron + Prednison <u>Kohorte 2 (HRR-negativ):</u> Niraparib + Abirateron + Prednison vs. Placebo + Abirateron + Prednison <u>Kohorte 3:</u> Niraparib + Abirateron + Prednison (RS-FDC)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Abkürzungen: FA: finale Analyse, FDC: Fixed-Dose Combination (Fixdosiskombination), ggf.: gegebenenfalls, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, IA1: Erste Interimsanalyse, IA2: Zweite Interimsanalyse, LS: Low Strength, NCT: National clinical trial, RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie), RS: Regular Strength					

Bei der Studie ProBio (NCT03903835) wurde der Sponsor, das Karolinska Institut, finanziell sowie beim Verfassen des klinischen Studienberichts und durch Bereitstellen der Studienmedikation Niraparib/AAP unterstützt. J&J ist neben weiteren Unternehmen und Organisationen (AstraZeneca, Cancerfonden, The Swedish Research Council, Kom Op Tegen Kanker und Krebsliga Beider Basel) unterstützender Partner und besitzt keine Rechte an den Studiendaten.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information ist der 02.02.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ProBio (NCT03903835)	Laufende Studie Ergebnisse sind nur für Patienten mit mCRPC verfügbar, jedoch liegen noch keine Ergebnisse für Patienten mit mHSPC vor.
MAGNITUDE (NCT03748641)	Anderes Anwendungsgebiet
Abkürzungen: NCT: National clinical trial	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

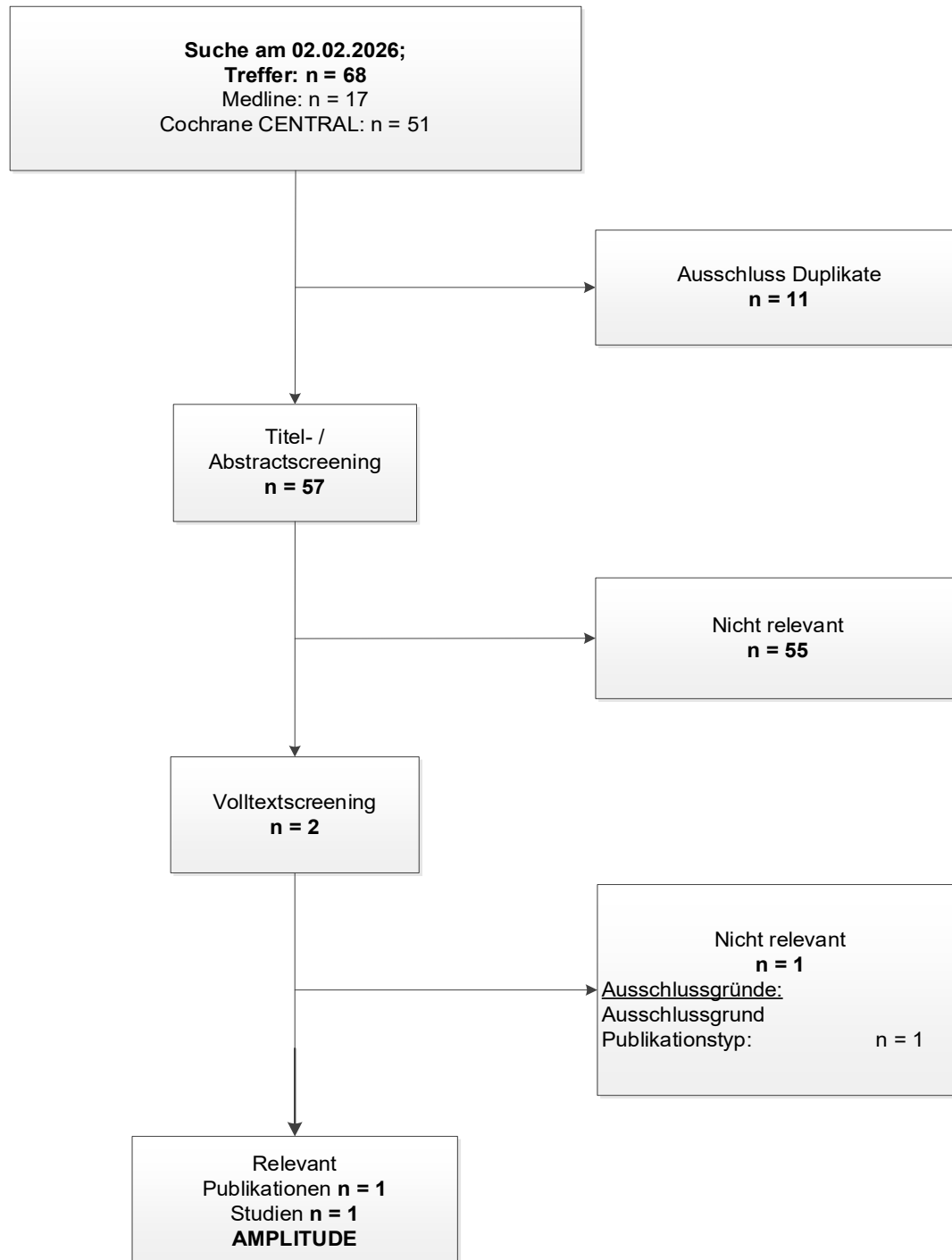


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 02.02.2026 statt und erzielte insgesamt 68 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=11) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 57 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Auf Titel- /Abstract-Ebene wurden 55 Publikationen ausgeschlossen. Von den zwei gescreenten Volltexten war eine Publikation relevant, die Ergebnisse der Studie AMPLITUDE berichtet: Attard et al. 2025 (55).

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-7: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Anwendungsgebiet				
AMPLITUDE	ClinicalTrials.gov NCT04497844 (56) EudraCT 2020-002209-25 (57) CTIS EUCT2023-506365-64-00 (58)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System, EU-CTR: EU Clinical Trials Register, NCT: National Clinical Trial., RCT: randomized controlled trial, EUCT: EU Clinical Trial, Eudra-CT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit vorliegenden Ergebnissen, die Studie AMPLITUDE (NCT04497844).

Zusätzlich zur Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS wurde am 09.02.2026 auf dem Suchportal der EMA Clinical Data gesucht. Diese Suche wurde beschränkt auf die Studie, die bereits anderweitig identifiziert wurde, und ergab keine relevanten Ergebnisberichte.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 02.02.2026

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Anwendungsgebiet				
AMPLITUDE	-	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf die Studie, die bereits anderweitig identifiziert wurde.

Es wurden keine weiteren relevanten Daten zur Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studie gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 06.02.2026

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: 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])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AMPLITUDE	ja	ja	nein	Ja (52)	Ja (56-58)	Ja (55)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AMPLITUDE	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit mHSPC und HRR-Mutationen	N=696 Patienten (gesamte Studie HRR-mutierte Patienten) <u>Interventionsarm</u> (N=348): Niraparib/AAP ^a <u>Kontrollarm</u> (N=348): Placebo+ Abirateron + Prednison ^a (AAP) <u>Analyse- population:</u> <i>BRCA1/2</i> , neudiagnostiziert mit hohem Risiko N=108 <u>Interventionsarm</u> (N=58): Niraparib/AAP ^a <u>Kontrollarm</u> (N=50): Placebo+ Abirateron + Prednison ^a (AAP)	Alle Patienten werden während der Vorscreening-, Screening- und Behandlungsphase sowie bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis beider Studienmedikamente überwacht. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis die Abbruchkriterien erfüllt sind (siehe Behandlungsphase). <u>Pre-Screening-Phase:</u> Bestimmung des Biomarkerstatus anhand des Biomarkerpanel ^b <u>Screening-Phase</u> (bis zu 35 Tage vor Randomisierung): Die reguläre Screening-Phase bis zu 28 Tage vor der Randomisierung umfasst die Bestimmung der definierten Einschlusskriterien sowie die Durchführung von Baseline Erhebungen.	Multizentrisch in 34 Ländern: Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, China, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Deutschland, Israel, Italien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Korea, Russland, Spanien, Südafrika, Schweden, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten <u>Erster Patient</u> eingeschlossen: 03.12.2020 – Studie laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>rPFS</i> (INV) <u>Weitere patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte:</u> <i>OS, TSP, TCC, Zeit bis zur PSA-Progression, EQ-5D VAS, Schmerz gemäß BPI-SF, Zeit bis zur Schmerzprogression, FACT-P, Verträglichkeits- endpunkte</i>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Behandlungsphase:</u> Für die Überwachung und Einhaltung der Behandlung wurde ein Behandlungszyklus auf 28 Tage definiert. Die Behandlungsphase startet mit Zyklus 1 an Tag 1 innerhalb von 72 Stunden oder 3 Kalendertagen nach Randomisierung und wird fortgesetzt bis beide Studienmedikamente abgesetzt worden sind. Die Beobachtung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. <u>Follow-up Phase:</u> Nachbeobachtungsphase aller Patienten alle 4 Monate bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung/Abbruch der Studie. Nachbeobachtung des Überlebens, Einleitung einer Folgetherapie fürs		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Prostatakarzinom sowie der Status des Fortschreitens der Erkrankung unter den nachfolgenden Therapien wurden erhoben. Des Weiteren werden Informationen für die sekundären/explorative Endpunkte (<i>EQ-5D-5L</i>), Folgetherapien, krebsbezogene Bestrahlung oder chirurgische Verfahren, symptomatische Progression und morbide Ereignisse weiterhin erfasst. Der <i>EQ-5D-5L</i> wird alle 4 Monate bis ein Jahr nach Behandlungsende erfasst. Während der Nachbeobachtungsphase werden Todesfälle einschließlich der damit verbundenen Begleitmedikation weiterhin erfasst und gemeldet. <u>Verlängerungsphase:</u> Patienten der Studie AMPLITUDE, die noch unter Behandlung stehen, können in die Verlängerungsphase (entweder in die offene		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	<relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>		<gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Beobachtung oder in die Langzeitbeobachtung) eintreten. Weitere Informationen befinden sich im CONSORT-Statement in Anhang 4-E. <u>Erster Datenschnitt</u> (IA1): 7. Januar 2025 <u>Zweiter Datenschnitt</u> (IA2): 3. Oktober 2025 <u>Finaler Datenschnitt</u> (FA): geplant bei 389 OS Ereignissen		
a: In der Studie AMPLITUDE haben die Patienten nur Prednison erhalten. Die beiden Substanzen Prednison und Prednisolon sind innerhalb der Substanzklasse der Glukokortikoide als gleichwertig anzusehen (Abirateron-G-BA Verfahren (59)) b: Biomarkerpanel: HRR-Gene (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD54L</i>) (Aufnahme von Patienten mit nur <i>CDK12</i> -Mutationen mit Implementierung von Amendment 3 gestoppt) Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2, <i>BRIP1</i> : BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene, <i>CDK12</i> : Cyclin-Dependent Kinase 12, <i>CHEK2</i> : Checkpoint Kinase 2 gene, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, <i>FANCA</i> : Fanconi Anemia Complementation Group A gene, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, IA1: Interims Analysis 1, IA2: Interims Analysis 2, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), <i>PALB2</i> : Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostata-spezifisches Antigen, RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie), rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), VAS: Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventions-arm	Kontrollarm	gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera
AMPLITUDE	Dual-Action-Tablette 1x täglich: 2 Tabletten Niraparib 100 mg/ AA 500 mg + 4 Tabletten Placebo 250 mg + 1x täglich Prednison ^a 5 mg	1x täglich: 2 Tabletten Placebo + 4 Tabletten AA 250 mg + 1x täglich Prednison ^a 5 mg	<u>Mögliche Vorbehandlung:</u> • bis zu 45 Tage Abirateron plus Prednison vor Randomisierung ^b • bis zu 6 Monate ADT vor Randomisierung • bis zu max. 2 Wochen Ketoconazol vor Randomisierung • Max. eine Runde Strahlentherapie und ein chirurgischer Eingriff zur Kontrolle von Symptomen (z. B. unkontrollierte Schmerzen, drohende Rückenmarkkompression oder obstruktive Symptome) ^c <u>Behandlung:</u> Fortsetzung einer konventionellen ADT (GnRH-Analoga) bei Patienten, bei denen keine operative Kastration durch eine bilaterale Orchiektomie erfolgte <u>Dosismodifikation/Arzneimittel, die möglicherweise mit Niraparib interagiert:</u> • CYP3A4 Induktoren und Inhibitoren • CYP2D6 Substrate • CYP2C8 Substrate
a: Prednisolon kann in Ländern verabreicht werden, in denen Prednison nicht verfügbar ist. b: Da die Testung auf HRR-Mutationen noch nicht in der Regelversorgung des mHSPC implementiert war, die Patienten jedoch aufgrund des aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Erkrankungskontrolle benötigten, durften die Patienten für einen kurzen Zeitraum (bis zu 45 Tage vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mHSPC erhalten. Eine Progression unter Abirateron wurde für die jeweiligen Patienten durch PSA-Testung (nach PCWG3-Kriterien) bzw. den Prüfarzt während der Pre-Screening- und Screening-Phase ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Abirateron + Prednison oder Prednisolon außerhalb des mHSPC war nicht erlaubt. c: Patienten mit einer Strahlentherapie oder einem chirurgischen Eingriff an allen bekannten Stellen mit metastasiertem Tumor werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Strahlentherapie muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein. Zur Studienmedikation allgemein: Die Studienmedikation wird täglich peroral und ambulant gegeben und soll kontinuierlich erfolgen. Die Patienten sollten ihre tägliche Dosis der Studienmedikation morgens auf nüchternen Magen einnehmen. Sie sollten mindestens 2 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach der Einnahme keine Nahrung zu sich nehmen. Die Studienmedikation sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Studienmedikation sollten zusammen verabreicht werden, mit Ausnahme von Prednison, das zu einem beliebigen Zeitpunkt zusammen mit anderen Nahrungsmitteln eingenommen werden kann. Abkürzungen: AA: Abirateron, AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, bzw.: beziehungsweise, CYP2D6: Cytochrom P450 2D6, CYP3A4: Cytochrom P450 3A4, CYP2C8: Cytochrom P450 2C8, etc.: et cetera, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, PSA: Prostataspezifisches Antigen, z. B.: zum Beispiel			

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

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
Demografische Charakteristika			
<i>Alter in Jahren</i>			
<65 Jahre	20 (34,5%)	24 (48%)	44 (40,7%)
≥65 bis <75 Jahre	21 (36,2%)	20 (40%)	41 (38%)
≥75 Jahre	17 (29,3%)	6 (12%)	23 (21,3%)
Mittelwert (SD)	68,12 (8,88)	65,3 (9,45)	66,81 (9,21)
Median	68	65	66,5
Range	[49;88]	[45;92]	[45;92]
<i>Gewicht in kg</i>			
Mittelwert (SD)	76,37 (17,77)	78,56 (17,66)	77,38 (17,67)
Median	73,1	71,3	72,1
Range	[48;117,6]	[48;129,3]	[48;129,3]
<i>Körpergröße in cm</i>			
Mittelwert (SD)	170,69 (8,96)	170,71 (8,64)	170,7 (8,77)
Median	170,3	170	170
Range	[155;188]	[155;195]	[155;195]
<i>Ethnische Herkunft</i>			
Hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	1 (1,7%)	4 (8%)	5 (4,6%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch n (%)	53 (91,4%)	46 (92%)	99 (91,7%)
Unbekannt n (%)	4 (6,9%)	0	4 (3,7%)
<i>Region</i>			
Europa	24 (41,4%)	19 (38%)	43 (39,8%)
Asien	25 (43,1%)	21 (42%)	46 (42,6%)
Nordamerika	6 (10,3%)	7 (14%)	13 (12%)
Rest der Welt	3 (5,2%)	3 (6%)	6 (5,6%)
<i>Abstammung</i>			
Kaukasisch	29 (50%)	28 (56%)	57 (52,8%)
Asiatisch	25 (43,1%)	22 (44%)	47 (43,5%)
Schwarze oder Afroamerikaner	1 (1,7%)	0	1 (0,9%)
Andere	3 (5,2%)	0	3 (2,8%)

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>ECOG Performance Status</i>			
0	41 (70,7%)	32 (64%)	73 (67,6%)
1	14 (24,1%)	18 (36%)	32 (29,6%)
2	3 (5,2%)	0	3 (2,8%)
<i>Gleason-Score zum Zeitpunkt der initialen Diagnose</i>			
N	55	50	105
≤7	1 (1,8%)	2 (4%)	3 (2,9%)
>7	54 (98,2%)	48 (96%)	102 (97,1%)
<i>Gleason-Score zum Zeitpunkt der initialen Diagnose</i>			
N	58	50	108
4+3	1 (1,7%)	2 (4%)	3 (2,8%)
≥8	54 (93,1%)	48 (96%)	102 (94,4%)
Unbekannt	3 (5,2%)	0	3 (2,8%)
<i>BPI-SF Schmerzscore (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
N	58	50	108
0	28 (48,3%)	22 (44%)	50 (46,3%)
1-3	16 (27,6%)	18 (36%)	34 (31,5%)
>3	14 (24,1%)	10 (20%)	24 (22,2%)
Mittelwert (SD)	1,95 (2,488)	1,82 (2,336)	1,89 (2,408)
Median	1	1	1
Range	[0;9]	[0;10]	[0;10]
<i>Anzahl der Knochenläsionen</i>			
≤10	17 (29,3%)	16 (32%)	33 (30,6%)
>10	41 (70,7%)	34 (68%)	75 (69,4%)
<i>Viszerale Metastasen</i>			
Ja	14 (24,1%)	11 (22%)	25 (23,1%)
Nein	44 (75,9%)	39 (78%)	83 (76,9%)
<i>Vorherige Behandlung mit Abirateron im mHSPC</i>			
N	58	50	108
Ja	12 (20,7%)	4 (8%)	16 (14,8%)
Nein	46 (79,3%)	46 (92%)	92 (85,2%)

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
<i>Dauer der vorherigen Behandlung mit ADT</i>			
N	58	50	108
<3 Monate	58 (100%)	49 (98%)	107 (99,1%)
≥3 Monate	0	1 (2%) ^a	1 (0,9%)
Mittelwert (SD) (Monate)	1,51 (0,58)	1,85 (0,604)	1,67 (0,612)
Median (Monate)	1,4	1,7	1,6
Range (Monate)	[0,3;2,9]	[0,7;3,7]	[0,3;3,7]
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	58 (100%)	49 (98%)	107 (99,1%)
Nur Knochenmetastasen ^b	20 (34,5%)	17 (34%)	37 (34,3%)
Viszeral ^c	14 (24,1%)	11 (22%)	25 (23,1%)
Nebenniere	1 (1,7%)	1 (2%)	2 (1,9%)
Leber	4 (6,9%)	1 (2%)	5 (4,6%)
Lunge	11 (19%)	10 (20%)	21 (19,4%)
Lymphknoten	33 (56,9%)	28 (56%)	61 (56,5%)
Weichteilgewebe ^d	3 (5,2%)	7 (14%)	10 (9,3%)
<i>Histologie zu Studienbeginn</i>			
Adenokarzinom	58 (100%)	49 (98%)	107 (99,1%)
Adenokarzinom mit kleinzelligen oder neuroendokrinen Merkmalen	0	1 (2%)	1 (0,9%)
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T1	3 (5,2%)	1 (2%)	4 (3,7%)
T2	8 (13,8%)	5 (10%)	13 (12%)
T3	24 (41,4%)	12 (24%)	36 (33,3%)
T4	15 (25,9%)	24 (48%)	39 (36,1%)
Tx	7 (12,1%)	8 (16%)	15 (13,9%)
Unbekannt	1 (1,7%)	0	1 (0,9%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N	58	49	107
N0	11 (19%)	10 (20,4%)	21 (19,6%)
N1	38 (65,5%)	33 (67,3%)	71 (66,4%)
NX	9 (15,5%)	6 (12,2%)	15 (14%)

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
M1	58 (100%)	50 (100%)	108 (100%)
<i>Krankheitsvolumen^e</i>			
hoch	54 (93,1%)	48 (96%)	102 (94,4%)
niedrig	4 (6,9%)	2 (4%)	6 (5,6%)
<i>PSA-Wert zu Baseline</i>			
Mittelwert (SD)	165,63 (1054,97)	42,66 (116,27)	108,7 (776,45)
Median	6	5,6	5,6
Range	[0,2;8046]	[0;568]	[0;8046]
<i>PSA-Wert über Median bei Baseline</i>			
N	58	50	108
ja	38 (65,5%)	31 (62%)	69 (63,9%)
nein	20 (34,5%)	19 (38%)	39 (36,1%)
<i>PSA-Wert bei Erstdiagnose (ng/ml)</i>			
N	44	43	87
Mittelwert (SD)	608,99 (1109,022)	588,26 (715,327)	598,74 (930,038)
Median	151,5	319,4	207
Range	[3,2;5000]	[8,6;2.883]	[3,2;5000]
<i>Hämoglobin (HGB) (g/dl)</i>			
Mittelwert (SD)	125,86 (15,55)	132,1 (12,85)	128,75 (14,64)
Median	128	134,5	131
Range	[90;157]	[106;163]	[90;163]
<i>Lactatdehydrogenase (LDH) (U/l)</i>			
N	58	50	108
Mittelwert (SD)	243,47 (310,03)	191,62 (42,31)	219,46 (229,56)
Median	191	186	186
Range	[126;2514]	[119;355]	[119;2514]
<i>Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)</i>			
Mittelwert (SD)	2,28 (0,43)	2,36 (0,48)	2,32 (0,45)
Median	2,3	2,5	2,4
Range	[1,1;2,9]	[1,3;3]	[1,1;3]

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
<i>Zeit von Diagnose der Metastasierung bis zur Randomisierung (in Monaten)</i>			
Mittelwert (SD)	2,19 (0,72)	2,24 (0,57)	2,22 (0,65)
Median	2,1	2,3	2,1
Range	[0,4;5,6]	[1,2;3,4]	[0,4;5,6]
<i>Art der vorherigen ADT im mHSPC</i>			
Medikamentöse Kastration	58 (100%)	47 (94%)	105 (97,2%)
Chirurgische Kastration	0	3 (6%)	3 (2,8%)
<i>Vortherapien</i>			
Vorherige Prostatektomie ^f	3 (5,2%)	2 (4%)	5 (4,6%)
Vorherige Radiotherapie	6 (10,3%)	2 (4%)	8 (7,4%)
Hormontherapie	58 (100%)	47 (94%)	105 (97,2%)
Anti-Androgen (1. Generation)	34 (58,6%)	28 (56%)	62 (57,4%)
<i>Genmutationstyp</i>			
<i>Einzeln auftretende Genmutationen</i>			
N	54	45	99
<i>BRCA1</i>	9 (16,7%)	7 (15,6%)	16 (16,2%)
<i>BRCA2</i>	45 (83,3%)	38 (84,4%)	83 (83,8%)
Gesamt bezogen auf Analysepopulation	54 (93,1%)	45 (90%)	99 (91,7%)
<i>Gleichzeitig auftretende BRCA1/2-Genmutationen</i>			
N	4	5	9
<i>BRCA1/BRCA2</i>	1 (25%)	1 (20%)	2 (22,2%)
<i>BRCA1/CDK12</i>	0	1 (20%)	1 (11,1%)
<i>BRCA1/PALB2</i>	0	1 (20%)	1 (11,1%)
<i>BRCA2/CHEK2</i>	1 (25%)	2 (40%)	3 (33,3%)
<i>BRCA2/FANCA</i>	1 (25%)	0	1 (11,1%)
<i>BRCA2/RAD51B</i>	1 (25%)	0	1 (11,1%)
Gesamt bezogen auf Analysepopulation	6,9%	8,6%	15,5%

Studie AMPLITUDE (Analysepopulation)			
Charakteristika	Niraparib/ AAP	AAP	Gesamt
	N=58	N=50	N=108
a: Patient erfüllt die Zuschnittskriterien für neudiagnostizierte Patienten (<3 Monate von initialer Diagnose bis Randomisierung), ist jedoch aufgrund der mathematischen Rundung der Kategorie ≥3 Monate zugeordnet (tatsächlicher Wert von 2,99 Monate).			
b: Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
c: Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
d: Weichteilläsionen sind Läsionen, die an anderen Stellen als den viszeralen, Lymphknoten- und Knochenkategorien auftreten.			
e: Die Daten basieren auf eCRF-Daten. Ein hohes Krankheitsvolumen im mHSPC ist definiert als 1) viszerale Metastasen oder 2) mindestens 4 Knochenläsionen, davon mindestens eine Knochenläsion außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens, oder 3) das Vorliegen eines „Superscans“, d.h. es liegen ≥10 Knochenläsionen vor.			
f: 5 Patienten haben nach der initialen Diagnose mit mHSPC nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund von patientenindividuellen Gründen eine Prostatektomie erhalten.			
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCAl/2</i> : BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2; <i>CDK12</i> : Cyclin-Dependent Kinase 12, <i>CHEK2</i> : Checkpoint Kinase 2 gene, cm: Zentimeter, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, <i>FANCA</i> : Fanconi Anemia Complementation Group A gene, g/dl: Gramm pro Deziliter, HGB: Hämoglobin, kg: Kilogramm, LDH: Laktatdehydrogenase, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), <i>PALB2</i> : Partner and Localizer of <i>BRCAl2</i> gene, ng/ml: Nanogramm pro Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung), U/l: Units pro Liter,			
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)			

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Niraparib 200 mg einmal täglich in Kombination mit Abirateron 1.000 mg einmal täglich plus Prednison 5 mg mit der von 1.000 mg Abirateron plus 5 mg Prednison und Placebo bei erwachsenen Patienten mit mHSPC mit Mutationen in den HRR-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) verglichen wird. Die Studie schließt erwachsene Männer ≥ 18 Jahre ein, welche in das Stadium mHSPC fortschreiten und die – neben einer konventionellen ADT (Begleittherapie)²⁰ – noch keine aktive Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz für das mHSPC Erkrankungsstadium erhalten haben.²¹ Patienten durften im mHSPC eine vorherige ADT max. 6 Monate vor Randomisierung und eine Therapie mit max. 6 Zyklen Docetaxel (letzte Dosis ≤ 3 Monate vor Randomisierung) erhalten.

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie AMPLITUDE sind die vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach HRR-Mutationen (*BRCA2* oder *CDK12* versus alle anderen HRR-Gene).

Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und auch eine verdeckte Gruppeneinteilung gewährleistet wurde.

Die Studie AMPLITUDE besteht aus einer Pre-Screening-Phase, einer Screening-Phase, einer Behandlungsphase und einer Follow-up-Phase.

Pre-Screening-Phase:

Die Evaluation des Biomarker-Status erfolgte in der Pre-Screening-Phase anhand von Plasma und/oder Gewebeprobe des Patienten. Das Biomarker-Panel erfasste dabei folgende HRR-Mutationen:

²⁰ Die Fortführung einer konventionellen ADT ist bei den Patienten mit mHSPC indiziert, die keine operative Kastration (bilaterale Orchiektomie) erhalten haben.

²¹ Da die Testung auf HRR-Mutationen noch nicht in der Regelversorgung implementiert war, die Patienten jedoch aufgrund des aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Erkrankungskontrolle benötigten, durften die Patienten zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Therapieversorgung für einen kurzen Zeitraum (bis zu 45 Tage vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mHSPC erhalten. Eine Progression unter Abirateron wurde für die jeweiligen Patienten durch PSA-Testung (nach PCWG3-Kriterien) bzw. den Prüfarzt während der Pre-Screening- und Screening-Phase ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Abirateron + Prednison oder Prednisolon außerhalb des mHSPC war nicht erlaubt.

Tabelle 4-13: Biomarker-Panel in der Studie AMPLITUDE

HRR-Gene	Definition
<i>BRCA1</i>	Breast Cancer gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast Cancer gene 2
<i>BRIP1</i>	BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene
<i>CDK12</i> ^a	Cyclin-Dependent Kinase 12 gene
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene
<i>RAD51B</i>	RAD51 paralog B gene
<i>RAD54L</i>	RAD54-Like gene
a: Patienten mit CDK12-Mutation wurden mit Protokoll Amendment 3 nicht mehr in die Studie eingeschlossen. Bis zum Amendment 3 wurden insgesamt 56 (8%) Patienten eingeschlossen.	

Pre-Screening und Screening-Phase:

Die Patienten wurden nach Erhalt des endgültigen Biomarker-Status in die Screening-Phase eingeschlossen. Anhand der Ergebnisse der Biomarker-Tests und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, welche den Studienprotokollen und dem CONSORT-Statement (Anhang 4-F) zu entnehmen sind, wurde die Eignung für die Studienteilnahme in der Screening-Phase überprüft. Das Screening erfolgte bis zu 35 Tage vor Randomisierung. Eine Behandlung mit Abirateron war nur für maximal 45 Tage vor Randomisierung erlaubt. Im Rahmen der Studie AMPLITUDE nahmen 5.903 Patienten am Pre-Screening, von denen 1.504 HRR-positiv waren und 665 zum Screening eingeschlossen wurden. Aus anderen Quellen wie der Biomarkerstudie PREVALENCE und lokalen, geprüften Testungsstellen wurden weitere 321 Patienten zum Screening eingeschlossen. Von den insgesamt 986 Patienten, die am Screening der Studie teilnahmen, wurden 696 in die Studie aufgenommen. Die Stratifizierung erfolgte nach den Kriterien vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig). Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (*BRCA2* oder *CDK12* vs. alle anderen HRR-Gene). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert.

Behandlungsphase:

Die Therapie startet mit Zyklus 1 Tag 1; ein Behandlungszyklus ist definiert als 28 Tage und die Medikation wird bis zur Krankheitsprogression (radiographischer Progress und/oder klinischer Progress), Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor gegeben. Ein Progress muss bei ansteigendem PSA-Wert radiographisch bestätigt werden oder durch ein klinisches Fortschreiten definiert sein (definiert als das Auftreten von symptomatischen Verschlechterungen oder tumorbedingten Ereignissen, die auf eine Verschlechterung des Krankheitszustands hinweisen wie z. B. Beginn einer alternativen Anti-Krebstherapie, Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff bei Komplikationen aufgrund des Tumorprogresses). Wenn ein Patient eine radiographische, aber keine klinische Progression aufweist und keine alternative Behandlung eingeleitet wird, kann der Patient die

Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen. Weitere Details zur Behandlungsphase sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen. Weitere Angaben zur Studienmedikation und zur Studiendauer sind in Tabelle 4-11 beschrieben. Der primäre Endpunkt der Studie ist das *rPFS*, welches bereits zur präspezifizierten IA1 (7. Januar 2025) final erreicht worden ist. Eine detaillierte Auflistung der im Dossier dargestellten Endpunkte sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Follow-up-Phase:

Nach Absetzen aller Studienmedikamente wird der Status des Patienten alle 4 Monate bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung/Abbruch der Studie überwacht. Es werden Informationen zum Überlebensstatus, zum Beginn der Folgetherapien fürs Prostatakarzinom sowie Status des Fortschreitens der Erkrankung unter den Folgetherapien erhoben. Des Weiteren werden Informationen für die sekundären/explorative Endpunkte (*EQ-5D VAS*), Folgetherapien, krebsbezogene Bestrahlung oder chirurgische Verfahren, symptomatische Progression und morbide Ereignisse erfasst. Der *EQ-5D-5L* wird alle 4 Monate bis zu einem Jahr nach Behandlungsende erhoben. Während der Follow-up-Phase werden Todesfälle einschließlich der damit verbundenen Begleitmedikation erfasst und gemeldet.

Verlängerungsphase:

Patienten der Studie AMPLITUDE, die noch unter Behandlung stehen, können in die Verlängerungsphase (entweder in die offene Beobachtung oder in die Langzeitbeobachtung) eintreten, sofern sie vom Sponsor über den Beginn informiert wurden. Weitere Angaben zur Verlängerungsphase sind dem CONSORT-Statement (Anhang 4-F) zu entnehmen.

4.3.1.2.1.2 Protokollabweichungen und spezifische -anpassungen***Protokollabweichungen***

Alle Protokollabweichungen, die sich auf die Ein- und Ausschlusskriterien beziehen, welche Einfluss auf die Sicherheit oder den primären Endpunkt haben, wurden als „major“ Protokollabweichungen definiert. In der gesamten Studienpopulation der Studie AMPLITUDE hatten insgesamt n=46 Patienten (6,6 %) für den zweiten Datenschnitt in der Studie AMPLITUDE eine „major“ Protokollabweichung (51, 52). Es ist unwahrscheinlich, dass die „major“ Protokollabweichungen die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen oder ein Sicherheitsrisiko für die Patienten der Population darstellen (52).

Tabelle 4-14: Übersicht der Zusammenfassung der größeren Protokollabweichungen - zweiter Datenschnitt der Studie AMPLITUDE, Studienpopulation

Protokollabweichungen	Niraparib/AAP (N=348)	AAP (N=348)	Gesamt (N=696)
Patienten mit größeren Protokollabweichungen	24 (6,9%)	22 (6,3%)	46 (6,6%)
Falsche Behandlung oder falsche Dosis erhalten	16 (4,6%)	6 (1,7%)	22 (3,20%)
Studienkriterien nicht erfüllt	4 (1,1%)	11 (3,2%)	15 (2,2%)
Nicht zugelassene Begleitbehandlung	3 (0,9%)	5 (1,4%)	8 (1,1%)
Andere	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)
Andere – Ukraine/Russland	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon			
Quelle: (52)			

Spezifische Protokollanpassung

Im Rahmen der Anpassung des statistischen Analyseplans zu Amendment 2 wurde die Möglichkeit eingeräumt, nachdem die finale Analyse für den primären Endpunkt (*rPFS*) abgeschlossen war, dass die Verblindung für den Sponsor aufgehoben wurde, um die Zulassungsanträge zu unterstützen. Die Studie bleibt jedoch für das BICR, die Prüfarzte und die Patienten verblindet (54).

Laut Prüfplan kann der Prüfarzt bei Erreichen einer festgestellten radiologischen Progression die Entblindung der Behandlungszuweisung für diesen Patienten beantragen, um die Wahl einer geeigneten Folgetherapie zu erleichtern. Zur Prüfung von Anträgen auf Aufhebung der Verblindung wird ein Ausschuss aus Prüfarzten gebildet. Grundsätzlich werden dem Prüfer keine RandomisierungsCodes zur Verfügung gestellt. Die Codes werden im IWRS verwaltet, das dem Prüfer die Möglichkeit bietet, die Verblindung eines einzelnen Patienten im Notfall aufzuheben (54).

Für die Analysepopulation wurde bis zum zweiten Datenschnitt n=13 (Interventionsarm n=4 vs. Kontrollarm n=9) eine Entblindung der Behandlungszuweisung beantragt und genehmigt, darunter n=8 Fällen aufgrund der Entscheidung für eine weiterführende Therapie nach einem Progress. In den verbleibenden n=5 Fällen wird als Begründung für die Entblindung jeweils Progression der Erkrankung angegeben.

4.3.1.2.1.3 Analysepopulation

Die Studie AMPLITUDE erlaubt einen direkten Vergleich von Niraparib/AAP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP. Aufgrund des Anwendungsgebietes von Niraparib/AAP der Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen wird für die Analysepopulation im ersten Schritt die Studienpopulation aus der Studie AMPLITUDE auf Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen zugeschnitten. Da das Zulassungsgebiet der Vergleichstherapie AAP für die zVT für neudiagnostizierte mHSPC Patienten, die ein hohes Risiko aufweisen, definiert ist, wird die Analysepopulation im zweiten Schritt auf diese Population zugeschnitten.

Die genaue Beschreibung der Analysepopulation wird im Folgenden dargestellt.

Neudiagnostizierte mHSPC Patienten mit BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen

Als neudiagnostiziert gelten mHSPC Patienten laut den Kriterien in der pivotalen Phase-III-Zulassungsstudie LATITUDE für Abirateron, bei denen das metastasierte Prostatakarzinom innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung festgestellt wurde mit Metastasierungsstadium M1 (60).

Die Hochrisiko-Prognose ist in der Studie LATITUDE definiert als das Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren (61):

1. Gleason-Score von ≥ 8
2. Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie
3. Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen

Diese Kriterien werden ebenso in den Leitlinien angewendet aus (39, 60).

Full Analysis Set (FAS): Zum FAS gehören alle randomisierten Patienten, die zur Studienmedikation (Behandlungs- oder Kontrollarm) gemäß IWRS randomisiert wurden. Die Population des FAS umfasst alle neudiagnostizierten mHSPC Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. Dies sind für den zweiten Datenschnitt 58 Patienten im Niraparib/AAP-Arm und 50 Patienten im AAP-Arm.

Safety Analysis Set (SAS): Das SAS umfasst alle randomisierten neudiagnostizierten mHSPC Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da das SAS für die Endpunkte zur Verträglichkeit betrachtet wurde, werden hier Patienten aus beiden Gruppen eingeschlossen, sofern sie nach Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Dies sind für den zweiten Datenschnitt 58 Patienten im Niraparib/AAP-Arm und 50 im AAP-Arm. Die Studienmedikation entsprach dabei den Angaben in der Fachinformation. Notwendige Dosismodifikationen wurden dabei gemäß Studienprotokoll vorgenommen. Die Beobachtung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.

4.3.1.2.1.4 Patientencharakteristika der Analysepopulation

Die erhobenen demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sowie die Laborwerte sind zum Beginn der Studie AMPLITUDE in der Analysepopulation (n=108) zwischen den beiden Behandlungsgruppen überwiegend ausgeglichen und weisen für Patienten mit mHSPC typische Merkmale auf. Insgesamt war die Analysepopulation überwiegend kaukasischer Abstammung (52,8 %) mit einem etwas höheren Anteil an Patienten mit kaukasischer Abstammung im Kontrollarm (56 % vs. Interventionsarm 50 %). Das mediane Alter betrug in beiden Studienarmen ca. 66,5 Jahre (45 bis 92 Jahre). Die meisten Patienten wurden an Zentren in Europa und Asien rekrutiert (39,8 % und 42,6 %). Die mittlere (mediane) Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung betrug ca. 2,4 Monate.

Die Ergebnisse lassen sich der Tabelle 4-9 entnehmen. Für einzelne Charakteristika zeigen sich in der Analysepopulation leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die Aussagekraft der Studie für die Nutzenbewertung nicht in Frage stellen.

Unterschiede in den demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristiken zwischen den Behandlungsgruppen in der Analysepopulation

- Die Verteilung des Alters ist grundsätzlich ausgeglichen zwischen den Armen. Die Baseline Kriterien zeigen eine höhere Ausprägung für ältere Patienten im Interventionsarm (≥ 75 Jahre: 29,3 % im Interventionsarm vs. 12 % im Kontrollarm). Die Verteilung der Patienten im Alter von ≥ 65 bis < 75 Jahre ist im Interventions- und Kontrollarm ähnlich (36,2 % vs. 40 %). Bei den jüngeren Patienten gibt es eine Verteilung zu Gunsten des Kontrollarmes (< 65 Jahre: 34,5 % im Interventionsarm vs. 48 % im Kontrollarm).
- Die Verteilung nach Abstammung zeigt einen leicht erhöhten Anteil kaukasischer Patienten im Kontrollarm (56 % vs. 50 % im Interventionsarm).
- Der ECOG Performance Status (ECOG-PS) zeigt im Interventionsarm einen höheren Anteil an Patienten mit ECOG-PS 0 (70,7 % vs. 64 % im Kontrollarm). Zugleich war der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 1 im Kontrollarm höher (36 % vs. 24 % im Interventionsarm), während Patienten mit ECOG PS 3 im Interventionsarm einen um 5,2% höheren Anteil vs. dem Kontrollarm (0 %) aufwiesen.
- Patienten mit einem BPI-SF Schmerzscore Wert zu Baseline von 1 bis 3 sind im Kontrollarm etwas öfter vertreten 36 % vs. als im Interventionsarm mit 27,6 %. Patienten mit einem Wert > 3 liegen im Interventionsarm zu einem etwas höheren Anteil vor (24,1 % vs. 20 % im Kontrollarm).
- Für das Tumorstadium bei Erstdiagnose zeigt sich im T3-Status ein höherer Anteil im Interventionsarm (T3: 41,4 % im Interventionsarm vs. 24 % im Kontrollarm). Im T4-Stadium hingegen stellt sich die Verteilung wie folgt dar: 25,9 % hatten im Interventionsarm das T4-Stadium vs. 48 % im Kontrollarm.

Hinsichtlich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind beide Studienarme weitestgehend ausgeglichen. Es zeigen sich leichte Ungleichgewichte z. B. beim Baseline-Kriterium Alter, ECOG-PS oder BPI-SF: Die Patienten im Interventionsarm sind im Median älter (68 vs. 65 Jahre). Zudem bestehen Unterschiede in der Verteilung des ECOG-Performance-Status, die sich über die einzelnen Ausprägungen ausmitteln: Während im Interventionsarm ein höherer Anteil an Patienten mit ECOG-PS 2 vorliegt, sind dort entsprechend geringere Anteile an Patienten mit ECOG-PS 0 und PS 1 vertreten. Ein vergleichbares Muster zeigt sich für den BPI-SF, bei dem sich die Unterschiede ebenfalls über die Schweregrade ausgleichen: Im Interventionsarm sind weniger Patienten in der Kategorie 1-3 und entsprechend mehr Patienten in der Kategorie >3 eingeschlossen. Alter, ECOG-Performance-Status und BPI-SF gelten beim mHSPC als prognoserelevante Faktoren für das Gesamtüberleben.

Vorherige Therapien

- Die Patienten im Interventionsarm erhielten häufiger eine Vorbehandlung mit einer Radiotherapie (10,3 % vs. 4 % im Kontrollarm).
- Da die Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen noch nicht in der Regelversorgung im mHSPC implementiert war, die Patienten jedoch aufgrund des aggressiveren Verlaufs der Erkrankung eine schnelle Initiierung einer neuen Therapie zur Erkrankungskontrolle benötigten, durften die Patienten für einen kurzen Zeitraum (bis zu 45 Tagen vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mHSPC erhalten. Bei der Vorbehandlung mit Abirateron zeigt sich eine Verteilung mit häufigerer Ausprägung des Einsatzes im Interventionsarm (20,7 %) gegenüber dem Kontrollarm (8 %). Für die Analysepopulation lag die Dauer von Beginn der Behandlung mit AAP bis zur Randomisierung im Interventionsarm im Median bei 2 Tage und im Kontrollarm bei 2,5 Tagen. Unter Berücksichtigung der tatsächlichen sehr kurzen Dauer der Brückentherapie von zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Therapieversorgung bis zur Randomisierung insbesondere bei Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck wird angenommen, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Genmutationstypen

Die Patienten können in ihrem Auftreten der Mutationen entweder Einzelgenmutationen oder gleichzeitig auftretenden Genmutationen aufweisen.

- Überwiegend lagen bei beiden Interventionsarmen eine Einzelmutation des *BRCA2*-Gens vor (83,3 % im Interventionsarm vs. 84,4 % im Kontrollarm). Auch die weniger oft anzutreffende Mutation des *BRCA1*-Gens kam in beiden Armen mit ähnlicher Häufigkeit vor.

Begleitmedikation

- Eine bestehende konventionelle ADT wurde während der Studie fortgeführt. Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration

verstanden. 100 % der Patienten erhielten als Begleitmedikation eine Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten. Bei 2,8 % der Patienten wurde bereits vor der Studie eine Orchiektomie durchgeführt. Die Verteilung war in beiden Armen jeweils vergleichbar.

- Zur Fortführung einer adäquaten Begleitbehandlung von Knochenmetastasen oder zur Osteoporoseprophylaxe während der Studie bekamen 14,8 % der Patienten Bisphosphate (12,1 % im Interventionsarm; 20 % im Kontrollarm) und 15,8 % (15,5 % im Interventionsarm; 14,0 % im Kontrollarm) Denosumab. 17,6 % der Patienten erhielten zusätzlich Vitamin D oder Analoga. Die EMA hat sich den Einfluss des Einsatzes von knochenschützenden Wirkstoffen auf die Zeit bis zur symptomatischen Progression angeschaut. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass auf Basis dieser Zahlen keine belastbaren Schlussfolgerungen oder Empfehlungen zum Einsatz von knochenschützenden Wirkstoffen abgeleitet werden können (62).
- Zur Schmerzbehandlung bekamen insgesamt rund 63 % der Patienten ein Analgetikum. Darunter fallen unter anderem Anilide, Salicylsäure und Derivate und verschiedene Opioide. Es zeigte sich ein leicht erhöhter Anteil der Analgetika im Kontrollarm (66,0 %) im Vergleich zum Interventionsarm (60,3 %).
- Zulässige supportive Maßnahmen umfassen chirurgische Eingriffe wie die transurethrale Resektion der Prostata, die Anlage urethraler Stents sowie eine lokale Strahlentherapie zur Behandlung von Komplikationen aufgrund lokaler Progression. Eine vor der Randomisierung geplante externe Strahlentherapie zur Behandlung skelettaler oder pelviner Symptome ist erlaubt und gilt nicht als symptomatische Krankheitsprogression.

4.3.1.2.1.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Nachfolgend wird die Behandlungsdauer der Studie insgesamt und für den Interventionsarm und Kontrollarm getrennt dargestellt.

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up (Monate) in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt

Gesamt	Niraparib/AAP n=58	AAP n=50	Insgesamt N=108
Behandlungsdauer ^a			
Median	32,0	19,6	22,4
Beobachtungsdauer			
<i>OS</i> ^b			
Median	40,5	41,4	40,5
<i>TSP</i> ^b			
Median	36,1	36,2	36,2
<i>Schmerz gemäß BPI-SF</i>			
Median	29,5	20,4	22,1
<i>EQ-5D VAS</i>			
Median	33,0	25,7	28,2
<i>FACT-P</i>			
Median	29,5	20,4	22,1
<i>Verträglichkeit</i>			
Median	33,0	20,6	23,4
a: Die Behandlungsdauer ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Absetzen der Studienmedikation. b: Die Berechnung der Beobachtungsdauer basiert auf der reversen Kaplan-Meier Methode. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)			

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts erhielten 44,8 % der Patienten im Interventionsarm Niraparib/AAP und 20 % der Patienten im Kontrollarm AAP noch immer die Studienbehandlung. Die mediane Behandlungsdauer lag bei Niraparib/AAP bei 32,0 Monaten vs. 19,6 Monaten bei AAP. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* war die mediane Beobachtungsdauer mit 40,5 Monaten im Interventionsarm und 41,4 Monaten im Kontrollarm vergleichbar. Auch für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich eine vergleichbare mediane Beobachtungsdauern mit 36,1 Monaten im Interventionsarm und im Kontrollarm. Patienten, bei denen es zwar zu einer radiologischen, aber nicht zu einer eindeutigen klinischen Progression kam und die keine alternative Folgebehandlung bekommen haben, konnten nach Ermessen des Prüfers und nach Absprache mit dem Sponsor die Studienbehandlung fortsetzen.

Für die Endpunkte *BPI-SF* und *FACT-P* zeigt sich eine vergleichbare mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm und eine etwas kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm. Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* war die mediane Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen insgesamt etwas länger, wobei auch hier der Interventionsarm länger beobachtet wurde als der Kontrollarm. Für den Endpunkt *Verträglichkeit* zeigte sich eine kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm von 20,6 Monaten im Vergleich zum Interventionsarm 33,0 Monaten.

4.3.1.2.1.6 Datenschnitte

Initiiert wurde die Studie AMPLITUDE am 3. Dezember 2020 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Zwei Interimsanalysen sind laut SAP präspezifiziert. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird der zweite Datenschnitt (3. Oktober 2025) im Hauptteil dieses Dossiers dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser die reifsten und damit belastbarsten Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte enthält. Für den primären Endpunkt rPFS werden außerdem die hierfür präspezifizierten Ergebnisse des ersten Datenschnitts (7. Januar 2025) dargestellt. Die finale Analyse der Studie AMPLITUDE ist nach 389 Todesfällen geplant.

Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte

Datenschnitt	Cut-Off Datum ^a	Endpunkte
1. Interimsanalyse (IA1)	7. Januar 2025	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte
2. Interimsanalyse (IA2)	3. Oktober 2025	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte ^b
a: klinischer Stichtag (letzte Beobachtung des letzten Patienten, der in die Analysen für den CSR der ersten Interimsanalyse einbezogen wurde) b: Der primäre Endpunkt rPFS wurde bereits zum Zeitpunkt der IA1 final erreicht. Daher erfolgt die Darstellung im Hauptteil dieses Dossiers für rPFS nach INV für IA1 und IA2. Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report, IA1: Erste Interimsanalyse, IA2: Zweite Interimsanalyse, INV: Investigator (Prüfarzt)		

4.3.1.2.1.7 Dosismodifikationen und Absetzen der Studienmedikation

Laut Protokoll wurden unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisänderung erforderten, mit einer Dosisunterbrechung, einer Dosisreduzierung, einer unterstützenden Behandlung (z. B. Transfusionen) behandelt und schließlich, falls erforderlich, mit einem Behandlungsabbruch. Wurde ein Studienmedikament aufgrund von Toxizität dauerhaft abgesetzt, konnte die Behandlung mit Niraparib/Placebo allein oder AAP allein fortgesetzt werden. Prednison sollte abgesetzt werden, wenn AAP dauerhaft abgesetzt wurde.

Dosismodifikationen

Tabelle 4-17: Übersicht Dosisreduktion der Studienmedikation in der Studie AMPLITUDE, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt

	Niraparib/AAP (n=58) N (%)	AAP (n=50) N (%)
Dosisreduktionen		
Niraparib/Placebo 100 mg	26 (44,8%)	1 (2,0%)
davon aufgrund von UE	24 (41,4%)	1 (2,0%)
Abirateron 500 mg	4 (6,9%)	3 (6,0%)
750 mg	1 (1,7%)	0 (0,0%)
davon aufgrund von UE	3 (5,1%)	1 (2,0%)
Dosisunterbrechung		
Dosisunterbrechung	44 (75,9%)	22 (44,0%)
Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Die meisten Patienten der Analysepopulation tolerierten im Interventionsarm die volle Dosierung von Niraparib (55,2 %) bzw. Abirateron (91,4 %). Im Kontrollarm tolerierten 94 % die volle Dosierung von Abirateron. Die meisten Patienten in der Analysepopulation mussten die Studienmedikation Niraparib/Placebo aufgrund unerwünschter Ereignisse reduzieren (Interventionsarm: 41,4 %). Abirateron wurde insgesamt bei n=7 Patienten reduziert (n=4 Interventionsarm vs. Kontrollarm n=3), davon konnte bei fast allen Patienten eine fachinformationskonforme Dosisreduktion vorgenommen werden (500 mg Abirateron/100 mg Niraparib). Ein Patient im Interventionsarm erhielt eine Dosisreduktion von Abirateron auf 750 mg, was mit der Fixdosisbehandlung nicht möglich ist. Die meisten Dosisreduktionen gab es aufgrund von unerwünschten Ereignissen (n=29). Am häufigsten reduzierten die Patienten die Dosis aufgrund von Anämien. Im Interventionsarm reduzierten wegen Anämien n=10 (17,2 %) der Patienten die Behandlung, kein Patient im Kontrollarm.

Bei den meisten Patienten führte eine Anpassung der Studienmedikation zu einer Fortführung der Behandlung.

Dosisunterbrechung

Insgesamt wurde bei n=66 Patienten Dosisunterbrechungen beobachtet. Davon unterbrachen n=44 Patienten (75,9 %) im Interventionsarm die Therapie und n=22 Patienten (44,0 %) im Kontrollarm. Der häufigste Grund für eine Dosisunterbrechung waren unerwünschte Ereignisse. Am häufigsten unterbrachen die Patienten aufgrund von Anämien, Neutropenie oder Thrombozytopenie die Studienbehandlung. Im Interventionsarm unterbrachen wegen Anämien n=21 (36,2 %), wegen Hypertonie n=11 (19%), wegen Neutropenie n=5 (8,6 %) und wegen Thrombozytopenie ebenfalls n=5 (8,6 %) der Patienten die Behandlung, kein Patient im Kontrollarm.

Transfusionen

Das am häufigsten im Zusammenhang mit Dosisreduktion und Dosisunterbrechung einhergehende unerwünschte Ereignis sind die Anämien und Thrombozytopenien. Im Interventionsarm führte das Auftreten von einer Anämie in n=14 (24,1 %) Fällen zu einer Transfusion und im Kontrollarm bei n=1 Patienten. Bei n=5 Patienten erfolgte ebenfalls eine Transfusion aufgrund einer Thrombozytopenie, alle davon im Interventionsarm.

Beendigung der Studienmedikation

Insgesamt beendeten in der Studie AMPLITUDE 66,7 % der Patienten (72 von 108) die Studienmedikation protokollgemäß. Die Krankheitsprogression war zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (IA2) der häufigste Grund für die Beendigung der Behandlung bei den Patienten im Niraparib/AAP-Arm (n=16 (27,6 %)) und bei den Patienten im AAP-Arm (n=33 (66,0 %)). Der Anteil der Patienten, die die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen im Niraparib/AAP-Arm abbrachen, lag bei n=12 (20,7 %) der Patienten. 1 Patient (2,0 %) brach im AAP-Arm die Studienmedikation aufgrund von UE ab. Weitere Gründe für das Absetzen der Studienmedikation war der Rückzug der Einwilligung zur Fortbehandlung mit der Studienmedikation durch den Patienten, eine ärztliche Entscheidung oder regionale Krise.

Tabelle 4-18: Übersicht der Gründe für das Absetzen der Studienmedikation in der Studie AMPLITUDE, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt

	Niraparib/AAP N (%)	AAP N (%)	Gesamt N (%)
Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhalten haben	58 (100,0%)	50 (100,0%)	108 (100,0%)
Studienteilnehmer, die die Studienmedikation abgesetzt haben	32 (64%)	40 (80%)	72 (66,7%)
Gründe für das Absetzen der Studienmedikation			
Krankheitsprogression	16 (27,6%)	33 (66,0%)	49 (45,4%)
UE	12 (20,7%)	1 (2,0%)	13 (12,0%)
Studienteilnehmer verweigert die weitere Behandlung	3 (5,2%)	5 (10,0%)	8 (7,4%)
Entscheidung des Arztes	-	1 (2,0%)	-
Andere	1 (1,7%)	-	-
Regionale Krise	1 (1,7%)		
Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, UE: Unerwünschtes Ereignis			

Da das Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE einen relevanten Anteil ausmacht, werden folgend Empfehlungen zur Dosisanpassung der Studienmedikation bei Thrombozytopenie und Neutropenie dargestellt.

4.3.1.2.1.8 Folgetherapien

Patienten können nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie AMPLITUDE eine oder mehrere Folgetherapie erhalten. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts erhielten 20 (34,5 %) Patienten im Interventionsarm Niraparib/AAP und 32 (64,0 %) im Kontrollarm AAP eine Folgetherapie. In Tabelle 4-19 sind alle Folgetherapie je Arm dargestellt.

Tabelle 4-19: Übersicht der nachfolgenden Therapien der Studie AMPLITUDE

Therapie ^a	Niraparib/AAP (N=58)	Niraparib/AAP %	AAP (N=50)	AAP %
Gesamt (Patienten)	20	34,5%	32	64,0%
Chemotherapie				
Docetaxel	15	25,9%	20	40,0%
Cabazitaxel	5	8,6%	0	0,0%
Andere	4	6,9%	5	10,0%
AR-gerichtete Therapien				
Enzalutamid	5	8,6%	9	18,0%
Apalutamid	1	1,7%	1	2,0%
Darolutamid	2	3,4%	0	0,0%
Andere	0	0,0%	1	2,0%
Hormonelle Therapien				
Abirateron	0	0,0%	4	8,0%
PARP-Inhibitoren				
Olaparib	2	3,4%	13	26,0%
Talazoparib	0	0,0%	1	2,0%
Weitere Therapien				
Prednison/Prednisolon	1	1,7%	4	8,0%
Lutetium (lu 177)	2	3,4%	2	4,0%
Radiopharmaka	2	3,4%	4	6,0%
Andere	5	8,6%	9	18,0%
a: Ein Patient konnte mehrere Folgetherapien erhalten. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)				

Die dargestellten Folgetherapien entsprechen insgesamt dem deutschen Versorgungskontext und den Leitlinienempfehlungen. Die häufigste Art der Folgetherapie war eine Chemotherapie bei insgesamt 49 Patienten. Dabei wurde am häufigsten der chemotherapeutische Wirkstoff Docetaxel bei 15 Patienten (25,9 %) im Interventionsarm und 20 Patienten (40 %) im Kontrollarm gegeben.

Insgesamt bekamen 8 Patienten (13,8 %) im Interventionsarm und 11 Patienten (22 %) im Kontrollarm eine AR-gerichtete Therapie. 4 der Patienten (8 %) im Kontrollarm erhielten als nachfolgende Therapie eine hormonelle Therapie mit Abirateron. 14 Patienten im AAP-Arm (28 %) wurden mit einem PARP-Inhibitor weiterbehandelt im Vergleich zum Niraparib/AAP-Arm (2 Patienten (3,4 %)). Der größte Teil dieser Patienten im Kontrollarm hat eine Therapie mit Olaparib (13 Patienten (26 %)) oder Talazoparib (2,0 %) begonnen. Insgesamt haben mehr als 28 % der Patienten eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor bekommen. Aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteil von Olaparib sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Abirateron bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen kann der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie AMPLITUDE wurde in 205 Studienzentren in 34 Ländern durchgeführt, darunter drei Studienzentren in Deutschland. Das mediane Alter bei Primärdiagnose von Patienten mit mHSPC in der Erstlinientherapie liegt bei ca. 70 Jahren (63). Das mediane Alter der Studienteilnehmer in der Studie AMPLITUDE beider Arme ist vergleichbar (Niraparib/AAP 68 Jahre und AAP 65 Jahre). Bezogen auf mHSPC Patienten mit HRR-Mutationen weisen ca. die Hälfte der Patienten eine *BRCA1/2*-Mutationen auf. In der Beobachtungsstudie CAPTURE lag dieser Anteil bei 43,4 % (12) und in der Studie AMPLITUDE bei 55,6 %. Ein Großteil der Patienten der Studie AMPLITUDE stammt aus Europa (47 %). Für die Analysepopulation entspricht das 39,8 % der Patienten.

Bei dem in der Studie AMPLITUDE im Kontrollarm zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime (Abirateron + Prednison/Prednisolon) handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigen sich keine Hinweise auf systematische Effektunterschiede zwischen den beiden Listen (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

In Bezug auf die möglichen vorherigen Therapien und nachfolgenden Therapien der Patienten waren in der Studie alle Behandlungen entsprechend dem deutschen Versorgungskontext und den Leitlinienempfehlungen erlaubt und abgebildet. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – in der Studie AMPLITUDE 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			
AMPLITUDE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Niraparib/AAP vs. AAP vergleicht.

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung zu den Interventionsarmen erfolgte mithilfe eines IWRS. Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im 1:1 Verhältnis. Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie AMPLITUDE sind die vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach HRR-Mutationen (*BRCA2* oder *CDK12* versus alle anderen HRR-Gene). Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Studienarzt waren verblindet.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie AMPLITUDE ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Sicherheit und Verträglichkeit ^d
AMPLITUDE	Ja	ja	ja	ja
a: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: OS b: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: rPFS, Zeit bis zur symptomatischen Progression, TCC, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, BPI-SF und EQ-5D VAS c: Dies beinhaltet folgenden Endpunkt: FACT-P d: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: • Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • SUE • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Detaildarstellung UE nach SOC und PT: ○ Jegliche unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen ohne Schwellenwert Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), PSA: Prostataspezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: schweres unerwünschtes Ereignis, TCC: Zeit bis zur PSA-Progression, UE: unerwünschtes Ereignis				

Beschreibung der Darstellung der Studienergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 erfolgt über alle patientenrelevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppendarstellung. Der Zuschnitt wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 definiert.

4.3.1.3.1 Endpunkte der Studie AMPLITUDE – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOC's und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität**4.3.1.3.1.1.1 OS**

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Der Endpunkt OS ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt in der Studie AMPLITUDE und ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben waren oder Patienten, die während der Follow-up Phase verloren gegangen sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert. <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effekts der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines nach Krankheitsvolumen stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein HR <1 stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen im CSR dargestellt: • Auswertung OS unter Ausschluss von Patienten mit einzelnen CHEK2-Genveränderung bei abweichenden Mutationstestergebnissen in Gewebe und Flüssigkeitsbiopsie <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch. <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BRest Cancer Gene 1/2, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, CSR: clinical study report, FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Analysepopulation erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt OS erfolgt eine Analyse mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt OS ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für OS aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3457	p=0,3443
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3.Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht erreicht, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 23 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (56,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 36,04 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,44; 1,33]; p=0,3457).

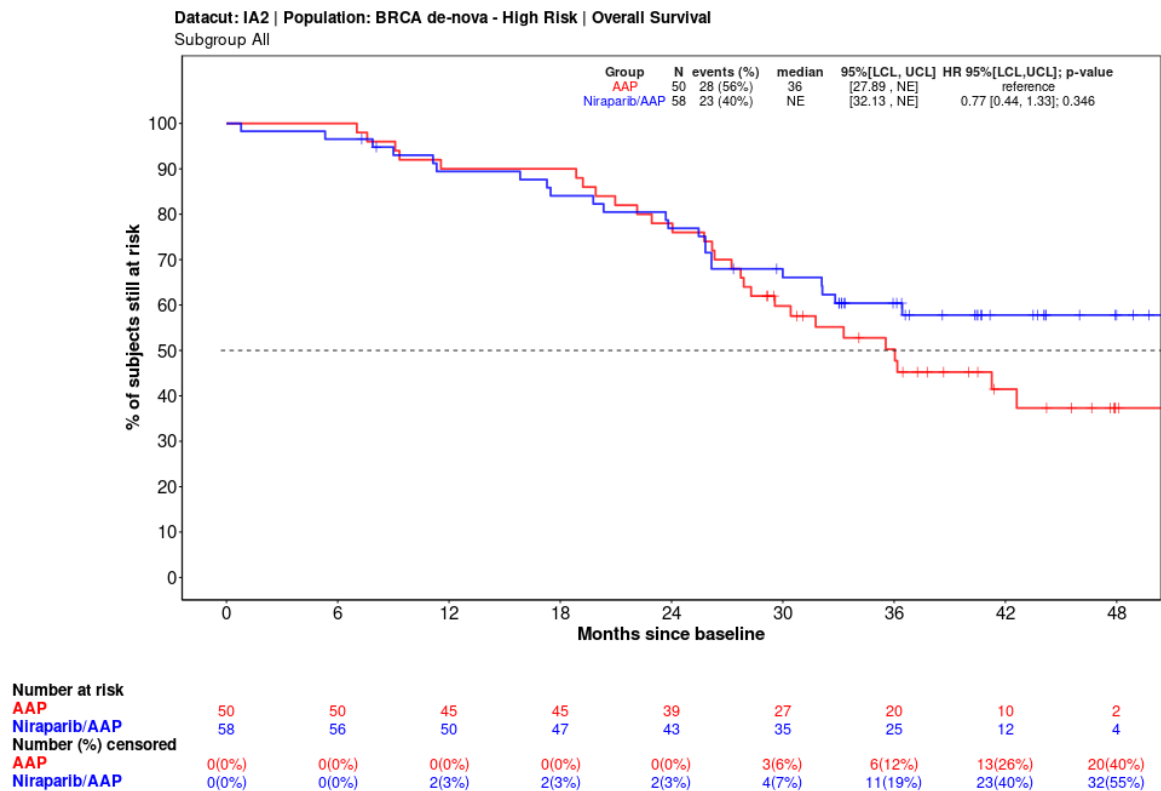


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 rPFS (ergänzend dargestellt)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von rPFS

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Der primäre präspezifizierte Endpunkt, Zeit bis zum rPFS, wird für die erste Interimsanalyse durch den Prüfarzt (INV) bewertet und ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der radiologischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Das rPFS wird durch das erste Auftreten einer Progression anhand der Ganzkörper-Knochenscans (gemäß den PCWG3-Kriterien) oder durch das Fortschreiten von Weichgewebeläsionen anhand von CT oder MRT (gemäß den Kriterien von RECIST v1.1) bewertet. Die Bewertung des rPFS erfolgt ebenfalls durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung. Alle Scans der Patienten (CT/MRT und 99mTc-Knochenscans) werden an ein externes zentrales Bildgebungslabor übermittelt. Radiographische Progression wird dabei wie folgt bewertet: • Fortschreiten von Weichgewebläsionen, gemessen anhand CT oder MRT gemäß der Definition in RECIST 1.1 (64) • Fortschreiten von Knochenläsionen, die mittels Knochenscan und auf der Grundlage der PCWG3-Kriterien beobachtet werden. Unter diesen Kriterien muss jede Knochenprogression durch einen weiteren Knochenscan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden. Der Scan zu Woche 8 (erster Scan nach der Behandlung) wird als Baseline-Wert verwendet, mit dem alle nachfolgenden Scans zur Bestimmung der Progression verglichen werden. Ein Knochenscan erfolgte regulär jeweils zu Tag 1 Zyklus 3, 5 und anschließend alle 4 Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. Ein Fortschreiten der Knochenerkrankung ist definiert als einer der folgenden Punkte: • Patienten, bei deren Scan zu Woche 8 mehr als 2 neue Knochenläsionen im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden, fallen in eine der 2 folgenden Kategorien: ○ Patient, dessen Bestätigungs-Scan (der ≥ 6 Wochen später durchgeführt wird) ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 (d. h. insgesamt ≥ 4 Läsionen) aufweist, wird in Woche 8 als progredient mittels Knochenscan betrachtet. ○ Bei Patienten, deren Bestätigungs-Scan nicht ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 aufweist, werden nicht als progredient mittels Knochenscan betrachtet. Der Scan zu Woche 8 wird als Baseline-Scan betrachtet, mit dem die nachfolgenden Scans verglichen werden. Der erste Scan-Zeitpunkt, der ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 zeigt, wird als Zeitpunkt des Fortschreitens des Knochenscans betrachtet, wenn diese neuen Läsionen durch einen nachfolgenden Scan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden.

Studie	Operationalisierung												
	Bei einem Patienten, dessen Scan zu Woche 8 keine ≥ 2 neuen Knochenläsionen im Vergleich zum Baseline-Scan aufweist, wird der erste Scan-Zeitpunkt, der ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 zeigt als Zeitpunkt der Progression des Knochenscans betrachtet, wenn diese neuen Läsionen durch einen nachfolgenden Scan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden. Patienten ohne radiologische Progression oder Tod werden zum letzten Bewertungsdatum zensiert, wenn sie nie eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben, oder zum letzten Bewertungsdatum vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie, wenn sie eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben. Die wichtigsten Zensierungsregeln sind im Folgenden zusammengefasst: <table> <tr> <th>Szenarien</th><th>Zensierungsregeln</th></tr> <tr> <td>Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung und kein Tod</td><td>Zensiert am Tag der Randomisierung</td></tr> <tr> <td>Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren gehen oder aus der Studie ausscheiden</td><td>Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung</td></tr> <tr> <td>Patienten, die während der Studie eine neue systemische Krebstherapie erhalten <u>oder</u> während der Studie vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod für eine Behandlung im mPC intendiert sind</td><td>Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor dem Start der nächsten Anti-Krebs Therapie</td></tr> <tr> <td>Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod</td><td>Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung</td></tr> <tr> <td>Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unbewertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod</td><td>Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans</td></tr> </table> <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Patienten ohne radiologische Progression oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, wenn sie nie eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben, oder zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert, wenn sie mit einer nachfolgenden Krebstherapie Therapie begonnen haben. Für den Endpunkt <i>rPFS</i> wird die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald Test) mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein $HR < 1$ stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert.	Szenarien	Zensierungsregeln	Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung und kein Tod	Zensiert am Tag der Randomisierung	Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren gehen oder aus der Studie ausscheiden	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung	Patienten, die während der Studie eine neue systemische Krebstherapie erhalten <u>oder</u> während der Studie vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod für eine Behandlung im mPC intendiert sind	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor dem Start der nächsten Anti-Krebs Therapie	Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung	Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unbewertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans
Szenarien	Zensierungsregeln												
Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung und kein Tod	Zensiert am Tag der Randomisierung												
Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren gehen oder aus der Studie ausscheiden	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung												
Patienten, die während der Studie eine neue systemische Krebstherapie erhalten <u>oder</u> während der Studie vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod für eine Behandlung im mPC intendiert sind	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor dem Start der nächsten Anti-Krebs Therapie												
Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung												
Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unbewertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans												

Studie	Operationalisierung
	<u>Sensitivitätsanalysen:</u> Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen im CSR dargestellt: • stratifizierte Auswertung <i>rPFS</i> durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee (BICR) • stratifizierte Auswertung <i>rPFS</i> durch den Prüfarzt • Auswertung <i>rPFS</i> ohne Zensurierung zu Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bevor ein Progress oder Tod dokumentiert wurde • Auswertung <i>rPFS</i> unter Ausschluss von Patienten mit einzelnen <i>CHEK2</i>-Genveränderung bei abweichenden Mutationstestergebnissen in Gewebe und Flüssigkeitsbiopsie <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch. CT/MRT und Knochenscans (^{99m}Tc) werden planmäßig an Tag 1 jeweils zu Zyklus 3, 5, dann alle 4 Zyklen und zum Behandlungsende (außer die letzte Untersuchung ist ≤6 Wochen) durchgeführt. Außerplanmäßige Untersuchungen können jederzeit nach Bedarf erfolgen, wenn Anzeichen einer Krankheitsprogression beobachtet werden. <u>Zusatzinformation im Rahmen der Follow-up Phase:</u> Sobald ein Prüfungsteilnehmer die Behandlungsphase aus einem anderen Grund als einer radiologischen Progression abgeschlossen hat, sollten alle 4 Monate (±4 Wochen) CT/MRT und Knochenscans (^{99m}Tc) durchgeführt werden, bis eine bestätigte radiologische Progression festgestellt wird. Wenn bei einem Patienten während der Behandlungsphase eine radiologische Progression dokumentiert wurde, sind während der Follow-up Phase keine weiteren radiologischen Untersuchungen erforderlich. <u>Population:</u> Für die Analyse wird die Analysepopulation herangezogen: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025. Zusätzlich werden die Ergebnisse für den ersten Datenschnitt vom 7. Januar 2025 (IA1) dargestellt, da der primäre Endpunkt mit der ersten Interimsanalyse final war. In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.
	Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), <i>CHEK2</i>: Checkpoint Kinase 2 gene, CT: Computertomografie, d. h.: das heißt, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Interimsanalyse, IA2: Zweite Interimsanalyse, INV: Prüfarzt (Investigator), KI: Konfidenzintervall, mPC: metastatic Prostate Cancer (metastasiertes Prostatakarzinom, MRT: Magnetresonanztomografie, PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, <i>rPFS</i>: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum rPFS in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AMPLITUDE	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rPFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Der Endpunkt *rPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der radiographisch gemessenen Krankheitsprogression anhand klar definierter Kriterien (vergleiche Tabelle 4-26) oder des Todes. Die Bestimmung der radiographischen Krankheitsprogression erfolgt zur IA1 durch den Prüfarzt. Die Bewertung des *rPFS* erfolgt zudem durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung. Alle Scans der Patienten (CT/MRT und ^{99m}Tc-Knochenscans) werden an ein externes zentrales Bildgebungslabor übermittelt. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *rPFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *rPFS* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für *rPFS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach INV (IA1)						
Analysepopulation	18/58 (31,0%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] p=0,0093	p=0,0077
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach INV (IA2)						
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0021	p=0,0015
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. e: Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Interimsanalyse, inkl.: inklusive, INV: Investigator (Prüfarzt), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (32,0 %) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (58,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,3 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,46 [0,23; 0,72]; p=0,009).

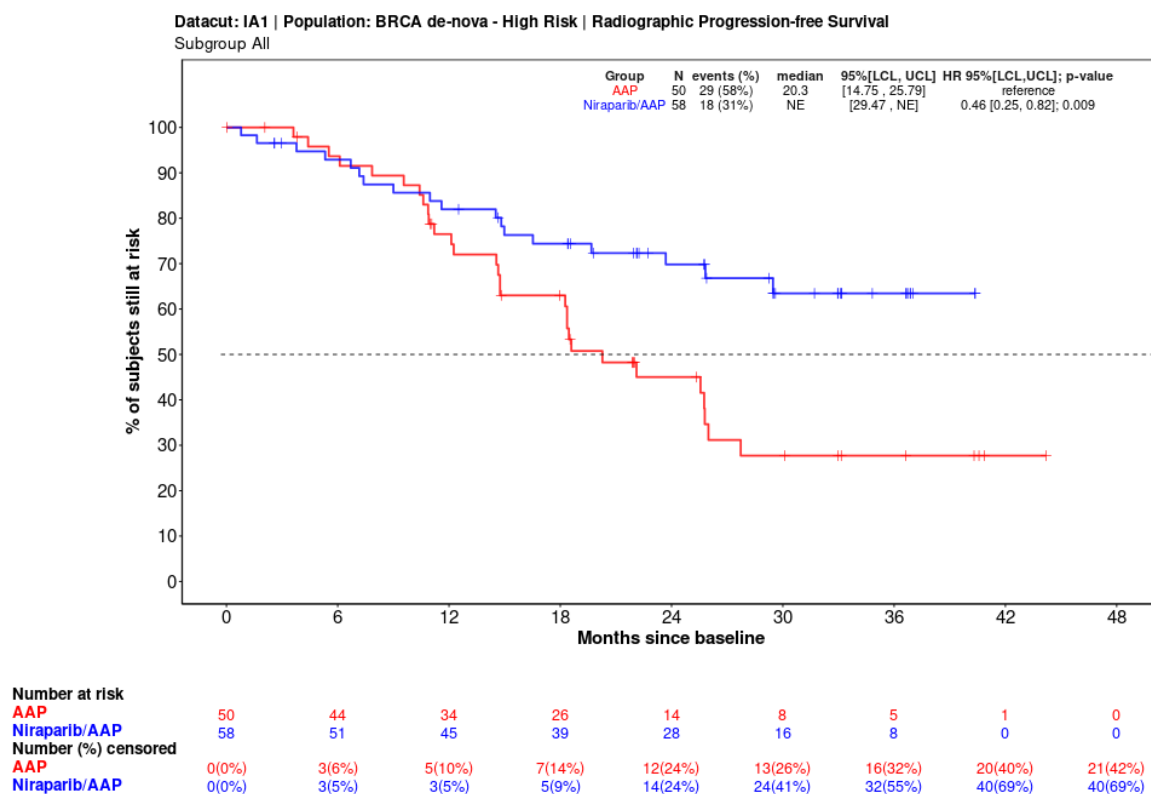


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* nach INV aus der Studie AMPLITUDE (IA1)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (66,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,27 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,23; 0,72]; p=0,0021).

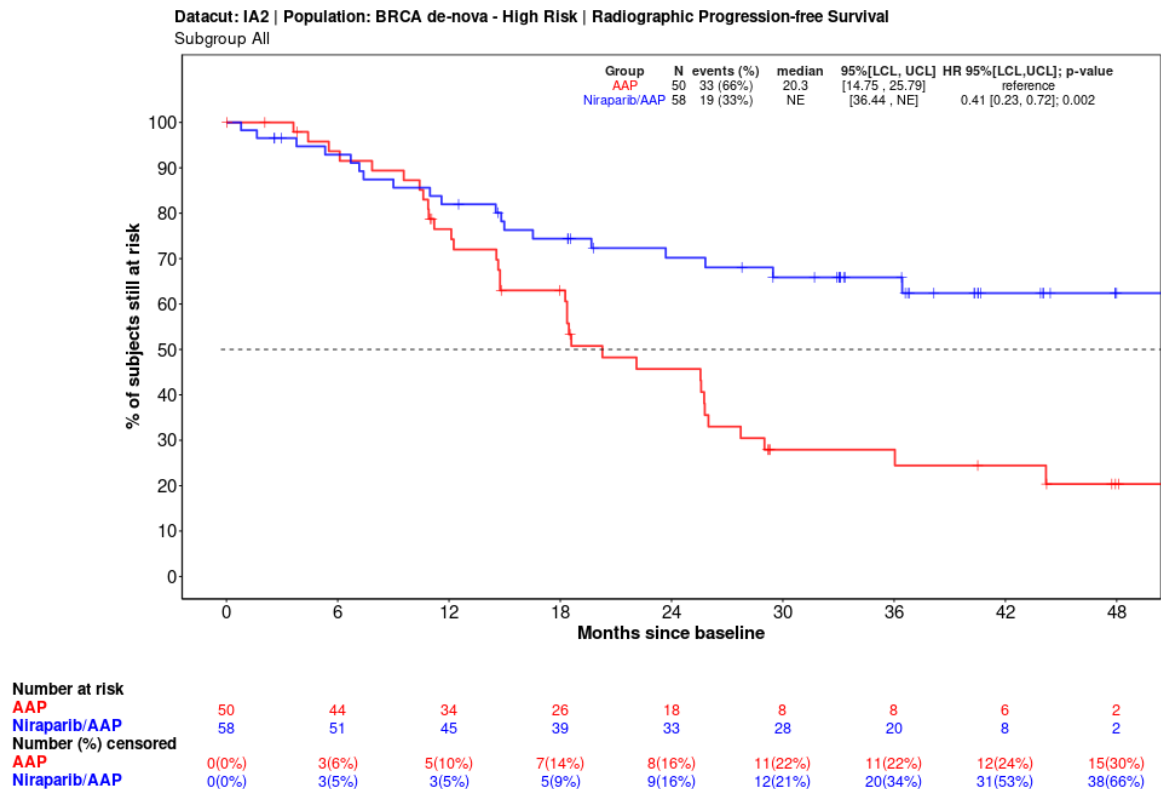


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach INV aus der Studie AMPLITUDE (IA2)

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Der Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> ist ein präspezifizierter zusammengesetzter sekundärer Endpunkt und wird definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens einer der folgenden Ereignisse: • Einsatz einer EBRT bei skelettalen oder beckenbezogenen Ereignissen • Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs • Krebsbedingte morbide Ereignisse (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch], Rückenmarkskompression, harntreibende Ereignisse) • Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen • Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese Einzelkomponenten des Endpunktes <i>TSP</i> zusätzlich separat ausgewertet und definiert als • Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen • Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff • Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse • Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen • Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe Um die symptomauslösenden Ereignisse vollständig zu erfassen, erfolgte die Dokumentation aller unerwünschter Ereignisse, die mit der symptomatischen Progression in Verbindung stehen, im eCRF. Unabhängig von der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, wurden diese Ereignisse auch mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation weiterhin im eCRF dokumentiert. Generell erfolgte für den Endpunkt symptomatische Progression die Erhebung kontinuierlich anhand der aufgetretenen Symptome. Somit wurde zu allen symptomatischen Progressionsereignissen jeweils ein korrespondierendes Symptom dokumentiert. Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert. Es wird eine Komponente für den Endpunkt <i>TSP</i> post hoc aufgenommen mit der zusätzlichen Erfassung des explorativen Endpunktes <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i>. Der Endpunkt <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> (oraler Opioidkonsum über ≥ 3 Wochen; parenteraler Opioidkonsum über ≥ 7 Tage) ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Datum der chronischen Opioidgabe. Diese Operationalisierung wurde in der Studie <i>MAGNITUDE</i> bereits prä-spezifiziert und zur

Studie	Operationalisierung
	Ableitung des Zusatznutzen für den Endpunkt TSP herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine chronische Opioidgabe aufweisen, werden am Datum des letzten Besuchs vor oder am Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert. Die Komponente <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> wurde entsprechend der Kommentare des IQWiG im Rahmen der MAGNITUDE Nutzenbewertung hinsichtlich solcher Ereignisse geprüft, die als weniger schwer eingeschätzt wurden (18). Die Mehrheit der Ereignisse in der Komponente <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> sind Frakturen oder Rückenmarkskompression. Bei einem einzigen Ereignis handelt es sich um eine Harnwegsobstruktion vom CTCAE Grad 3. Das bedeutet, es handelt sich um eine schwere Blockade des Urinabflusses, die dringende medizinische Maßnahmen erfordert, dies kann eine stationäre Aufnahme, radiologische Intervention oder ein chirurgischer Eingriff sein, um den Abfluss wiederherzustellen (siehe Anhang 4-H). Vor dem Hintergrund der Schwere des Symptoms werden alle Ereignisse in der Komponente <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> zur Auswertung des Endpunktes TSP berücksichtigt. <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Auswertung des gesamten Endpunktes TSP und der Einzelkomponenten wird jeweils das erste Event eines Patienten gewertet, sodass bei mehreren Events pro Patient alle weiteren Events zensiert werden. Für die Endpunkt TSP wird die Zeit bis zum Ereignis in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald Test) mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein HR <1 stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. <u>Hauptanalyse:</u> Zeit bis zur symptomatischen Progression • <i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen</i> • <i>Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs</i> • <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> • <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen</i> • <i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i> • <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> Ergänzend dargestellt: • <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression basierend auf der präspezifizierten Operationalisierung der Studie AMPLITUDE; d.h. ohne Komponente „Zeit bis zur chronischen Opioidgabe“</i>

Studie	Operationalisierung
	<u>Sensitivitätsanalysen:</u> Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen im Dossier dargestellt: Hauptanalyse unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention.^a <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch. <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
a: In dieser Sensitivitätsanalyse wird eine frühere Anmerkung des IQWiGs aufgegriffen. „Das für den Endpunkt interessierende Ereignis ist jedoch der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik.“ (18) Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer 1/2, <i>CHEK2</i>: , CSR: clinical study report, d. h.: das heißt, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), eCRF: electronic Case Report Form, HR: Hazard Ratio, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), UE: unerwünschtes Ereignis, z. B.: zum Beispiel	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *TSP* in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Der Endpunkt *TSP* ist ein kombinierter Endpunkt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert, da zu Baseline keine Patienten zensiert für die Auswertung des Endpunktes *TSP* zensiert wurden. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *TSP* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für TSP aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie AMPLITUDE	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) (Hauptanalyse)						
Zeit bis zur symptomatischen Progression inkl. chronische Opioidgabe (Hauptanalyse) ^e	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95] p=0,0354	p=0,0310
Präspezifizierte Operationalisierung						
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung)	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0095	p=0,0062
Sensitivitätsanalyse						
Sensitivitätsanalyse (Hauptanalyse mit Datum des Symptoms (UE Datum)) ^f	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0348	p=0,0304
Komponenten						
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen						
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [41,92; NA]	0,48 [0,14; 1,60] p=0,2312	p=0,2208
Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,55] p=0,1536	p=0,1313

Studie AMPLITUDE	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse						
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p=0,0538	p=0,0241
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] p=0,9956	p=0,0713
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe						
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,30; 4,19] p=0,8610	p=0,8609
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 % KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. e: Auswertung des präspezifizierten Endpunktes inklusive der Zeit bis zur chronischen Opioidgabe. f: Hauptanalyse unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast Cancer Gene 1/2, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone-sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Hauptanalyse

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *TSP (Hauptanalyse)* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (20,7 %) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (42,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 41,92 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,45 [0,22; 0,95]; p=0,0354).

Präspezifizierte Operationalisierung

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des präspezifizierten Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (13,8 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (38,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,31 [0,13; 0,75]; p=0,0095).

Sensitivitätsanalyse

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *TSP (Sensitivitätsanalyse)* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (20,7 %) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (42,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,45 [0,22; 0,94]; p=0,0348).

Komponenten

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie* bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen im Behandlungsarm 4 Ereignisse (6,9 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (16,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,14; 1,60]; p=0,2312).

Zum zweiten Datenschnitt zeigt die Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs* keine Ereignisse im Behandlungsarm oder Kontrollarm.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Auftreten krebbedingter morbidier Ereignisse* im Behandlungsarm 1 Ereignisse (1,7 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (12,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,12 [0,01; 1,04]; p=0,0538).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (12,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,06; 1,55]; p=0,1536).

Zum zweiten Datenschnitt zeigt die Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Einsatz anderer krebbedingter Eingriffe* keine Ereignisse im Behandlungsarm und 3 Ereignisse (6,0 %) im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (8,6 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (8,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,30; 4,19]; p=0,8610).

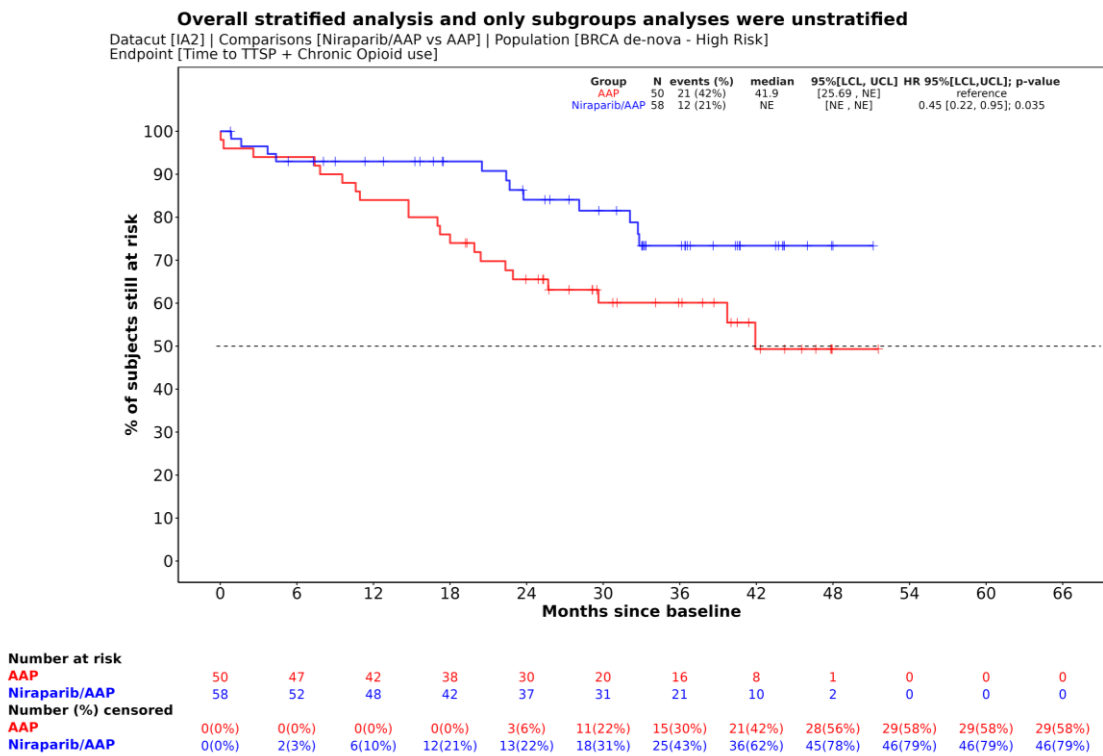


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) (Hauptanalyse)* aus der Studie AMPLITUDE

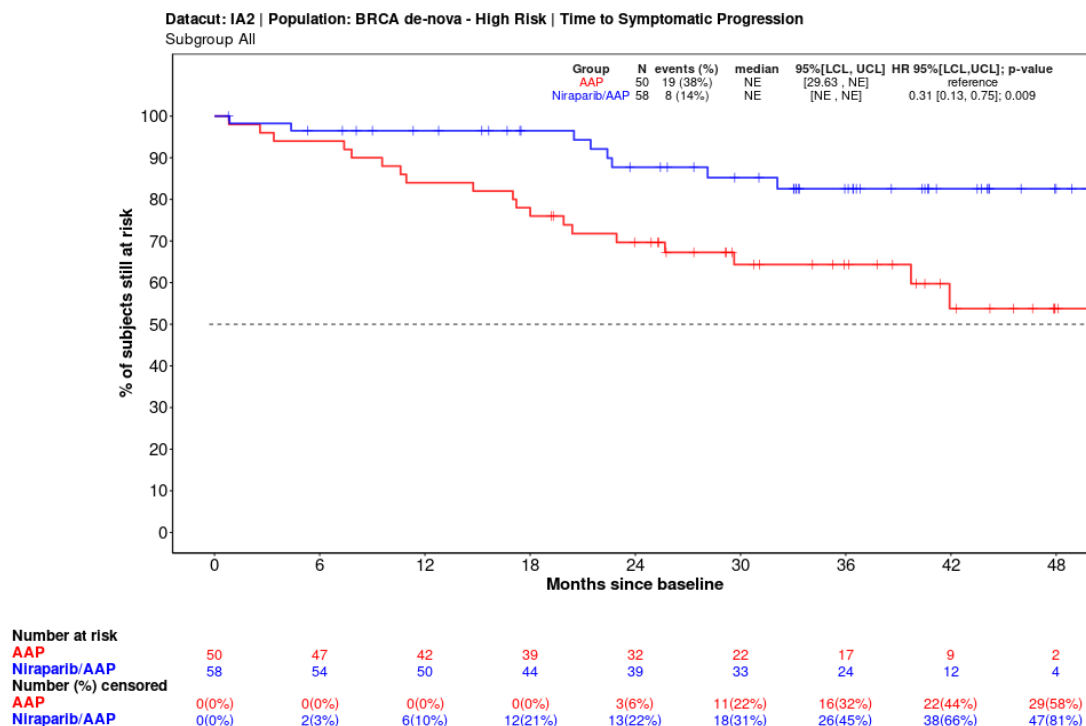


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* (präspezifizierte Operationalisierung) aus der Studie AMPLITUDE

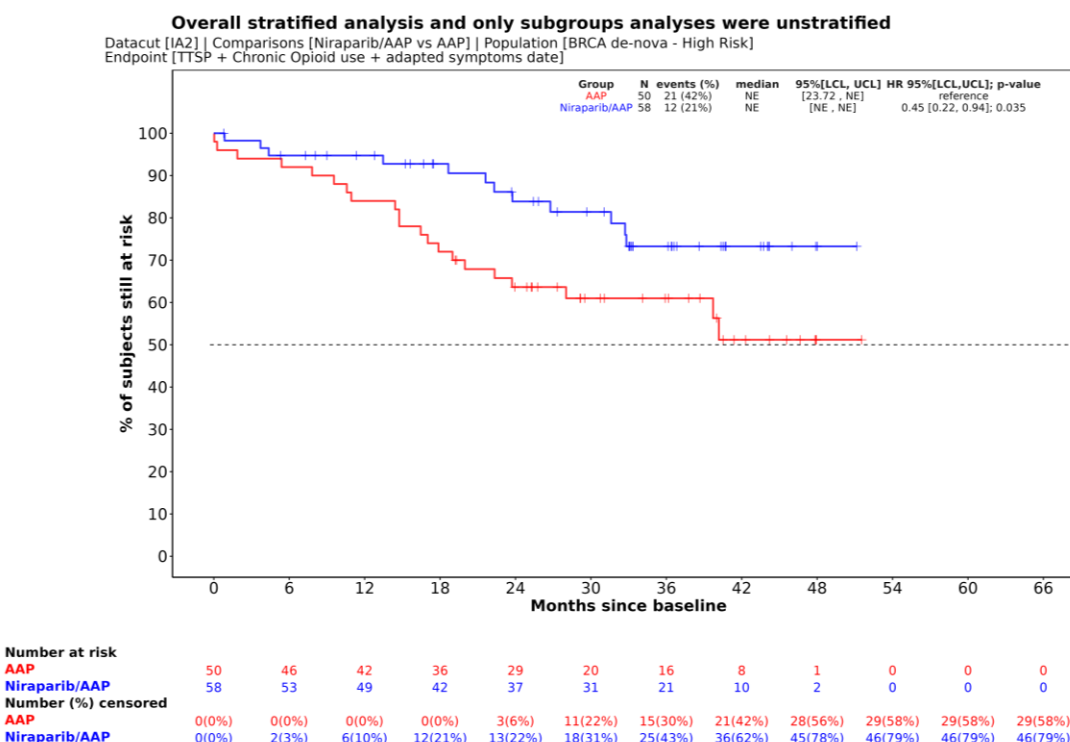


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie AMPLITUDE, Sensitivitätsanalyse – Datum des Symptoms (UE Datum)

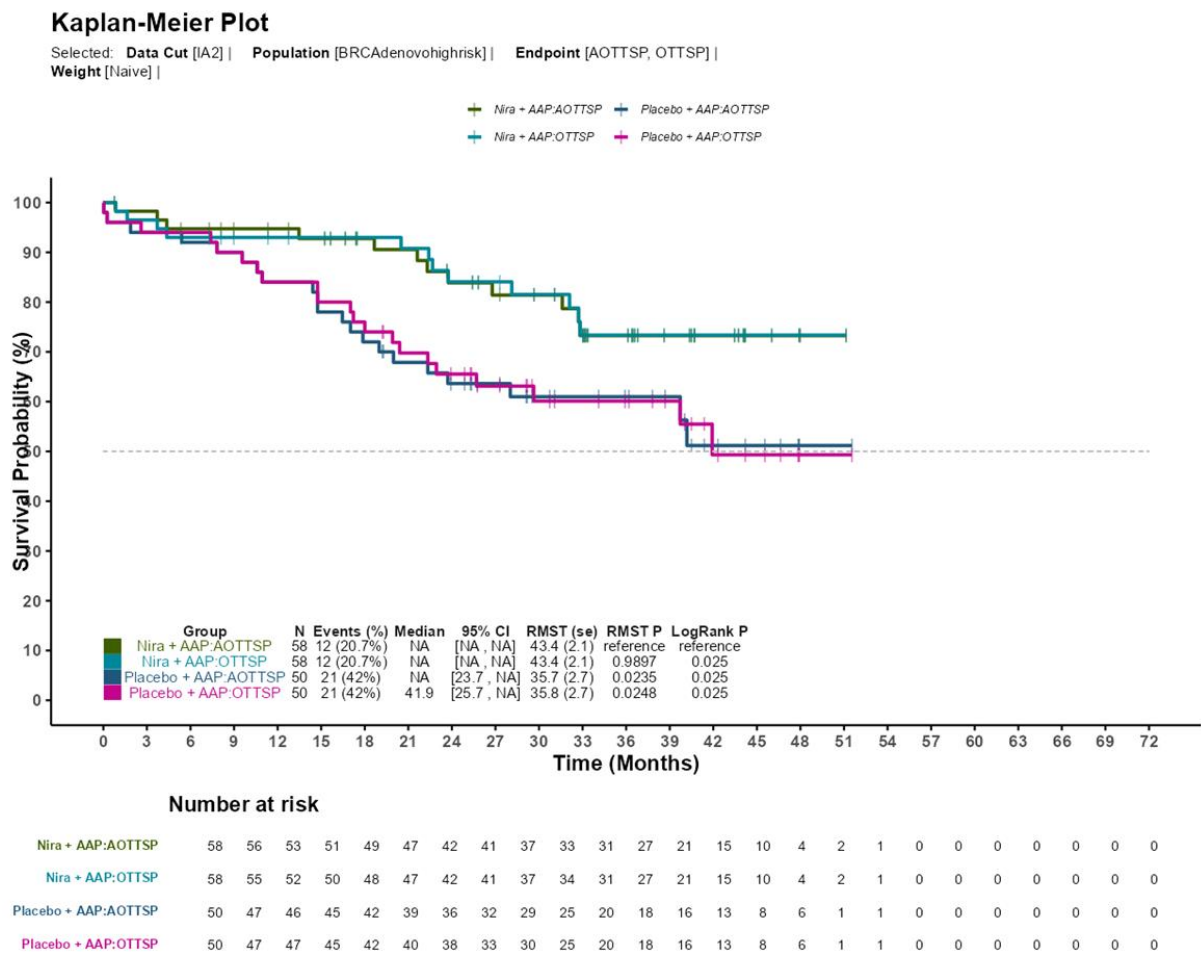


Abbildung 4-8: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) Hauptanalyse (original TTSP (OTTSP))* vs. *Sensitivitätsanalyse (adapted TTSP (AOTTSP))* aus der Studie AMPLITUDE

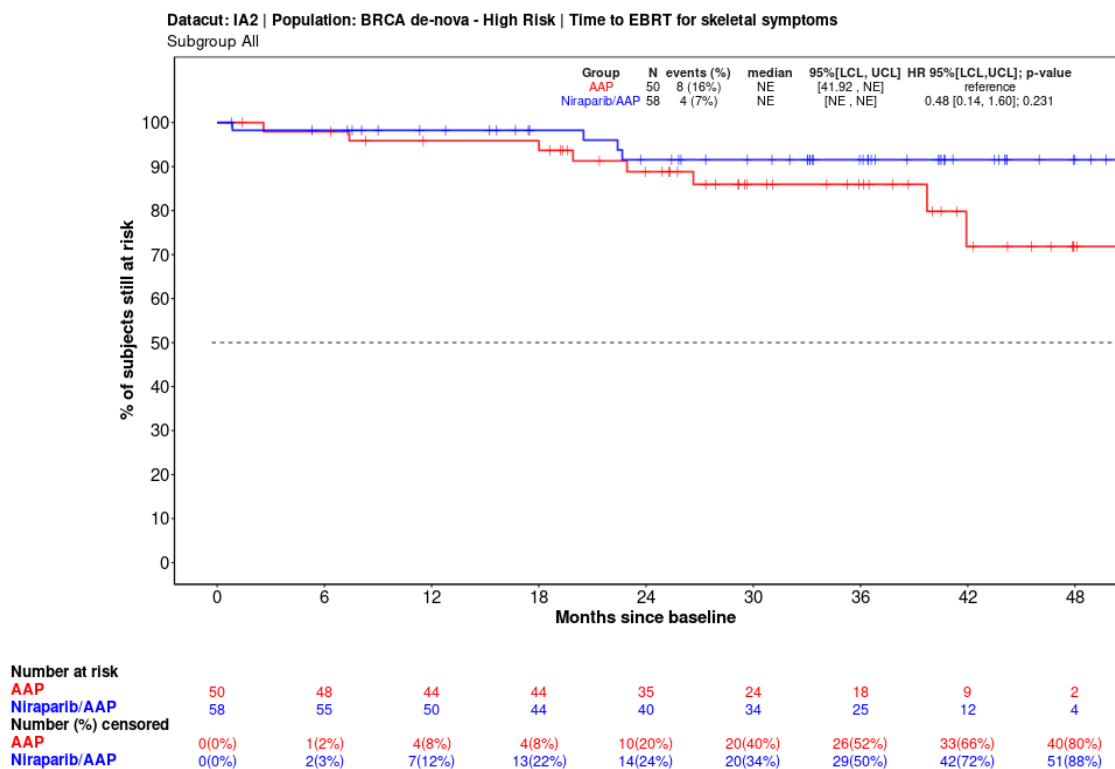


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen* aus der Studie AMPLITUDE

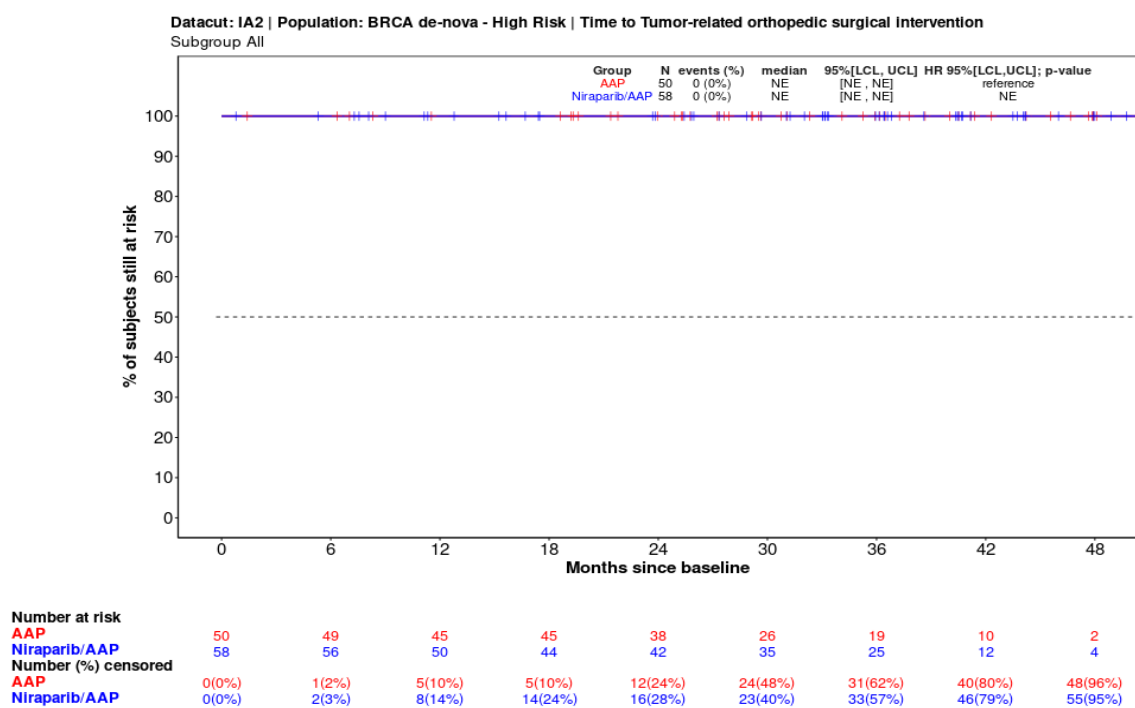


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff* aus der Studie AMPLITUDE

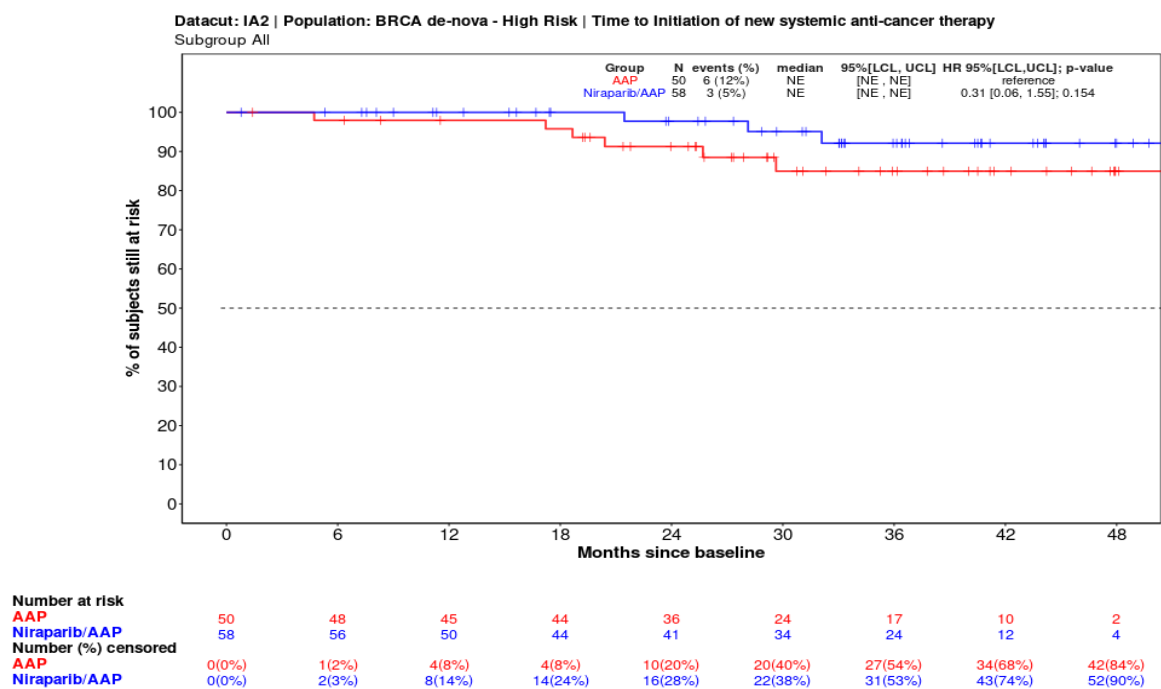


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen* aus der Studie AMPLITUDE

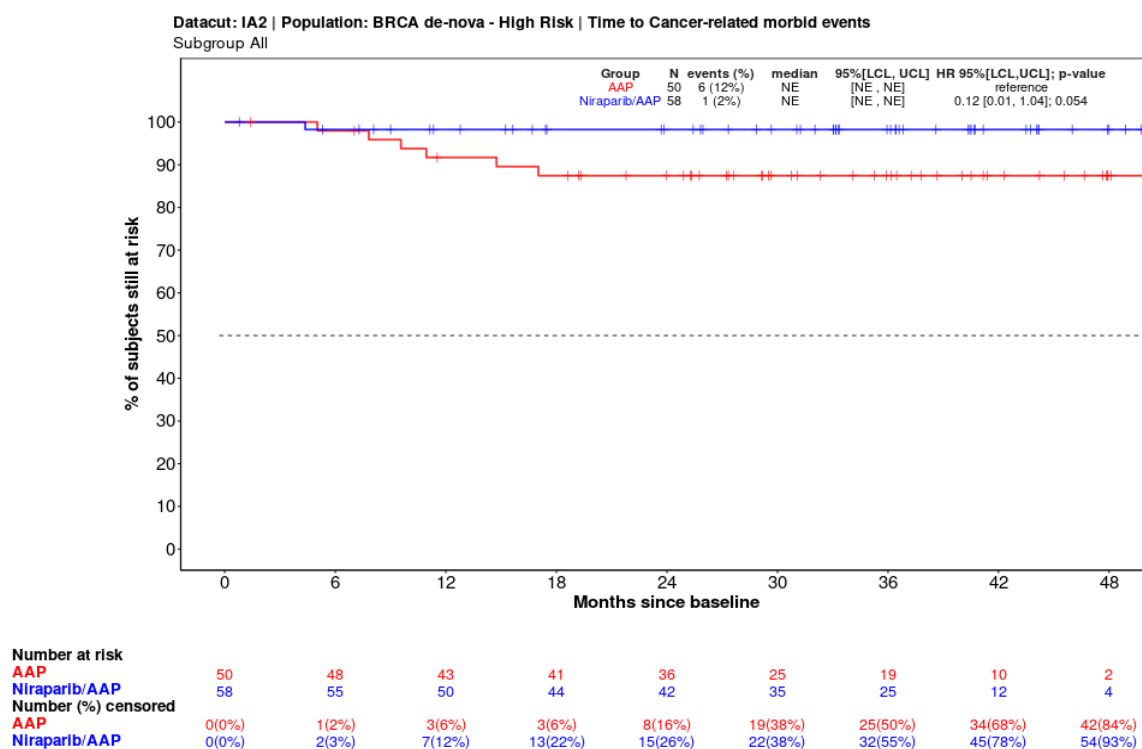


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebserkrankungsbedingter morbidier Ereignisse* aus der Studie AMPLITUDE

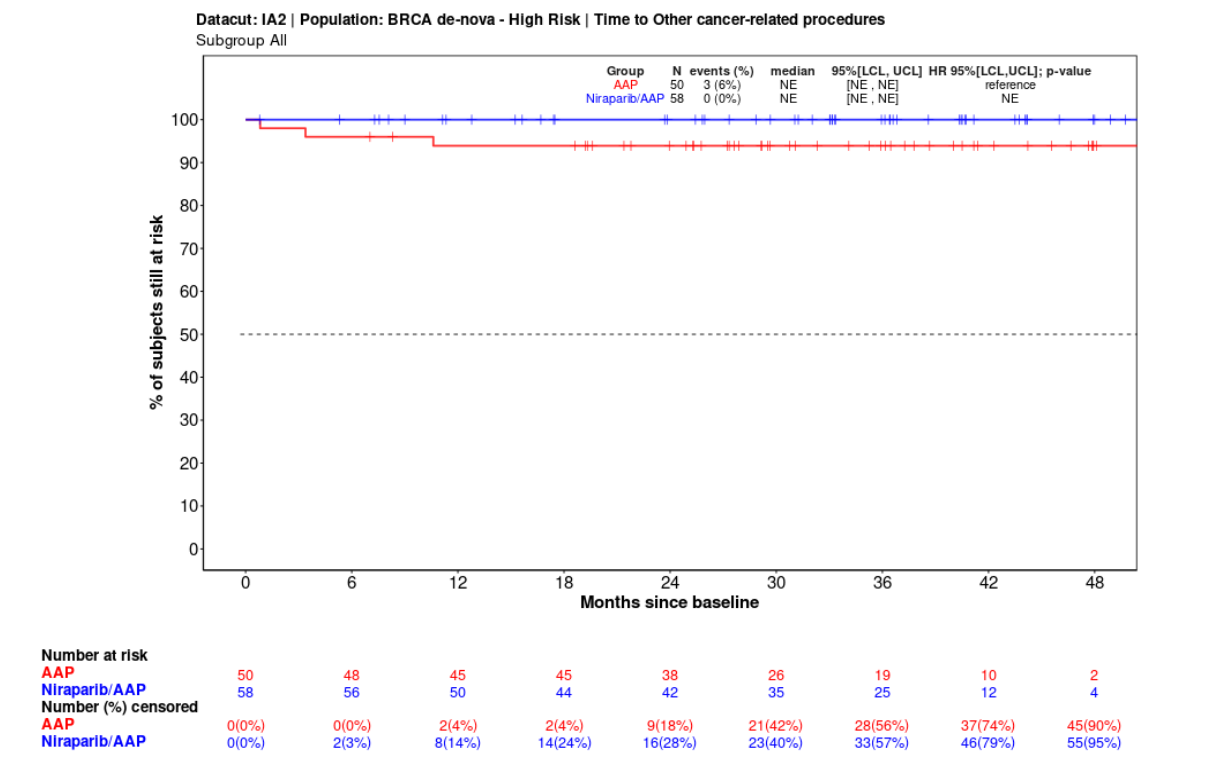


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankter Eingriffe* aus der Studie AMPLITUDE

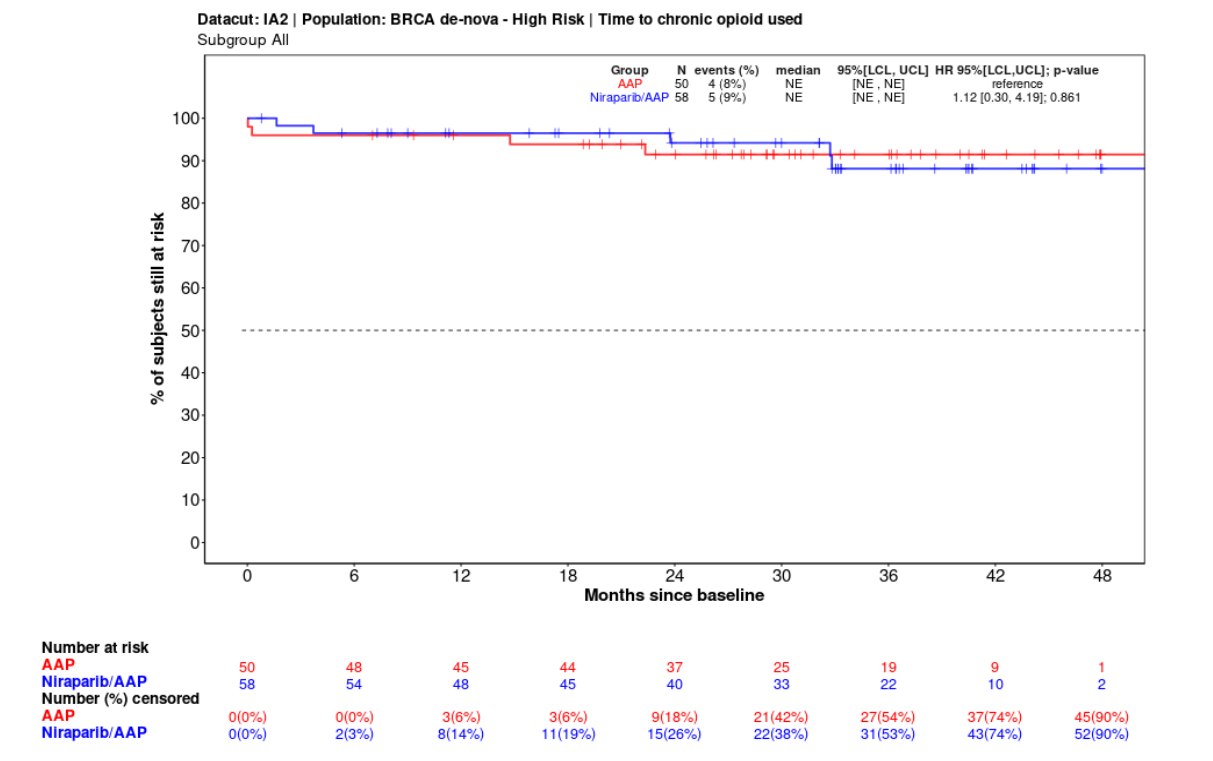


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Die <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt der Studie AMPLITUDE. <i>TCC</i> wird definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom. Studienteilnehmer, bei denen keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Auswertung initiiert wurde, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, zensiert. <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Endpunkt <i>TCC</i> wird die Zeit bis zum Ereignis in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald Test) mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein HR <1 stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Es erfolgt keine Darstellung der Subgruppen.

Studie	Operationalisierung
	<u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch. <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025. In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer 1/2, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom)	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *TCC* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	20/50 (40,0%)	NA [23,75; NA]	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2104	p=0,2068
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (25,9 %) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,33; 1,27]; p=0,2104).

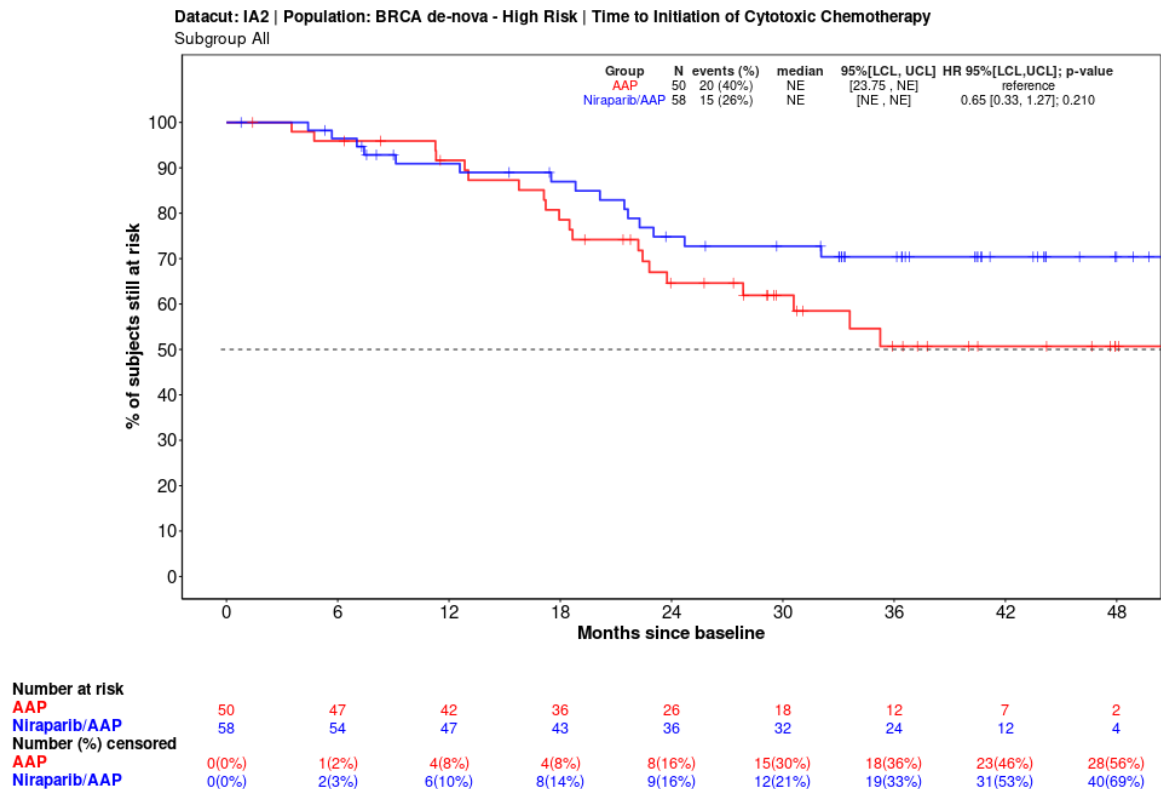


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Die Zeit bis zur PSA-Progression ist ein präspezifizierter explorativer Endpunkt in der Studie AMPLITUDE. Die Zeit bis zur PSA-Progression gemäß den Kriterien der PCWG3 wird in der Studie AMPLITUDE definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten PSA-Anstieg gemäß den Kriterien der PCWG3 für eine PSA-Progression. Eine PSA-Progression liegt entweder vor, • nach dem Rückgang des PSA-Werts vom Baseline-Wert ein-Anstieg von $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über dem Nadir vorliegt, der durch einen zweiten Wert ≥ 3 Wochen später bestätigt wird (bestätigter steigender Trend) • oder ein PSA-Anstieg $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml nach 12 Wochen ohne Rückgang vom Baseline-Wert vorliegt. Patienten ohne Anstieg im PSA zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Datenerhebung zensiert. <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Endpunkt <i>PSA-Progression</i> wird die Zeit bis zum Ereignis in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald Test) mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein HR < 1 stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Es erfolgt keine Darstellung der Subgruppen. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Behandlungsende. <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025. In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; <i>BRCA1/2</i> : BReast Cancer 1/2, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom), PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, PSA: Prostata-spezifisches Antigen

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur PSA-Progression* in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat, PSA: Prostataspezifisches Antigen						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-35 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *Zeit bis zur PSA-Progression* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur PSA-Progression						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	30/50 (60,0%)	16,56 [11,07; 29,04]	0,36 [0,19; 0,67] p=0,0014	p=0,0008
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, PSA: Prostataspezifisches Antigen, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (25,9 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,56 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,19; 0,67]; p=0,0014).

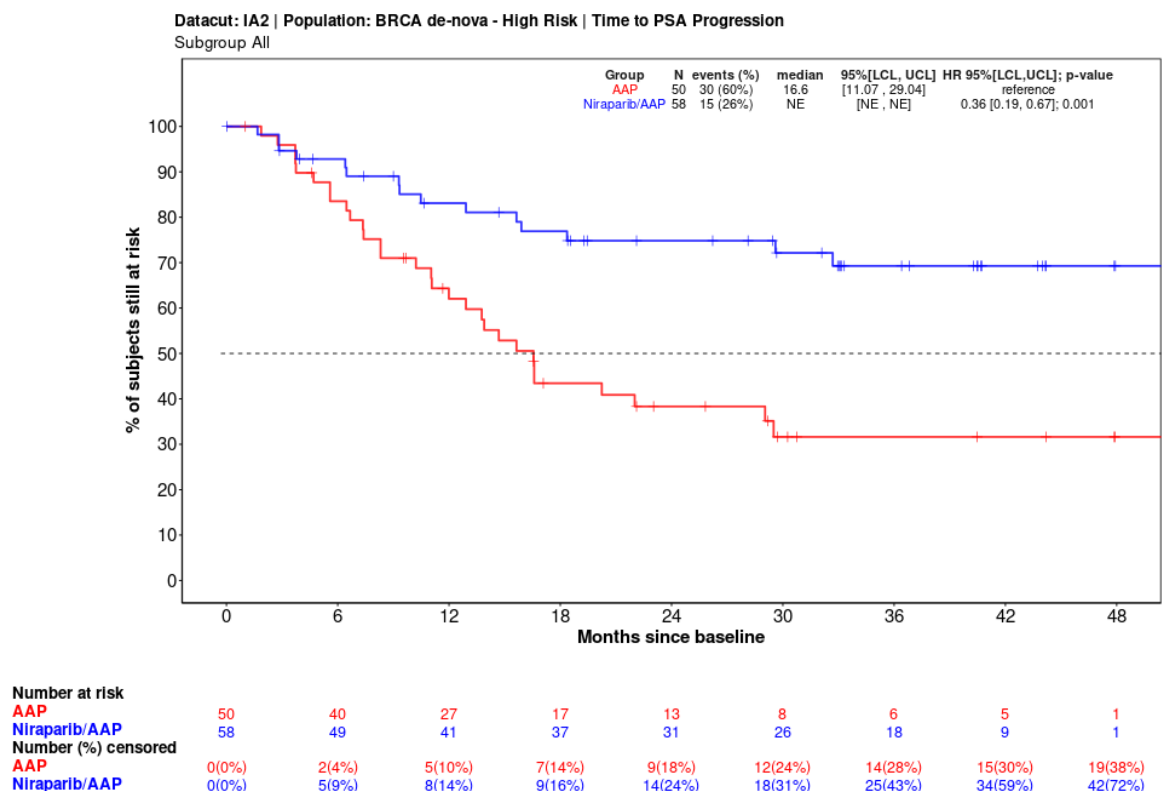


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zur Schmerzprogression

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Zeit bis zur Schmerzprogression

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Die Zeit bis zur Schmerzprogression ist ein präspezifizierter eigenständiger Endpunkt in der Studie AMPLITUDE und wird definiert als Zeit von dem Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung einer Schmerzprogression, wobei eine Schmerzprogression als ein Anstieg um mindestens 2 Punkte vom Baseline-Wert in dem Item 3 des BPI-SF Fragebogen (stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) definiert wird. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die mindestens 3 Wochen auseinanderliegen. <u>Auswertungen:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression wird die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode je Interventionsarm bestimmt. Die Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald Test) mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet. Ein HR <1 stellt bei der Auswertung einen Vorteil zugunsten Niraparib/AAP dar. Es erfolgt keine Darstellung der Subgruppen. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis zum Behandlungsende. <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom)	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur Schmerzprogression* in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zur Basisuntersuchung erfolgte die Erhebung des Endpunktes bei allen für die Auswertung eingeschlossenen Patienten (vergleiche Tabelle 4-42).

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für *Zeit bis zur Schmerzprogression* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur Schmerzprogression						
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26] p=0,9802	p=0,9802
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Schmerzprogression* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (22,4 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (22,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,43; 2,26]; p=0,9802).

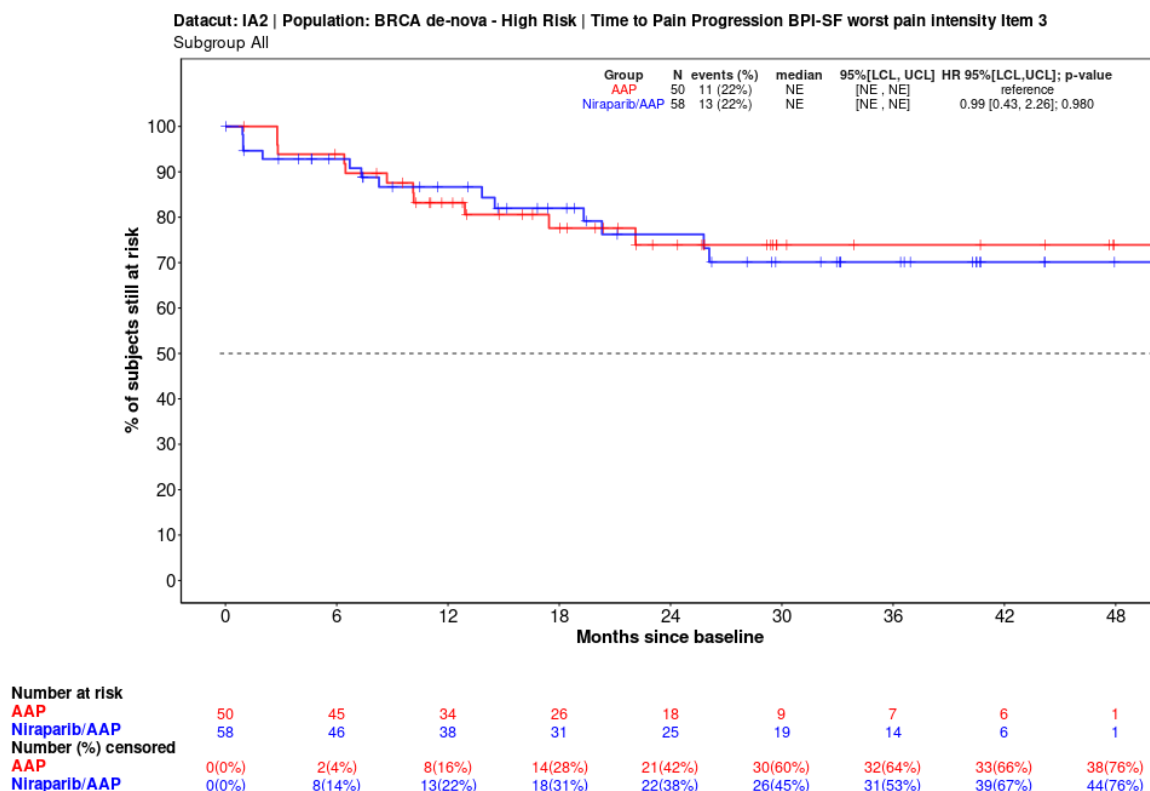


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.6 Schmerz gemäß BPI-SF

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Schmerz gemäß BPI-SF

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Schmerz gemäß BPI-SF ist ein präspezifizierter patientenberichtender Endpunkt in der Studie AMPLITUDE. Es werden Daten zum stärksten Schmerz, zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben: • <i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)</i>: Die Frage bezieht sich auf den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden. • <i>Durchschnittlicher Schmerz (Items 3, 4, 5 und 6)</i>: Die Fragen beziehen sich auf ○ den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 3), ○ den geringsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 4) sowie ○ den durchschnittlichen Schmerz (Item 5) und ○ den jetzigen Schmerz (Item 6). ▪ Es wird der Mittelwert der Items dargestellt. • <i>Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g)</i>: Die Fragen beziehen sich auf ○ die allgemeine Aktivität (Item 9a), ○ die Stimmung (Item 9b), ○ das Gehvermögen (Item 9c), ○ die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), ○ die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), ○ den Schlaf (Item 9f) und ○ die Lebensfreude (Item 9g). ▪ Es wird der Mittelwert der Items dargestellt. Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert. <u>Auswertungen:</u> • <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> Aufgrund von Unterschieden in den Beobachtungszeiten wird die <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> dargestellt. Im Anhang 4-G ist zusätzliche eine Auswertung des Endpunktes BPI-SF für die <i>bestätigte Verschlechterung</i> dargestellt. Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15% der Skalenspannweite analysiert: • <i>Stärkster Schmerz (Item 3)</i>: $\geq$Schwellenwert 1,5 Punkte • <i>Durchschnittlicher Schmerz (Items 3, 4, 5 und 6)</i>: $\geq$Schwellenwert 1,5 Punkte • <i>Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g)</i>: $\geq$Schwellenwert 1,5 Punkte

Studie	Operationalisierung
	Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. Es erfolgt keine Darstellung der Subgruppen für die Auswertung des Endpunktes <i>Durchschnittlicher Schmerz</i>, da Item 3 bereits im Endpunkten <i>Stärkster Schmerz</i> enthalten ist. In der Analyse für die <i>erste Verschlechterung</i> werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung des <i>BPI-SF</i> (vollständiger Fragebogen) erfolgte • in der Screening-Phase: (bis zu 35 Tage vor Randomisierung), • in der Behandlungsphase: ab Zyklus 1 bis Zyklus 24 jeweils zu Tag 1 (± 3 Tage) und ab Zyklus 25 alle 4 Zyklen (± 14 Tage) bis zum Abbruch der Studienmedikation • zum Behandlungsende (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer Anti-Krebstherapie) <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
Abkürzungen: BRCA 1/2: BReast CAncer Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, bzw.: beziehungsweise, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom), OR: Odds Ratio, PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Schmerz gemäß BPI-SF* in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE						
BPI-SF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-41 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zur Basisuntersuchung erfolgte die Erhebung des Endpunktes bei allen für die Auswertung eingeschlossenen Patienten (vergleiche Tabelle 4-42).

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte *Schmerz gemäß BPI-SF* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Schmerz gemäß BPI-SF* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)
Zyklus 2	57	56 (98,25%)	50	50 (100,00%)	57	56 (98,25%)	50	50 (100,00%)
Zyklus 3	56	51 (91,07%)	49	46 (93,88%)	57	51 (89,47%)	50	46 (92,00%)
Zyklus 4	56	52 (92,86%)	49	47 (95,92%)	57	52 (91,23%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 5	56	52 (92,86%)	48	48 (100,00%)	57	52 (91,23%)	50	48 (96,00%)
Zyklus 6	53	52 (98,11%)	47	47 (100,00%)	57	52 (91,23%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 7	52	50 (96,15%)	47	47 (100,00%)	56	50 (89,29%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 8	50	50 (100,00%)	46	46 (100,00%)	56	50 (89,29%)	48	46 (95,83%)
Zyklus 9	49	47 (95,92%)	46	45 (97,83%)	55	47 (85,45%)	48	45 (93,75%)
Zyklus 10	48	44 (91,67%)	45	45 (100,00%)	55	44 (80,00%)	46	45 (97,83%)
Zyklus 11	46	45 (97,83%)	44	43 (97,73%)	54	45 (83,33%)	46	43 (93,48%)
Zyklus 12	46	45 (97,83%)	42	41 (97,62%)	52	45 (86,54%)	46	41 (89,13%)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 13	45	41 (91,11%)	40	39 (97,50%)	52	41 (78,85%)	45	39 (86,67%)
Zyklus 14	44	43 (97,73%)	36	35 (97,22%)	52	43 (82,69%)	45	35 (77,78%)
Zyklus 15	43	39 (90,70%)	33	32 (96,97%)	52	39 (75,00%)	45	32 (71,11%)
Zyklus 16	43	41 (95,35%)	33	33 (100,00%)	52	41 (78,85%)	45	33 (73,33%)
Zyklus 17	42	42 (100,00%)	32	31 (96,88%)	51	42 (82,35%)	45	31 (68,89%)
Zyklus 18	41	39 (95,12%)	32	32 (100,00%)	49	39 (79,59%)	45	32 (71,11%)
Zyklus 19	41	40 (97,56%)	30	30 (100,00%)	49	40 (81,63%)	45	30 (66,67%)
Zyklus 20	39	39 (100,00%)	29	27 (93,10%)	49	39 (79,59%)	43	27 (62,79%)
Zyklus 21	38	35 (92,11%)	27	27 (100,00%)	47	35 (74,47%)	42	27 (64,29%)
Zyklus 22	35	34 (97,14%)	25	22 (88,00%)	47	34 (72,34%)	41	22 (53,66%)
Zyklus 23	35	34 (97,14%)	24	23 (95,83%)	47	34 (72,34%)	40	23 (57,50%)
Zyklus 24	34	31 (91,18%)	22	22 (100,00%)	47	31 (65,96%)	39	22 (56,41%)
Zyklus 25	33	32 (96,97%)	22	20 (90,91%)	45	32 (71,11%)	38	20 (52,63%)
Zyklus 29	32	31 (96,88%)	16	16 (100,00%)	40	31 (77,50%)	32	16 (50,00%)
Zyklus 33	30	29 (96,67%)	15	14 (93,33%)	37	29 (78,38%)	28	14 (50,00%)
Zyklus 37	28	25 (89,29%)	8	8 (100,00%)	36	25 (69,44%)	24	8 (33,33%)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 41	19	18 (94,74%)	8	7 (87,50%)	35	18 (51,43%)	24	7 (29,17%)
Zyklus 45	15	14 (93,33%)	8	8 (100,00%)	35	14 (40,00%)	22	8 (36,36%)
Zyklus 49	9	8 (88,89%)	7	6 (85,71%)	35	8 (22,86%)	22	6 (27,27%)
Zyklus 53	4	4 (100,00%)	4	4 (100,00%)	35	4 (11,43%)	22	4 (18,18%)
Zyklus 57	1	1 (100,00%)	1	1 (100,00%)	35	1 (2,86 %)	22	1 (4,55 %)
Zyklus 61	0	0 (0,00 %)	0	0 (0,00 %)	35	0 (0,00 %)	22	0 (0,00 %)
Ende der Behand- lung	29	19 (65,52%)	40	32 (80,00%)	58	19 (32,76%)	50	32 (64,00%)
4 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-
8 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-
12 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)

a: Rücklaufquote Population unter Behandlung:
Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch). Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Alle noch lebenden Patienten wurden auch nach Abbruch der Studienmedikation, nach einem Progress, weiter beobachtet.

b: Rücklaufquote ITT-Population:
ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

c: Der Patient hat mindestens eine Subskala des Erhebungsinstrumentes ausgefüllt.

Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ITT: Intention To Treat; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form

Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer abgezogen wird. Die Rücklaufquoten für die Analysepopulation unter Behandlung für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* liegen zu Zyklus 1 im Niraparib/AAP bei 100,0 % und im AAP-Arm bei 100,0 %. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 65 %, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis unter Behandlung (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, im Kontrollarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Baseline- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 96,6 % (n=56) (Niraparib/AAP) vs. 100,0 % (n=50) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *Schmerz gemäß BPI-SF* (Niraparib/AAP: 29,5 Monate vs. AAP: 20,4 Monate).

4.3.1.3.1.2.6.1 BPI-SF (Stärkster Schmerz)Tabelle 4-43: Verlaufswerte für *Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	1,95	2,49	50	1,82	2,34
Zyklus 2	56	1,73	2,32	50	1,80	2,45
Zyklus 3	51	1,35	1,76	46	1,24	1,90
Zyklus 4	52	1,37	2,11	47	1,28	2,18
Zyklus 5	52	1,25	1,70	48	1,02	1,92
Zyklus 6	52	1,19	1,75	47	1,13	1,80
Zyklus 7	50	1,34	2,04	47	0,96	1,63
Zyklus 8	50	1,36	2,05	46	1,04	1,62
Zyklus 9	47	1,47	2,30	45	0,89	1,48
Zyklus 10	44	1,23	1,85	45	1,27	2,18
Zyklus 11	45	1,33	1,81	44	1,41	2,14
Zyklus 12	45	1,40	1,88	41	1,49	2,26
Zyklus 13	41	1,34	1,74	40	1,40	2,02
Zyklus 14	43	1,37	1,86	35	0,94	1,55
Zyklus 15	40	1,07	1,53	32	0,91	1,35
Zyklus 16	41	1,37	2,06	33	0,58	1,00
Zyklus 17	42	1,69	2,18	31	1,06	1,67
Zyklus 18	39	1,82	2,74	32	0,97	1,87
Zyklus 19	40	1,40	1,91	30	0,80	1,58
Zyklus 20	39	1,49	2,33	27	1,33	1,90
Zyklus 21	35	1,14	1,82	27	1,00	1,82
Zyklus 22	34	1,15	1,64	22	0,64	1,47
Zyklus 23	34	1,44	1,93	23	0,83	1,64
Zyklus 24	31	1,03	1,49	22	0,73	1,39
Zyklus 25	32	1,00	1,70	21	0,90	1,89
Zyklus 29	31	1,16	1,44	16	1,44	2,42
Zyklus 33	29	1,31	1,97	14	0,71	1,59
Zyklus 37	25	1,20	2,14	8	1,38	2,33
Zyklus 41	18	1,78	2,96	8	0,12	0,35

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 45	14	0,79	1,48	8	0,38	0,74
Zyklus 49	8	0,50	0,76	6	0,17	0,41
Zyklus 53	4	0,50	1,00	4	0,25	0,50
Zyklus 57	1	0,00	NA	1	0,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	3,52	2,73	32	3,16	2,73
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz* im Interventionsarm bei 1,95 und im Kontrollarm bei 1,82. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 0,50 und im Kontrollarm bei 0,25.

In der Abbildung 4-18 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerzen BPI-SF – Stärkster Schmerz* grafisch dargestellt.

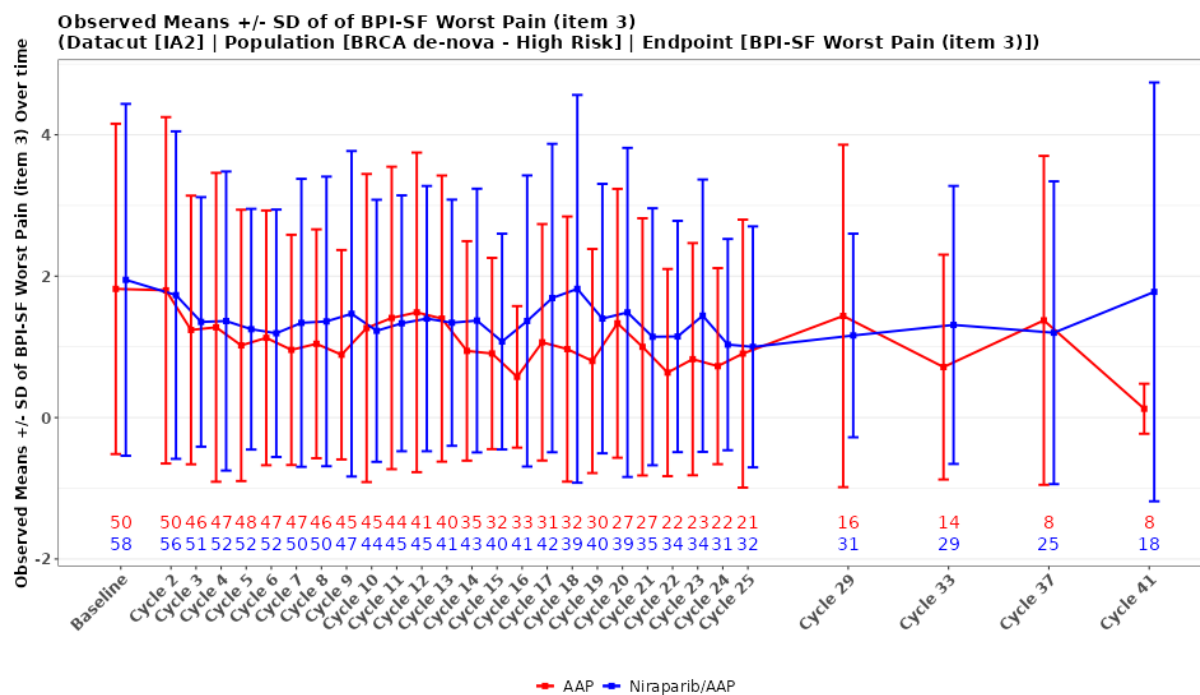


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5								
Analyse- population	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,90 [0,42; 1,93] p=0,7838	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7801	-2,68% [-21,68%; 16,32%] p=0,7820	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8717
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i>: BRest CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (51,7 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (54,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,82 (Monate) im Behandlungsarm und 21,16 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,56; 1,63]; p=0,8717).

Im Anhang 4-G ist eine Auswertung des Endpunktes *BPI-SF* für die *bestätigte Verschlechterung* dargestellt, die sehr deutlich aufgezeigt, dass eine bestätigte Verschlechterung zum Vorteil des Interventionsarms zu erkennen ist (*BPI-SF bestätigte Verschlechterung*: HR=0,27 [0,07; 0,99]; p=0,048; Niraparib/AAP: n=3 (5,2 %) vs. AAP: n=10 (20 %)).

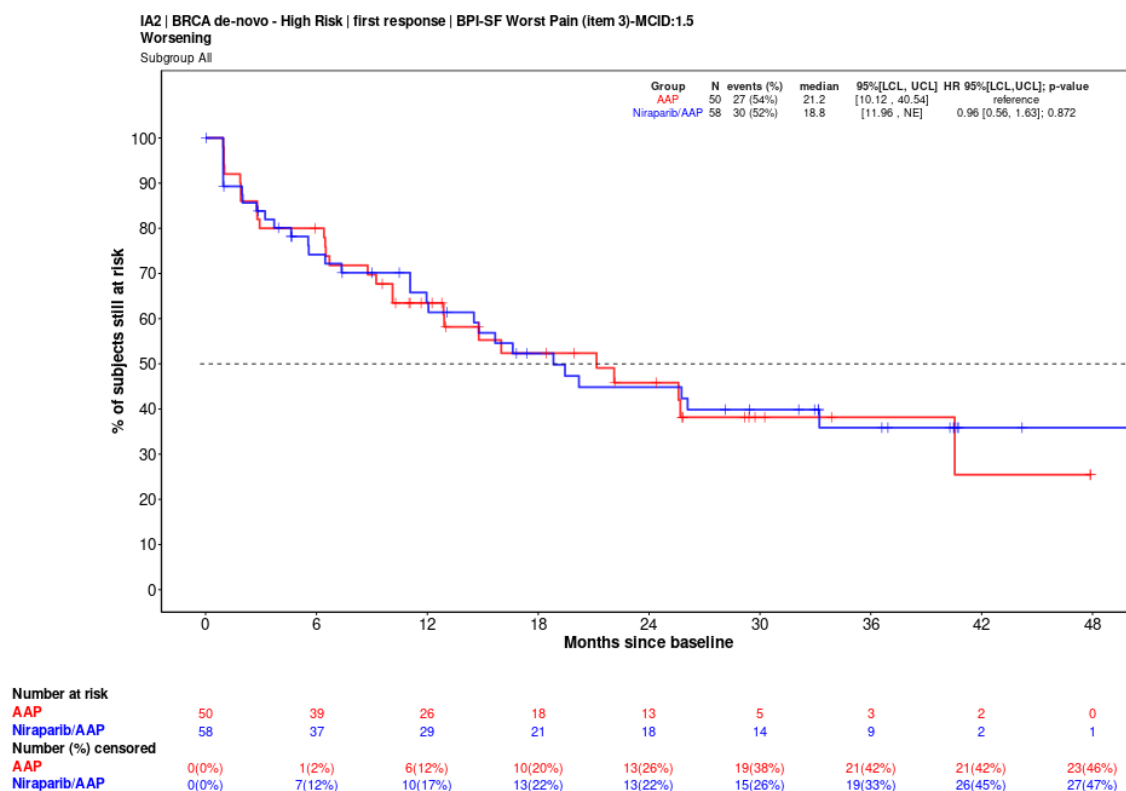


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF – Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.2.6.2 BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) (ergänzend dargestellt)

Tabelle 4-45: Verlaufswerte für *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	1,47	1,97	50	1,48	2,02
Zyklus 2	56	1,36	1,83	50	1,47	2,04
Zyklus 3	51	1,04	1,33	46	0,93	1,58
Zyklus 4	52	1,11	1,53	47	0,90	1,47
Zyklus 5	52	0,99	1,32	48	0,74	1,29
Zyklus 6	52	0,99	1,42	47	0,95	1,51
Zyklus 7	50	1,12	1,60	47	0,81	1,37
Zyklus 8	50	1,10	1,59	46	0,84	1,38
Zyklus 9	47	1,10	1,54	45	0,74	1,27
Zyklus 10	44	1,02	1,53	45	0,97	1,83
Zyklus 11	45	0,98	1,32	44	1,10	1,86
Zyklus 12	45	1,00	1,35	41	1,04	1,67
Zyklus 13	41	0,99	1,29	40	0,98	1,53
Zyklus 14	43	1,04	1,37	35	0,61	0,88
Zyklus 15	40	0,81	1,05	32	0,66	0,87
Zyklus 16	41	1,01	1,41	33	0,46	0,70
Zyklus 17	42	1,13	1,53	31	0,77	1,33
Zyklus 18	39	1,35	1,96	32	0,69	1,33
Zyklus 19	40	1,04	1,59	30	0,54	1,07
Zyklus 20	39	1,13	1,91	27	0,87	1,35
Zyklus 21	35	0,92	1,64	27	0,78	1,42
Zyklus 22	34	0,85	1,23	22	0,49	1,20

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23	34	1,12	1,75	23	0,57	1,06
Zyklus 24	31	0,72	1,04	22	0,58	1,17
Zyklus 25	32	0,80	1,14	21	0,52	1,11
Zyklus 29	31	0,83	1,10	16	0,88	1,57
Zyklus 33	29	1,04	1,57	14	0,59	1,14
Zyklus 37	25	0,95	1,78	8	0,72	1,09
Zyklus 41	18	1,17	2,24	8	0,06	0,18
Zyklus 45	14	0,46	1,01	8	0,16	0,30
Zyklus 49	8	0,41	0,73	6	0,17	0,41
Zyklus 53	4	0,31	0,63	4	0,13	0,25
Zyklus 57	1	0,00	NA	1	0,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	3,05	2,50	32	2,50	2,14
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz* im Interventionsarm bei 1,47 und im Kontrollarm bei 1,48. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 0,31 und im Kontrollarm bei 0,13. In der Tabelle 4-45 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz* grafisch dargestellt.

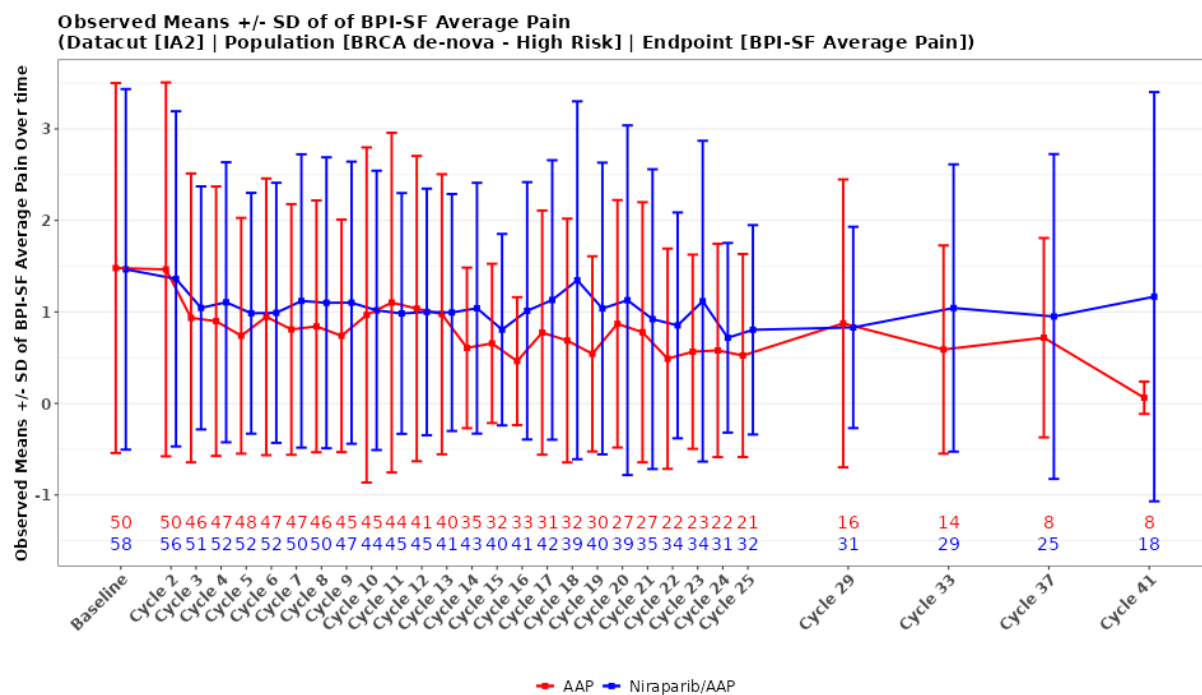


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für *Schmerz gemäß BPI-SF* – *Durchschnittlicher Schmerz* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5								
Analysepopulation	28/58 (48,3%)	19,45 [14,52; NA]	25/50 (50,0%)	21,16 [11,01; NA]	0,87 [0,40; 1,88] p=0,7298	0,93 [0,64; 1,37] p=0,7260	-3,36% [-22,21%; 15,50%] p=0,7271	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8503
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (48,3 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,45 (Monate) im Behandlungsarm und 21,16 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,55; 1,64]; p=0,8503).

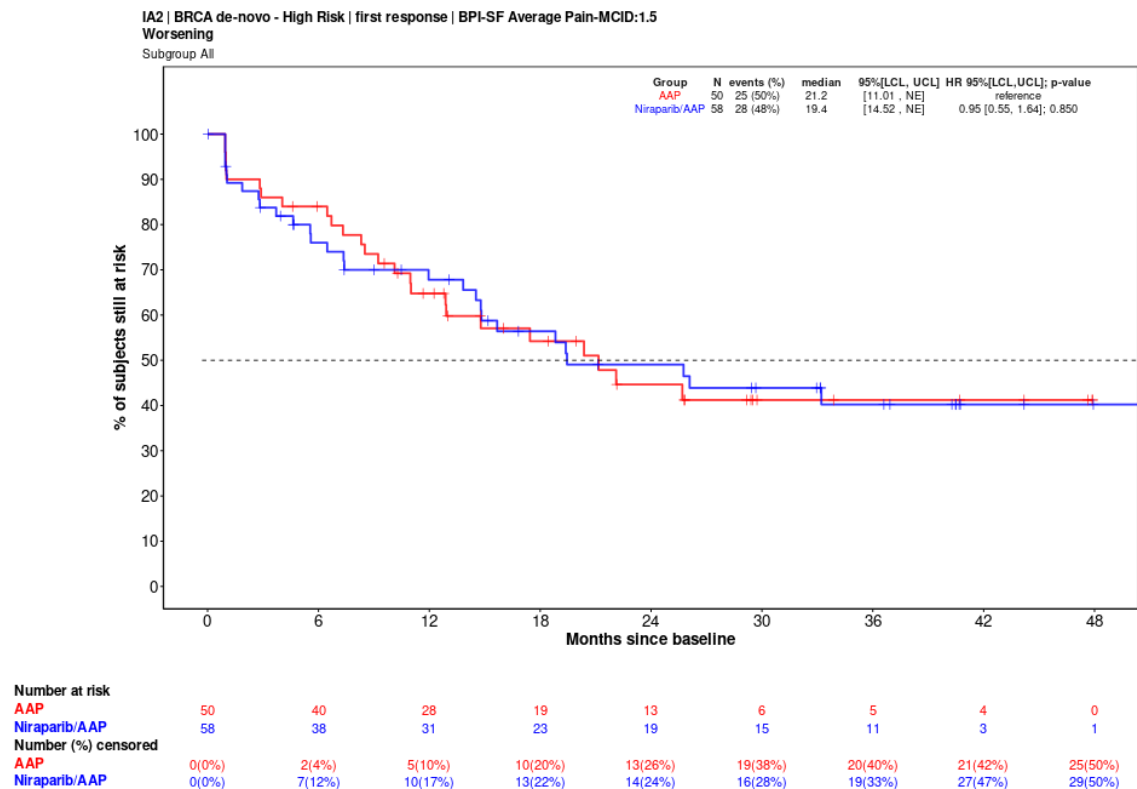


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.2.6.3 BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung)Tabelle 4-47: Verlaufswerte für *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	1,47	2,29	50	1,11	1,79
Zyklus 2	56	1,15	1,86	50	1,18	1,92
Zyklus 3	51	0,82	1,31	46	0,86	1,55
Zyklus 4	52	1,02	1,54	47	0,67	1,26
Zyklus 5	52	0,92	1,27	48	0,57	1,25
Zyklus 6	52	1,01	1,62	47	0,70	1,36
Zyklus 7	50	1,03	1,69	47	0,71	1,45
Zyklus 8	50	0,90	1,42	46	0,57	0,97
Zyklus 9	47	0,82	1,29	45	0,44	0,69
Zyklus 10	44	0,81	1,33	45	0,90	1,78
Zyklus 11	45	0,91	1,27	44	0,81	1,42
Zyklus 12	45	0,94	1,41	41	0,67	1,11
Zyklus 13	41	0,65	0,96	40	0,70	1,03
Zyklus 14	43	0,94	1,42	35	0,44	0,86
Zyklus 15	40	0,54	0,80	32	0,43	0,80
Zyklus 16	41	0,87	1,56	33	0,38	0,76
Zyklus 17	42	0,87	1,31	31	0,65	1,29
Zyklus 18	39	1,06	1,60	32	0,42	0,71
Zyklus 19	40	0,90	1,32	30	0,47	0,96
Zyklus 20	39	1,04	1,83	27	0,58	1,05
Zyklus 21	35	0,83	1,31	27	0,66	1,52
Zyklus 22	34	0,89	1,48	22	0,19	0,52

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23	34	0,79	1,26	23	0,17	0,42
Zyklus 24	31	0,56	0,90	22	0,43	1,05
Zyklus 25	32	0,50	0,85	21	0,22	0,48
Zyklus 29	31	0,74	1,07	16	0,21	0,75
Zyklus 33	29	0,71	1,12	14	0,32	0,52
Zyklus 37	25	0,79	1,68	8	0,07	0,15
Zyklus 41	18	0,99	2,26	7	0,08	0,22
Zyklus 45	14	0,16	0,32	8	0,18	0,36
Zyklus 49	8	0,36	0,68	6	0,17	0,41
Zyklus 53	4	0,29	0,57	4	0,29	0,57
Zyklus 57	1	0,00	NA	1	0,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	2,74	2,58	32	2,25	2,11
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung* im Interventionsarm bei 1,47 und im Kontrollarm bei 1,11. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 0,29 und im Kontrollarm bei 0,29.

In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerz gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung* grafisch dargestellt.

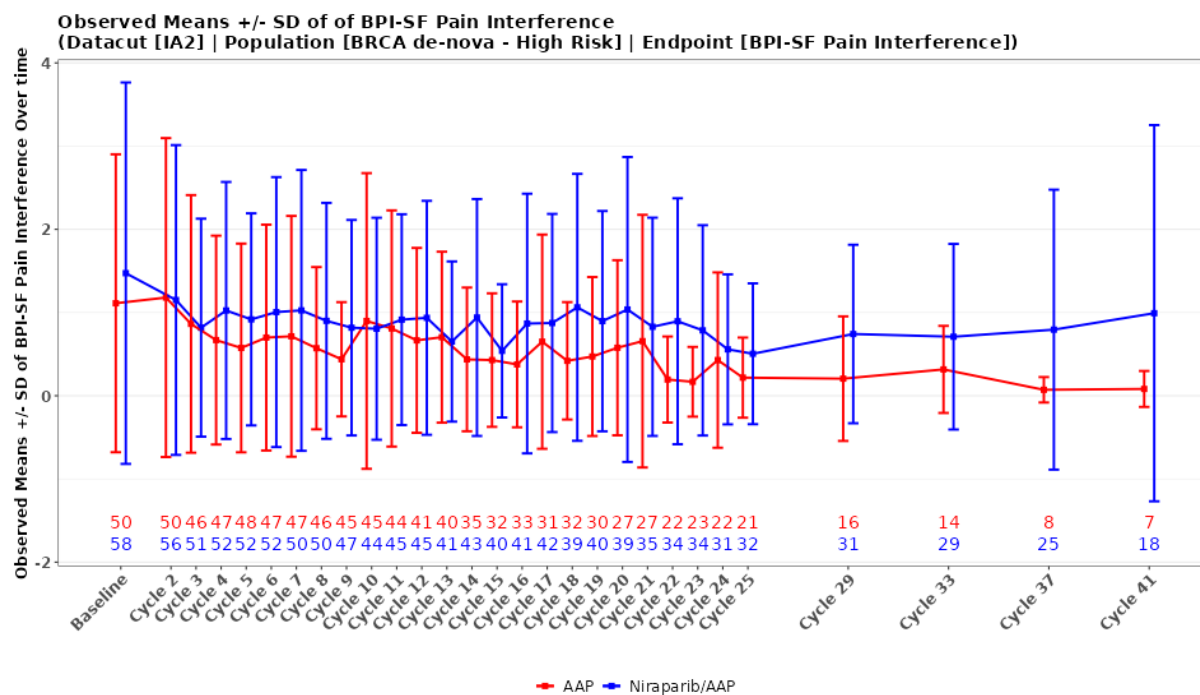


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥Schwellenwert 1,5								
Analysepopulation	24/58 (41,4%)	33,22 [15,67; NA]	26/50 (52,0%)	22,01 [10,12; NA]	0,63 [0,29; 1,36] p=0,2392	0,78 [0,52; 1,17] p=0,2328	-11,48% [-30,29%; 7,33%] p=0,2317	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5057
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (41,4 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (52,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 33,22 (Monate) im Behandlungsarm und 22,01 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,47; 1,45]; p=0,5057).

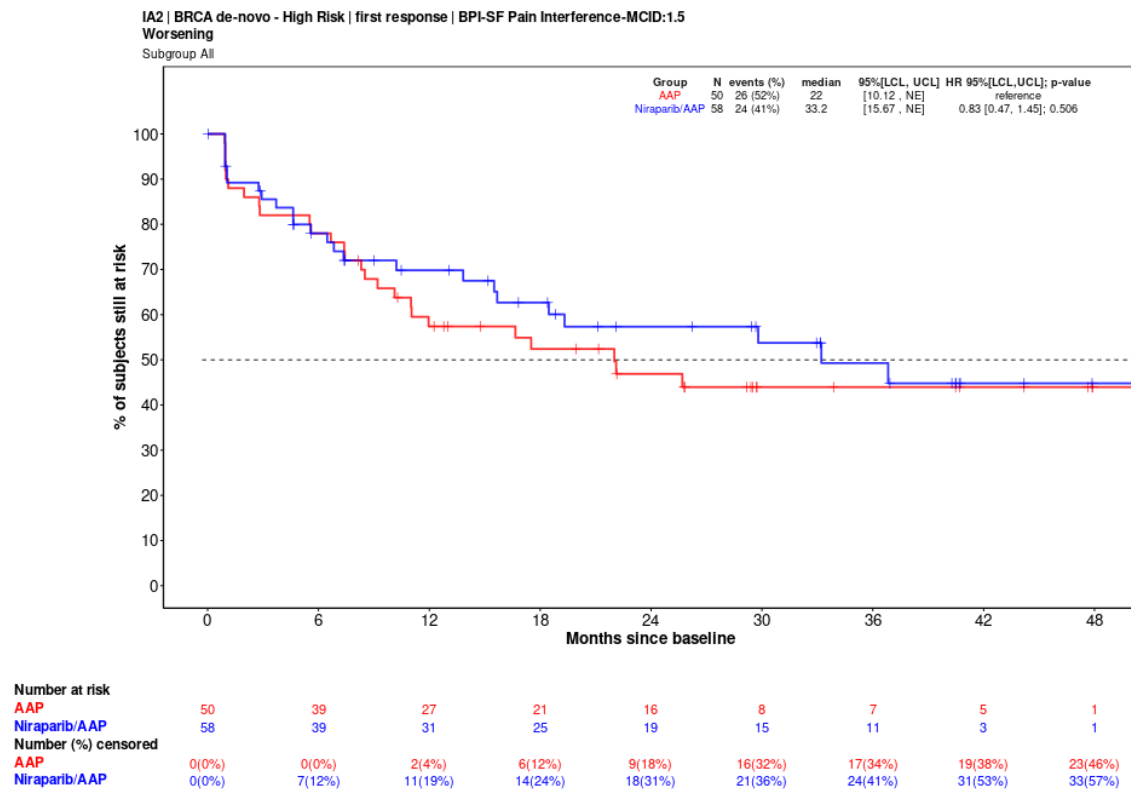


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.7 EQ-5D VAS

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Der EQ-5D ist ein präspezifizierter patientenberichteter Endpunkt und generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus 5 Dimensionen mit je 3 oder 5 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine visuelle Analogskala (VAS) dar, auf der der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS dargestellt und mit EQ-5D VAS abgekürzt. Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert. <u>Auswertungen:</u> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung Aufgrund von Unterschieden in den Beobachtungszeiten wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt. Es wurde Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15 % der Skalenspannweite analysiert: • EQ-5D VAS: $\geq$Schwellenwert 15 Punkte Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. In der Analyse für die erste Verschlechterung werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet.

Studie	Operationalisierung
	<u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie AMPLITUDE das Screening definiert. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in • in der Screening-Phase: (bis zu 35 Tage vor Randomisierung), • in der Behandlungsphase: ab Zyklus 1 bis Zyklus 24 jeweils zu Tag 1 (± 3 Tage) und ab Zyklus 25 alle 4 Zyklen (± 14 Tage) bis zum Abbruch der Studienmedikation • zum Behandlungsende (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer Anti-Krebstherapie) • in der Follow-up Phase: alle 4 Monate (± 4 Wochen) bis 1 Jahr nach Behandlungsende. <u>Population:</u> Für die Analyse wird die Analysepopulation herangezogen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, VAS: Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala) bzw.: beziehungsweise, EQ-5D-3L: EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels, EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels, PRO: Patient-Reported-Outcome	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE						
EQ-5D VAS	niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zur Basisuntersuchung erfolgte die Erhebung des Endpunktes bei 100 % der für die Auswertung eingeschlossenen Patienten (vergleiche Tabelle 4-51).

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *EQ-5D VAS* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EQ-5D VAS* in Tabelle 4-52 dargestellt. Fehlende Erfassungen werden berechnet als die erwartete Anzahl von Bewertungen für einen Visite minus die tatsächliche Anzahl der für diesen Besuch erhaltenen Erfassungen.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT- Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)
Zyklus 2	57	56 (98,25%)	50	50 (100,00%)	57	56 (98,25%)	50	50 (100,00%)
Zyklus 3	56	51 (91,07%)	49	45 (91,84%)	57	51 (89,47%)	50	45 (90,00%)
Zyklus 4	56	51 (91,07%)	49	47 (95,92%)	57	51 (89,47%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 5	56	51 (91,07%)	48	48 (100,00%)	57	51 (89,47%)	50	48 (96,00%)
Zyklus 6	53	52 (98,11%)	47	47 (100,00%)	57	52 (91,23%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 7	52	50 (96,15%)	47	47 (100,00%)	56	50 (89,29%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 8	50	50 (100,00%)	46	46 (100,00%)	56	50 (89,29%)	48	46 (95,83%)
Zyklus 9	49	47 (95,92%)	46	45 (97,83%)	55	47 (85,4%)	48	45 (93,75%)
Zyklus 10	48	44 (91,67%)	45	45 (100,00%)	55	44 (80,00%)	46	45 (97,83%)
Zyklus 11	46	44 (95,65%)	44	43 (97,73%)	54	44 (81,48%)	46	43 (93,48%)
Zyklus 12	46	44 (95,65%)	42	41 (97,62%)	52	44 (84,62%)	46	41 (89,13%)
Zyklus 13	45	41 (91,11%)	40	39 (97,50%)	52	41 (78,85%)	45	39 (86,67%)
Zyklus 14	44	43 (97,73 %)	36	35 (97,22%)	52	43 (82,69%)	45	35 (77,78%)
Zyklus 15	43	39 (90,70%)	33	32 (96,97 %)	52	39 (75,00 %)	45	32 (71,11 %)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT- Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 16	43	41 (95,35%)	33	33 (100,00%)	52	41 (78,85%)	45	33 (73,33%)
Zyklus 17	42	42 (100,00%)	32	31 (96,88%)	51	42 (82,35%)	45	31 (68,89%)
Zyklus 18	41	39 (95,12%)	32	32 (100,00%)	49	39 (79,59%)	45	32 (71,11%)
Zyklus 19	41	39 (95,12%)	30	30 (100,00%)	49	39 (79,59%)	45	30 (66,67%)
Zyklus 20	39	39 (100,00%)	29	27 (93,10%)	49	39 (79,59%)	43	27 (62,79%)
Zyklus 21	38	35 (92,11%)	27	27 (100,00%)	47	35 (74,47%)	42	27 (64,29%)
Zyklus 22	35	34 (97,14%)	25	22 (88,00%)	47	34 (72,34%)	41	22 (53,66%)
Zyklus 23	35	34 (97,14%)	24	23 (95,83%)	47	34 (72,34%)	40	23 (57,50%)
Zyklus 24	34	31 (91,18%)	22	22 (100,00%)	47	31 (65,96%)	39	22 (56,41%)
Zyklus 25	33	32 (96,97 %)	22	21 (95,45 %)	45	32 (71,11%)	38	21 (55,26%)
Zyklus 29	32	31 (96,88%)	16	16 (100,00%)	40	31 (77,50 %)	32	16 (50,00 %)
Zyklus 33	30	29 (96,67%)	15	13 (86,67%)	37	29 (78,38%)	28	13 (46,43%)
Zyklus 37	28	25 (89,29%)	8	8 (100,00%)	36	25 (69,44%)	24	8 (33,33%)
Zyklus 41	19	18 (94,74%)	8	8 (100,00%)	35	18 (51,43%)	24	8 (33,33%)
Zyklus 45	15	14 (93,33%)	8	8 (100,00%)	35	14 (40,00%)	22	8 (36,36%)
Zyklus 49	9	8 (88,89%)	7	6 (85,71%)	35	8 (22,86%)	22	6 (27,27%)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT- Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 53	4	4 (100,00%)	4	4 (100,00%)	35	4 (11,43%)	22	4 (18,18%)
Zyklus 57	1	1 (100,00%)	1	1 (100,00%)	35	1 (2,86%)	22	1 (4,55%)
Zyklus 61	0	0 (0,00%)	0	0 (0,00%)	35	0 (0,00%)	22	0 (0,00%)
Ende der Behand- lung	29	18 (62,07%)	40	31 (77,50%)	58	18 (31,03%)	50	31 (62,00%)
4 Monate Follow-up	16	11 (68,75%)	26	14 (53,85%)	51	11 (21,57%)	43	14 (32,56%)
8 Monate Follow-up	10	7 (70,00%)	17	9 (52,94%)	43	7 (16,28%)	34	9 (26,47%)
12 Monate Follow-up	6	4 (66,67%)	14	8 (57,14%)	39	4 (10,26%)	31	8 (25,81%)
a: Rücklaufquote Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch). Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen								
b: Rücklaufquote ITT-Population: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen.								
c: Der Patient hat mindestens eine Subskala des Erhebungsinstrumentes ausgefüllt. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ITT: Intention To Treat, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung								
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer abgezogen wird. Die Rücklaufquoten für die Analysepopulation unter Behandlung für den Endpunkt *EQ-5D VAS* liegen zu Zyklus 1 im Niraparib/AAP bei 100,0 % und im AAP-Arm bei 100,0 %. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 60 %, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Baseline- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 96,6 % (n=56) (Niraparib/AAP) vs. 100,0 % (n=50) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EQ-5D VAS* (Niraparib/AAP: 33,0 Monate vs. AAP: 25,7 Monate).

Tabelle 4-52: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	77,53	16,75	50	74,34	17,83
Zyklus 2	56	78,12	19,11	50	74,96	16,10
Zyklus 3	51	81,53	12,99	46	77,04	14,20
Zyklus 4	51	78,39	15,82	47	78,64	13,45
Zyklus 5	52	80,15	13,31	48	79,08	13,09
Zyklus 6	52	80,46	13,77	47	80,62	12,23
Zyklus 7	50	81,00	13,67	47	81,45	12,82
Zyklus 8	50	80,40	19,38	46	80,80	13,03
Zyklus 9	47	83,36	12,13	45	81,07	12,29
Zyklus 10	44	83,00	14,49	45	79,42	17,30
Zyklus 11	44	83,52	14,02	44	78,25	16,29
Zyklus 12	44	84,95	12,59	41	80,85	12,61
Zyklus 13	41	83,93	11,87	40	80,92	11,51
Zyklus 14	43	83,42	13,58	35	81,60	12,90
Zyklus 15	40	85,70	10,83	32	81,09	13,42
Zyklus 16	41	85,02	11,80	33	83,21	10,85
Zyklus 17	42	82,07	15,18	31	79,45	18,11
Zyklus 18	39	84,08	14,97	32	82,72	12,12
Zyklus 19	39	83,85	14,96	30	83,37	11,42

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 20	39	83,64	12,85	27	82,93	11,60
Zyklus 21	35	85,37	11,97	27	81,48	15,09
Zyklus 22	34	83,71	13,53	22	84,73	12,94
Zyklus 23	34	84,06	14,11	23	82,22	13,84
Zyklus 24	31	83,45	15,09	22	81,82	16,16
Zyklus 25	32	86,09	12,71	21	85,67	12,13
Zyklus 29	31	82,94	14,78	16	83,69	13,78
Zyklus 33	29	86,45	10,88	13	86,08	9,67
Zyklus 37	25	83,12	14,65	8	85,62	6,91
Zyklus 41	18	82,28	18,06	8	83,88	10,76
Zyklus 45	14	86,07	9,48	8	83,38	9,13
Zyklus 49	8	80,12	14,26	6	80,00	11,85
Zyklus 53	4	87,25	4,99	4	81,00	9,87
Zyklus 57	1	85,00	NA	1	80,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	20	68,60	24,70	32	69,81	20,91
4 Monate Follow-up	13	65,54	24,94	16	69,19	18,90
8 Monate Follow-up	9	74,33	18,76	11	73,18	17,57
12 Monate Follow-up	5	78,60	14,57	9	65,89	30,92
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimension Visual Analog Scale, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EQ-5D VAS* im Interventionsarm bei 77,53 und im Kontrollarm bei 74,34. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 87,25 und im Kontrollarm bei 81,00.

In der Abbildung 4-24 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* grafisch dargestellt.

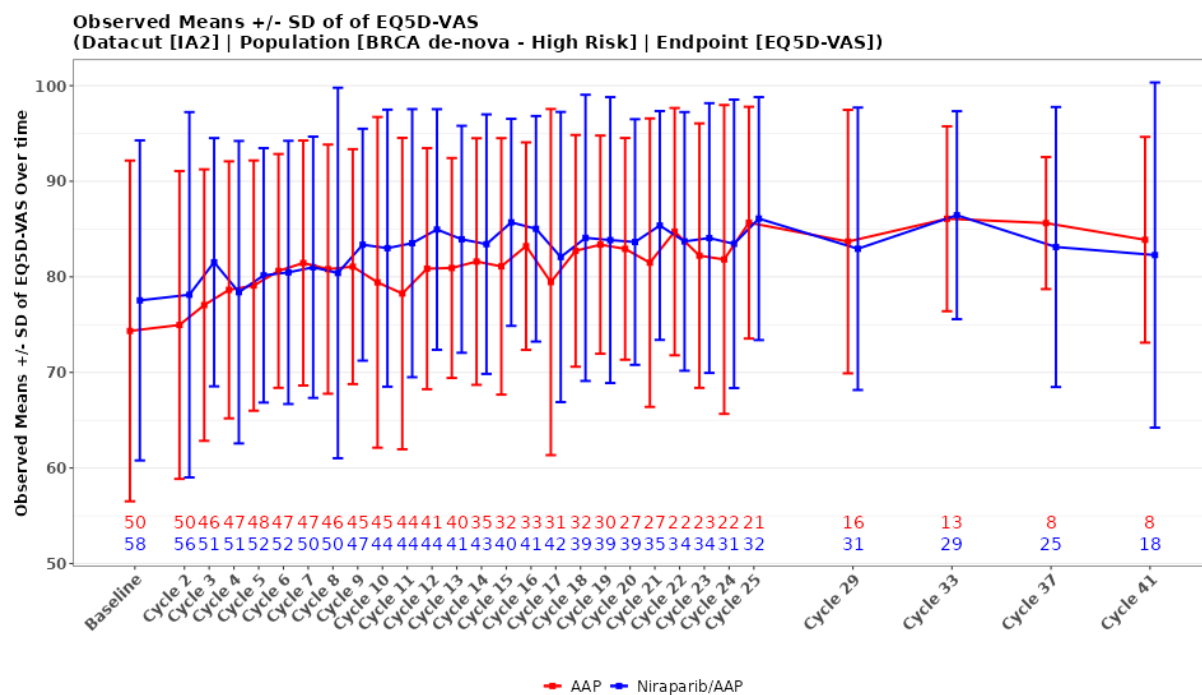


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie AMPLITUDE	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15								
Analyse- population	31/58 (53,4%)	16,62 [6,47; 37,78]	25/50 (50,0%)	24,38 [14,88; NA]	1,04 [0,48; 2,26] p=0,9180	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9177	0,99% [-17,7%; 19,74%] p=0,9176	1,26 [0,73; 2,16] p=0,4006
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCAl/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: <i>BRCAl/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimension Visual Analog Scale, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (53,4 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,62 (Monate) im Behandlungsarm und 24,4 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,73; 2,16]; p=0,4006).

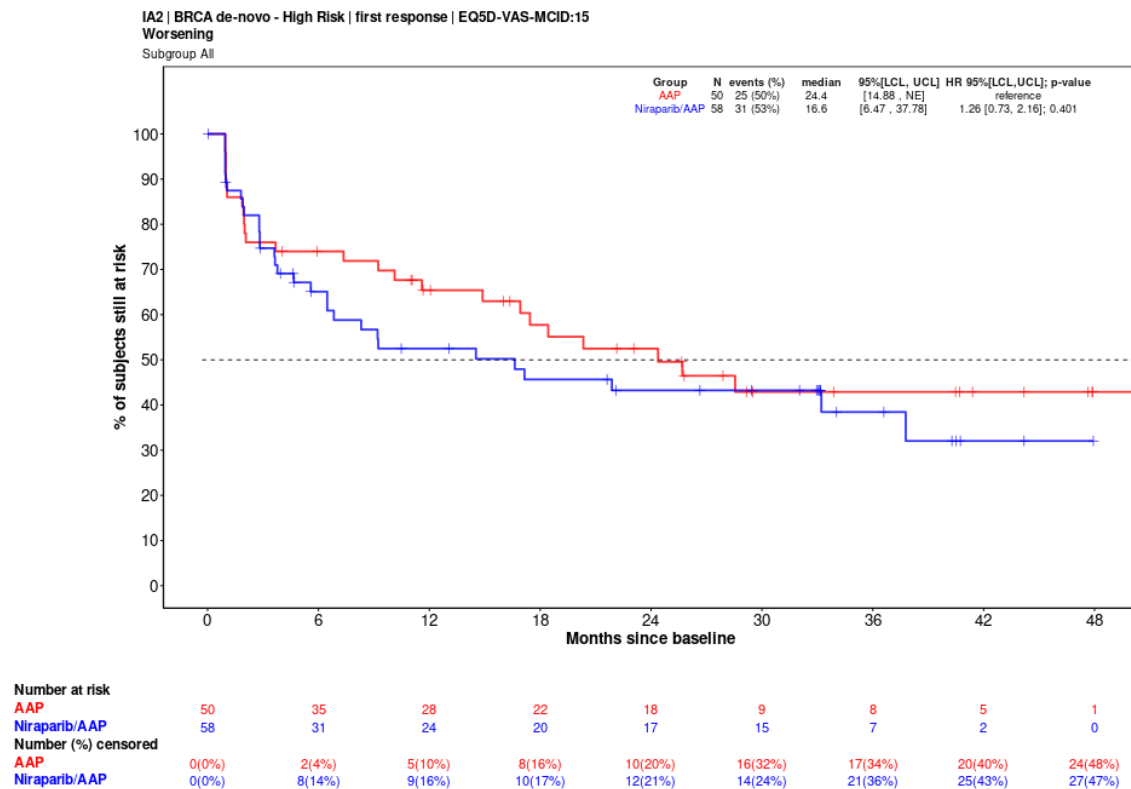


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 FACT-P

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von *FACT-P*

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Der <i>FACT-P</i> ist ein präspezifizierter patientenberichteter Endpunkt und krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom. Hierbei wurde Version 4 des Fragebogens genutzt. Der <i>FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen, die in der Studie AMPLITUDE erhoben werden: • 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) ○ PWB ○ SWB ○ FWB ○ EWB • eine Prostatakarzinom-spezifische Einzelskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) Zusätzlich enthält der <i>FACT-P</i> folgende weiteren Skalen: ○ TOI bestehend aus dem PWB, FWB und PCS, ○ die Schmerzskala PRS, bestehend aus drei Schmerzfragen des PCS und einer Schmerzfrag aus dem PWB ○ der FAPSI-8, bestehend aus Items zu Schmerzen (3 Items), Fatigue, Gewichtsverlust, Schwierigkeiten beim Wasserlassen (2 Items) und bezüglich Sorgen, dass der Zustand sich verschlimmert. Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert. <u>Auswertungen:</u> Im vorliegenden Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers erfolgt die Darstellung des <i>FACT</i> für die Endpunkte: • <i>FACT-P</i> • Subskalen PWB, SWB, FWB und EWB • <i>FACT-G</i> • <i>PCS</i> Alle weiteren Skalen des <i>FACT</i> (TOI, PRS, FAPSI-8) sind in Modul 5 enthalten (3). Die Auswertung erfolgt für die Endpunkte für: • <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> Aufgrund von Unterschieden in den Beobachtungszeiten wird die <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Es wurde Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15 % der Skalenspannweite analysiert: • <i>FACT-G Gesamtscore: $\geq$Schwellenwert 16,2 Punkte</i> ○ <i>PWB: $\geq$Schwellenwert 4,2 Punkte</i> ○ <i>SWB: $\geq$Schwellenwert 4,2 Punkte</i> ○ <i>FWB: $\geq$Schwellenwert 4,2 Punkte</i> ○ <i>EWB: $\geq$Schwellenwert 3,6 Punkte</i> • <i>FACT-P Gesamtscore (FACT-G und PCS): $\geq$Schwellenwert 23,4 Punkte</i> • <i>PCS: $\geq$Schwellenwert 7,2 Punkte</i> <u>Zusätzlich in Modul 5:</u> • <i>TOI: $\geq$Schwellenwert 15,6 Punkte</i> • <i>PRS: $\geq$Schwellenwert 2,4 Punkte</i> • <i>FAPSI-8: $\geq$Schwellenwert 4,8 Punkte</i> Für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. In der Analyse für die <i>erste Verschlechterung</i> werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung der <i>FACT-P</i> erfolgte in • in der Screening-Phase: (bis zu 35 Tage vor Randomisierung), • in der Behandlungsphase: ab Zyklus 1 bis Zyklus 24 jeweils zu Tag 1 (± 3 Tage) und ab Zyklus 25 alle 4 Zyklen (± 14 Tage) bis zum Abbruch der Studienmedikation • zum Behandlungsende (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer Anti-Krebstherapie) <u>Population:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: <i>BRC</i> 1/2: Breast CAncer Gene 1/2, bzw.: beziehungsweise; <i>EWB</i> : Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden); <i>FACT-G</i> : Functional Assessment of Cancer Therapy-General; <i>FACT-P</i> : Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; <i>FAPSI-8</i> : Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version; <i>FWB</i> : Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden); <i>HR</i> : Hazard Ratio; inkl.: inklusive; <i>KI</i> : Konfidenzintervall; <i>mHSPC</i> : metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), <i>OR</i> : Odds Ratio; <i>PCS</i> : Prostate Cancer Subscale; <i>PRS</i> : Pain Related Subscale; <i>PWB</i> : Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden); <i>RD</i> : Risikodifferenz; <i>RR</i> : Relatives Risiko; <i>SWB</i> : Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden); <i>TOI</i> : Trial-Outcome-Index	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *FACT-P* in der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLITUDE						
FACT-P	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: <i>FACT-P</i> : Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, <i>ITT</i> : Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-55 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zur Basisuntersuchung erfolgte die Erhebung des Endpunktes bei über 90 % der für die Auswertung eingeschlossenen Patienten (vergleiche Tabelle 4-57).

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *FACT-P* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

4.3.1.3.1.3.1.1 Gesamtscore FACT-P

Stellen Sie die Ergebnisse für den Gesamtscore FACT-P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nachfolgenden wird nur der Populationscore *FACT-P* dargestellt. Der Populationscore *FACT-G* sowie die Subskalen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2 dargestellt und die PCS in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.3.

Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *FACT-P* in Tabelle 4-56 dargestellt. Fehlende Erfassungen werden berechnet als die erwartete Anzahl von Bewertungen für einen Besuch minus die tatsächliche Anzahl der für diesen Besuch erhaltenen Erfassungen.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *FACT-P* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)	58	58 (100,00%)	50	50 (100,00%)
Zyklus 2	57	56 (98,25%)	50	49 (98,00%)	57	56 (98,25%)	50	49 (98,00%)
Zyklus 3	56	50 (89,29%)	49	46 (93,88%)	57	50 (87,72%)	50	46 (92,00%)
Zyklus 4	56	50 (89,29%)	49	47 (95,92%)	57	50 (87,72%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 5	56	51 (91,07%)	48	48 (100,00%)	57	51 (89,47%)	50	48 (96,00%)
Zyklus 6	53	52 (98,11%)	47	46 (97,87%)	57	52 (91,23%)	50	46 (92,00%)
Zyklus 7	52	50 (96,15%)	47	47 (100,00%)	56	50 (89,29%)	50	47 (94,00%)
Zyklus 8	50	50 (100,00%)	46	46 (100,00%)	56	50 (89,29%)	48	46 (95,83%)
Zyklus 9	49	47 (95,92%)	46	45 (97,83%)	55	47 (85,45%)	48	45 (93,75%)
Zyklus 10	48	43 (89,58%)	45	45 (100,00%)	55	43 (78,18%)	46	45 (97,83%)
Zyklus 11	46	45 (97,83%)	44	43 (97,73%)	54	45 (83,33%)	46	43 (93,48%)
Zyklus 12	46	45 (97,83%)	42	41 (97,62%)	52	45 (86,54%)	46	41 (89,13%)
Zyklus 13	45	41 (91,11%)	40	39 (97,50%)	52	41 (78,85%)	45	39 (86,67%)
Zyklus 14	44	43 (97,73%)	36	35 (97,22%)	52	43 (82,69%)	45	35 (77,78%)
Zyklus 15	43	39 (90,70%)	33	32 (96,97%)	52	39 (75,00%)	45	32 (71,11%)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 16	43	41 (95,35%)	33	33 (100,00%)	52	41 (78,85%)	45	33 (73,33%)
Zyklus 17	42	42 (100,00%)	32	31 (96,88%)	51	42 (82,35%)	45	31 (68,89%)
Zyklus 18	41	39 (95,12%)	32	32 (100,00%)	49	39 (79,59%)	45	32 (71,11%)
Zyklus 19	41	39 (95,12%)	30	30 (100,00%)	49	39 (79,59%)	45	30 (66,67%)
Zyklus 20	39	39 (100,00%)	29	27 (93,10%)	49	39 (79,59%)	43	27 (62,79%)
Zyklus 21	38	35 (92,11%)	27	27 (100,00%)	47	35 (74,47%)	42	27 (64,29%)
Zyklus 22	35	34 (97,14%)	25	22 (88,00%)	47	34 (72,34%)	41	22 (53,66%)
Zyklus 23	35	34 (97,14%)	24	22 (91,67%)	47	34 (72,34%)	40	22 (55,00%)
Zyklus 24	34	31 (91,18%)	22	22 (100,00%)	47	31 (65,96%)	39	22 (56,41%)
Zyklus 25	33	32 (96,97%)	22	20 (90,91%)	45	32 (71,11%)	38	20 (52,63%)
Zyklus 29	32	31 (96,88%)	16	16 (100,00%)	40	31 (77,50%)	32	16 (50,00%)
Zyklus 33	30	29 (96,67%)	15	14 (93,33%)	37	29 (78,38%)	28	14 (50,00%)
Zyklus 37	28	25 (89,29%)	8	8 (100,00%)	36	25 (69,44%)	24	8 (33,33%)
Zyklus 41	19	18 (94,74%)	8	7 (87,50%)	35	18 (51,43%)	24	7 (29,17%)
Zyklus 45	15	14 (93,33%)	8	8 (100,00%)	35	14 (40,00%)	22	8 (36,36%)
Zyklus 49	9	8 (88,89%)	7	6 (85,71%)	35	8 (22,86%)	22	6 (27,27%)

AMPLITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N) ^c			
	58		50		58		50	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 53	4	4 (100,00%)	4	4 (100,00%)	35	4 (11,43%)	22	4 (18,18%)
Zyklus 57	1	1 (100,00%)	1	1 (100,00%)	35	1 (2,86%)	22	1 (4,55%)
Zyklus 61	0	0 (0,00 %)	0	0 (0,00 %)	35	0 (0,00 %)	22	0 (0,00 %)
Ende der Behand- lung	29	19 (65,52%)	40	32 (80,00%)	58	19 (32,76%)	50	32 (64,00%)
4 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-
8 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-
12 Monate Follow-up	-	-	-	-	-	-	-	-
a: Rücklaufquote Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch). Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. b: Rücklaufquote ITT-Population: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. c: Der Patient hat mindestens eine Subskala des Erhebungsinstrumentes ausgefüllt. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ITT: Intention To Treat, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer abgezogen wird. Die Rücklaufquoten für die Analysepopulation unter Behandlung für den Endpunkt *FACT-P* liegen zu Zyklus 1 im Niraparib/AAP bei 100,0 % und im AAP-Arm bei 100,0 %. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 60 %, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Baseline- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 96,6 % (n=56) (Niraparib/AAP) vs. 100,0 % (n=50) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *FACT-P* (Niraparib/AAP: 29,5 Monate vs. AAP: 20,4 Monate).

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für Gesamtscore *FACT-P* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	117,88	21,94	50	115,04	20,43
Zyklus 2	56	117,67	19,05	50	114,57	22,83
Zyklus 3	51	116,40	20,55	46	116,10	20,47
Zyklus 4	52	118,10	19,49	47	119,58	19,71
Zyklus 5	52	119,13	19,15	48	118,91	18,60
Zyklus 6	52	120,13	17,25	47	118,68	18,75
Zyklus 7	50	120,64	18,29	47	119,36	19,90
Zyklus 8	50	120,39	16,66	46	118,87	19,27
Zyklus 9	47	122,60	16,32	45	120,21	18,43
Zyklus 10	44	120,12	21,89	45	118,44	20,47
Zyklus 11	45	121,87	18,17	44	119,59	20,84
Zyklus 12	45	121,31	18,89	41	121,68	18,91
Zyklus 13	41	124,48	18,17	40	118,93	20,60
Zyklus 14	43	121,84	20,75	35	121,72	20,18
Zyklus 15	40	123,69	17,40	32	125,22	16,55
Zyklus 16	41	123,96	19,42	33	126,72	17,95
Zyklus 17	42	120,12	19,50	31	123,97	17,72
Zyklus 18	39	121,58	20,89	32	124,05	18,63
Zyklus 19	39	120,15	21,91	30	125,28	18,02

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 20	39	117,24	24,48	27	123,56	22,39
Zyklus 21	35	120,53	23,91	27	122,94	20,12
Zyklus 22	34	120,73	22,14	22	131,11	14,35
Zyklus 23	34	122,53	19,28	23	128,63	19,15
Zyklus 24	31	122,97	19,92	22	126,84	22,16
Zyklus 25	32	123,29	20,22	21	130,63	12,33
Zyklus 29	31	120,15	17,73	16	128,65	18,10
Zyklus 33	29	123,33	20,59	14	130,02	17,19
Zyklus 37	25	123,35	18,85	8	134,67	13,65
Zyklus 41	18	128,32	22,03	8	124,36	21,71
Zyklus 45	14	120,73	17,12	8	130,58	18,18
Zyklus 49	8	121,79	18,65	6	135,33	15,03
Zyklus 53	4	134,50	13,48	4	127,04	18,17
Zyklus 57	1	144,00	NA	1	130,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	102,06	26,06	32	105,04	24,37
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P* im Interventionsarm bei 117,88 und im Kontrollarm bei 115,04. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 134,50 und im Kontrollarm bei 127,04.

In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P* grafisch dargestellt.

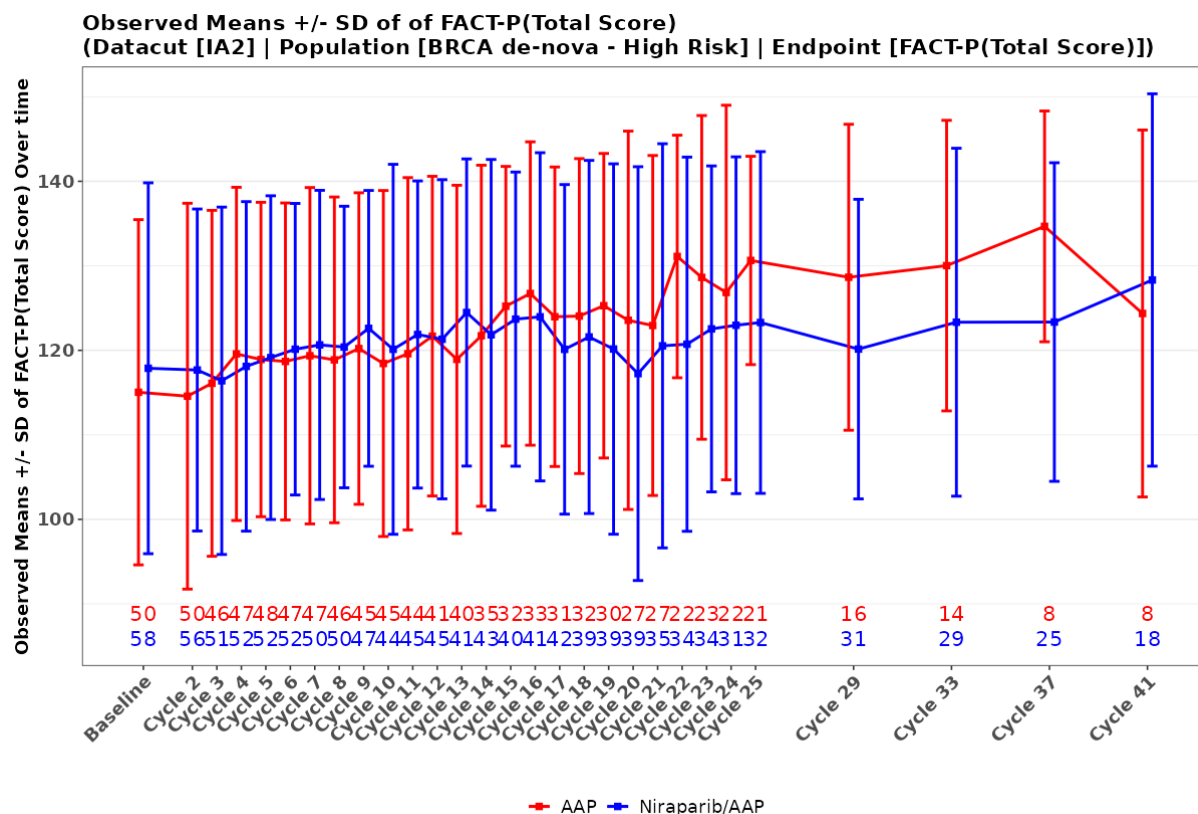


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für *Gesamtscore FACT-P* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 23,4								
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,50 [0,22; 1,10] p=0,0841	0,66 [0,41; 1,06] p=0,0828	-16,50% [-34,80%; 1,80%] p=0,0772	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1798

a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.

Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, *BRCA1/2*: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, , HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 22,11 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1798).

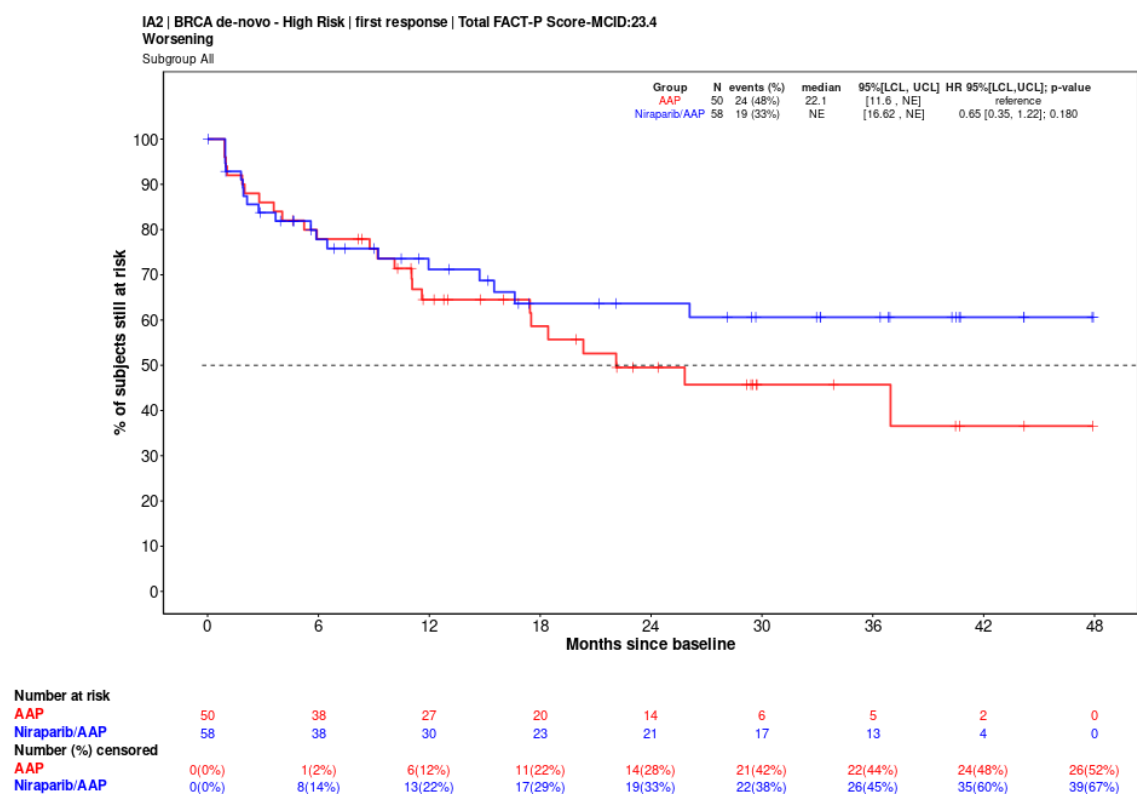


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.2 Gesamtscore FACT-G und Subskalen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtscore FACT-G und Subskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Rücklaufquote der Populationscore FACT-G sowie dessen 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens dargestellt:

- PWB
- SWB
- FWB
- EWB

Nachfolgend werden in Tabelle 4-59 Verlaufswerte für den Gesamtscore FACT-G sowie dessen 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens dargestellt.

Gesamtscore FACT-G

Tabelle 4-59: Verlaufswerte für Gesamtscore FACT-G aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	83,57	15,18	50	80,56	15,92
Zyklus 2	56	82,90	15,23	50	80,51	15,79
Zyklus 3	51	81,92	15,24	46	81,27	14,86
Zyklus 4	52	83,40	13,98	47	84,20	14,92
Zyklus 5	52	83,96	14,16	48	83,75	14,37
Zyklus 6	52	84,40	13,81	47	82,79	15,58
Zyklus 7	50	85,04	14,48	47	83,32	15,56
Zyklus 8	50	84,89	13,41	46	82,33	14,82
Zyklus 9	47	87,05	12,41	45	84,03	14,20
Zyklus 10	44	85,39	15,37	45	82,53	15,99
Zyklus 11	45	86,10	13,94	44	83,39	16,04
Zyklus 12	45	85,51	14,55	41	85,46	14,53
Zyklus 13	41	87,62	13,98	40	82,08	16,59
Zyklus 14	43	85,74	15,85	35	84,81	15,95

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15	40	86,64	13,58	32	87,62	12,44
Zyklus 16	41	87,21	14,90	33	89,45	12,23
Zyklus 17	42	84,54	14,62	31	87,01	13,27
Zyklus 18	39	85,81	15,63	32	86,71	13,84
Zyklus 19	39	84,59	16,00	30	87,68	13,48
Zyklus 20	39	82,29	17,60	27	86,41	16,15
Zyklus 21	35	84,68	18,08	27	85,23	15,17
Zyklus 22	34	84,20	17,54	22	91,97	11,14
Zyklus 23	34	85,86	14,88	23	89,63	14,94
Zyklus 24	31	85,77	15,18	22	88,34	17,01
Zyklus 25	32	86,04	15,95	21	91,59	9,50
Zyklus 29	31	83,85	13,36	16	89,71	15,08
Zyklus 33	29	85,74	15,80	14	91,17	13,30
Zyklus 37	25	85,87	14,35	8	94,42	11,71
Zyklus 41	18	90,49	15,69	8	85,56	19,12
Zyklus 45	14	83,94	14,71	8	91,96	13,43
Zyklus 49	8	85,54	16,18	6	94,33	10,98
Zyklus 53	4	94,25	10,14	4	88,29	12,39
Zyklus 57	1	102,00	NA	1	87,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	73,06	19,70	32	73,66	18,43
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G* im Interventionsarm bei 83,57 und im Kontrollarm bei 80,56. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 94,25 und im Kontrollarm bei 88,29.

In der Abbildung 4-28 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G* grafisch dargestellt.

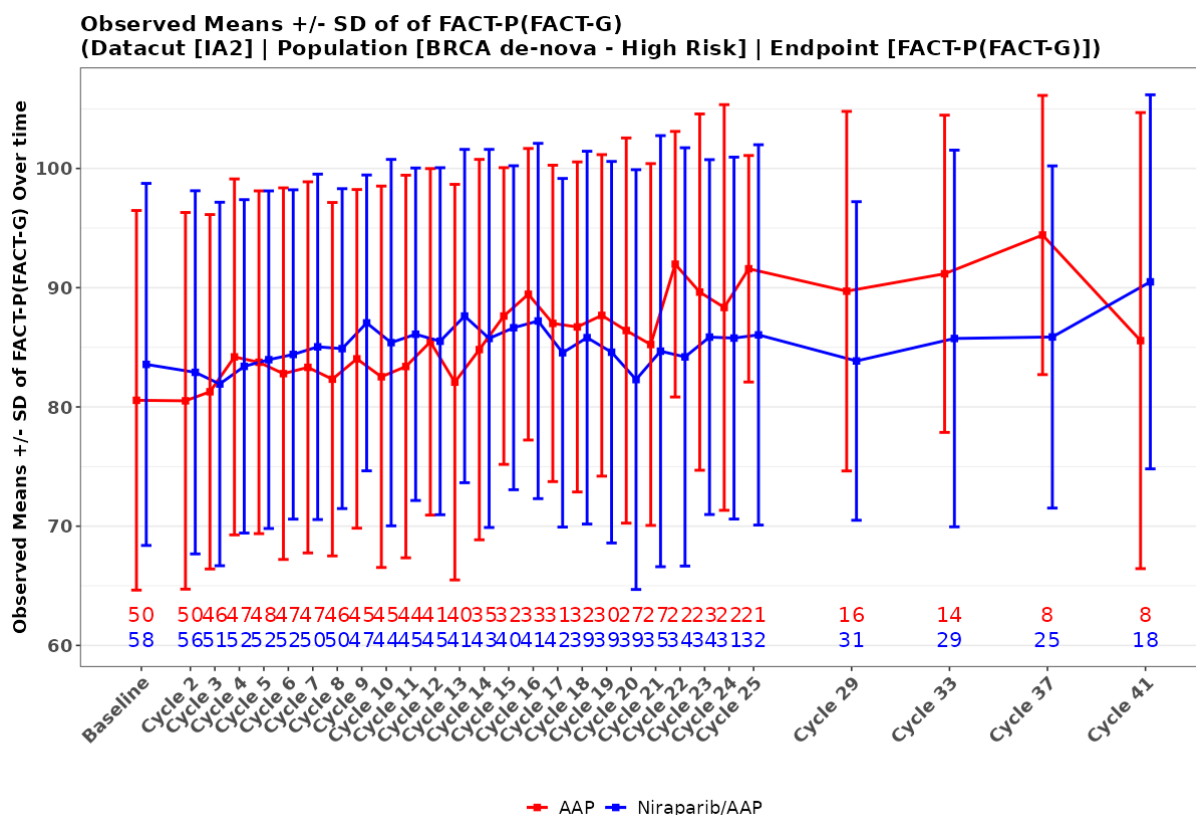


Abbildung 4-28: Verlaufswerte für *Gesamtscore FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

PWB – FACT-G

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für *PWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	23,19	5,31	50	24,02	3,77
Zyklus 2	56	22,96	4,81	50	23,92	4,18
Zyklus 3	51	23,41	4,54	46	24,46	3,17
Zyklus 4	52	23,52	4,42	47	24,85	3,39
Zyklus 5	52	23,37	4,35	48	24,73	3,30
Zyklus 6	52	24,13	3,74	47	25,13	2,72
Zyklus 7	50	23,86	3,98	47	24,66	3,64
Zyklus 8	50	24,00	3,86	46	24,48	3,36
Zyklus 9	47	24,21	3,66	45	25,00	2,98

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 10	44	24,34	3,80	45	24,51	4,33
Zyklus 11	45	24,44	3,75	44	24,27	4,45
Zyklus 12	45	24,24	3,42	41	24,88	3,29
Zyklus 13	41	24,83	3,17	40	25,12	2,94
Zyklus 14	43	23,95	4,38	35	25,29	2,76
Zyklus 15	40	24,85	3,23	32	25,62	2,76
Zyklus 16	41	24,68	3,66	33	25,79	2,52
Zyklus 17	42	24,29	3,92	31	25,06	3,30
Zyklus 18	39	24,15	4,64	32	25,12	3,32
Zyklus 19	39	24,08	4,17	30	25,37	2,89
Zyklus 20	39	23,97	4,45	27	24,78	4,18
Zyklus 21	35	24,31	4,12	27	25,63	2,99
Zyklus 22	34	24,29	4,12	22	26,45	1,82
Zyklus 23	34	24,21	3,66	23	26,22	2,78
Zyklus 24	31	24,58	3,62	22	25,68	3,40
Zyklus 25	32	24,94	3,13	21	26,47	1,78
Zyklus 29	31	24,26	3,64	16	26,50	1,93
Zyklus 33	29	25,07	3,46	14	26,50	1,99
Zyklus 37	25	24,68	4,11	8	26,25	1,75
Zyklus 41	18	24,72	3,92	8	26,25	1,91
Zyklus 45	14	25,43	2,59	8	26,62	2,39
Zyklus 49	8	25,50	2,78	6	24,50	4,72
Zyklus 53	4	26,75	1,89	4	25,75	4,50
Zyklus 57	1	28,00	NA	1	28,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	18,81	6,68	32	20,47	5,86
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *PWB – FACT-G* im Interventionsarm bei 23,19 und im Kontrollarm bei 24,02. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 26,75 und im Kontrollarm bei 25,75.

In der Abbildung 4-29 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PWB – FACT-G* grafisch dargestellt.

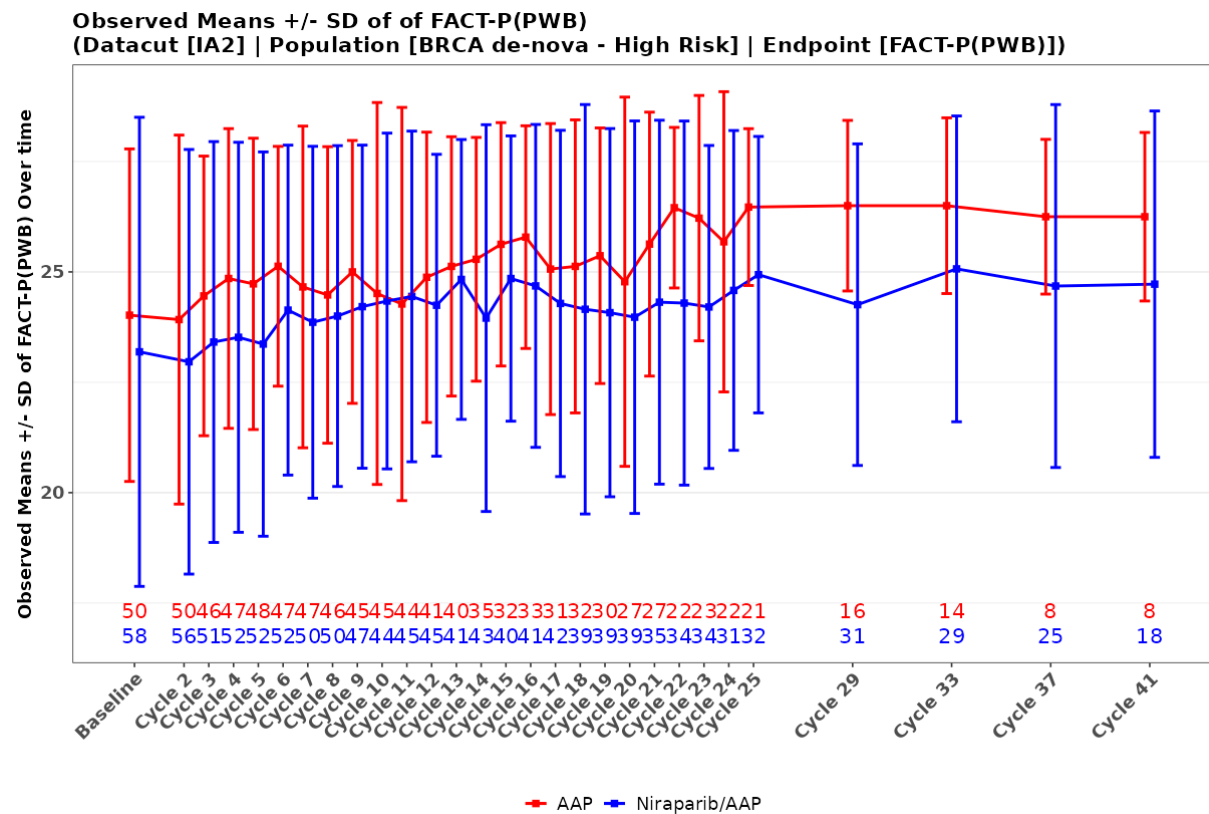


Abbildung 4-29: Verlaufswerte für *PWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

SWB – FACT-G

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *SWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	20,93	4,53	50	19,48	6,62
Zyklus 2	56	20,71	5,10	50	20,11	5,02
Zyklus 3	51	20,92	4,99	46	19,36	6,18
Zyklus 4	52	21,08	4,73	47	20,13	6,80
Zyklus 5	52	21,08	4,49	48	19,83	6,04

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 6	52	20,57	4,94	47	18,88	7,20
Zyklus 7	50	20,92	5,50	47	19,40	6,62
Zyklus 8	50	21,01	4,69	46	19,57	5,24
Zyklus 9	47	21,64	4,51	45	19,83	5,34
Zyklus 10	44	21,10	4,63	45	20,04	5,38
Zyklus 11	45	21,27	4,78	44	20,05	4,90
Zyklus 12	45	21,27	4,81	41	19,97	5,36
Zyklus 13	41	21,23	4,87	40	18,70	7,05
Zyklus 14	43	21,47	4,71	35	19,72	6,72
Zyklus 15	40	21,17	4,56	32	20,84	4,67
Zyklus 16	41	21,62	4,92	33	21,33	5,28
Zyklus 17	42	20,62	5,55	31	21,33	4,35
Zyklus 18	39	21,40	5,20	32	21,52	4,69
Zyklus 19	39	20,95	4,76	30	21,01	4,70
Zyklus 20	39	20,06	5,53	27	21,19	5,12
Zyklus 21	35	20,85	5,36	27	19,68	5,92
Zyklus 22	34	20,73	5,88	22	22,11	4,37
Zyklus 23	34	21,00	5,21	23	21,37	5,97
Zyklus 24	31	20,77	4,99	22	21,16	5,96
Zyklus 25	32	20,57	5,83	21	21,93	4,14
Zyklus 29	31	20,11	4,83	16	20,40	5,49
Zyklus 33	29	20,05	5,48	14	21,45	5,03
Zyklus 37	25	20,23	6,51	8	21,92	6,30
Zyklus 41	18	22,55	4,22	8	17,94	9,11
Zyklus 45	14	19,58	7,39	8	21,58	5,97
Zyklus 49	8	19,29	8,57	6	23,33	1,65
Zyklus 53	4	22,25	4,19	4	21,04	1,61
Zyklus 57	1	22,00	NA	1	21,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	20,78	5,74	32	21,10	4,67
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *SWB – FACT-G* im Interventionsarm bei 20,93 und im Kontrollarm bei 19,43. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 22,25 und im Kontrollarm bei 21,04.

In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *SWB – FACT-G* grafisch dargestellt.

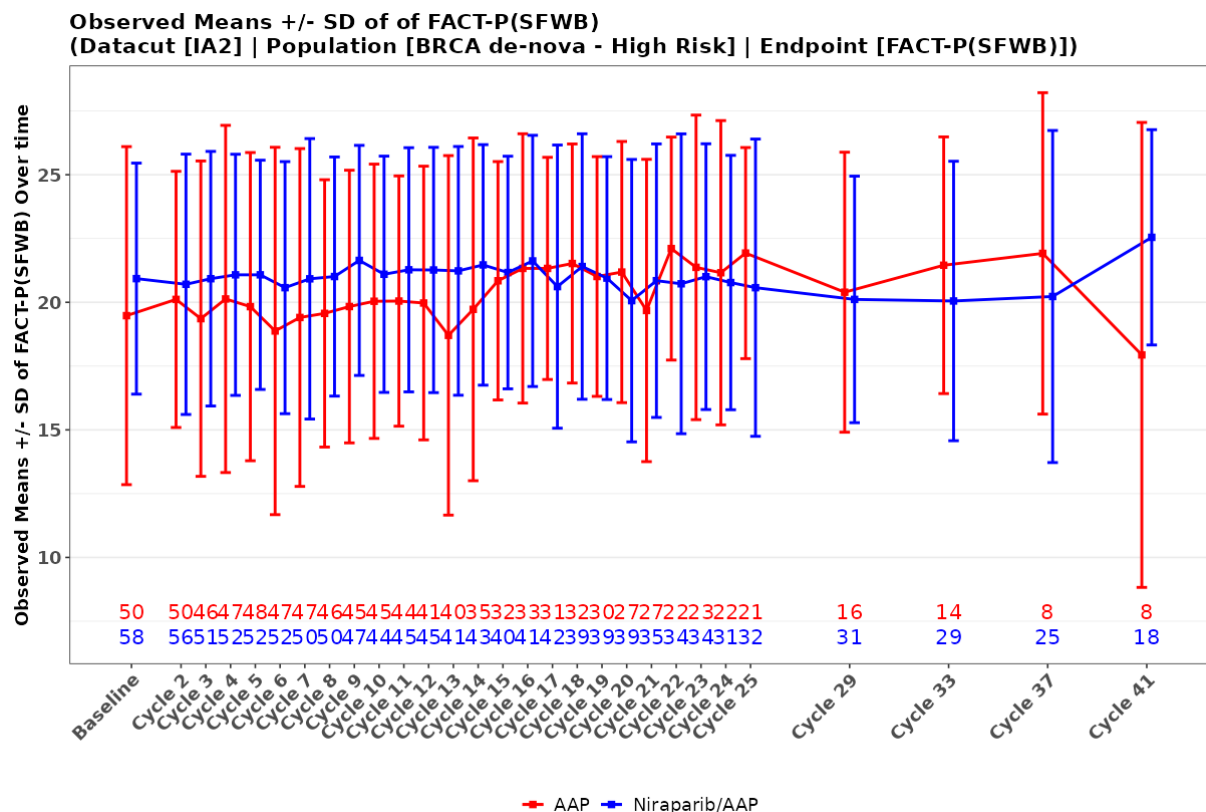


Abbildung 4-30: Verlaufswerte für *SWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

FWB – FACT-GTabelle 4-62: Verlaufswerte für *FWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	19,26	5,62	50	17,88	6,30
Zyklus 2	56	18,79	6,31	49	17,92	6,62
Zyklus 3	50	18,30	6,11	46	18,07	6,42
Zyklus 4	51	18,86	5,44	47	19,49	5,97
Zyklus 5	51	19,71	5,54	48	18,46	6,56
Zyklus 6	52	19,13	5,64	47	18,70	7,11
Zyklus 7	50	19,72	5,43	47	19,17	6,71
Zyklus 8	50	19,36	6,15	46	18,80	5,96
Zyklus 9	47	20,21	5,68	45	19,20	6,11
Zyklus 10	43	20,35	5,90	45	18,49	6,43
Zyklus 11	45	19,69	5,85	44	18,77	6,32
Zyklus 12	45	19,44	6,02	41	20,24	5,23
Zyklus 13	41	20,59	5,83	40	18,43	6,93
Zyklus 14	43	20,07	6,00	35	19,37	6,81
Zyklus 15	40	19,88	5,40	32	20,22	5,91
Zyklus 16	41	20,07	6,33	33	21,48	5,13
Zyklus 17	42	19,24	6,07	31	19,84	5,44
Zyklus 18	39	19,56	6,11	32	19,84	5,35
Zyklus 19	39	19,38	5,64	30	20,27	6,04
Zyklus 20	39	18,23	6,85	27	19,85	6,27
Zyklus 21	35	19,17	6,81	27	19,19	6,97
Zyklus 22	34	18,62	6,55	22	21,41	5,08
Zyklus 23	34	19,68	5,68	23	20,70	5,90
Zyklus 24	31	19,77	5,67	22	20,27	7,00
Zyklus 25	32	19,31	6,58	21	21,33	5,10
Zyklus 29	31	18,42	5,30	16	21,25	6,47
Zyklus 33	29	19,34	6,49	14	21,21	6,13
Zyklus 37	25	19,60	5,48	8	23,62	5,21
Zyklus 41	18	21,50	6,53	8	19,12	9,49
Zyklus 45	14	17,93	7,64	8	21,75	5,65
Zyklus 49	8	18,62	7,25	6	24,00	4,34

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 53	4	22,75	4,11	4	21,00	5,35
Zyklus 57	1	28,00	NA	1	18,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	16,19	6,13	32	15,38	6,66
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *FWB – FACT-G* im Interventionsarm bei 19,26 und im Kontrollarm bei 17,88. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 22,75 und im Kontrollarm bei 21,00

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FWB – FACT-G* grafisch dargestellt.

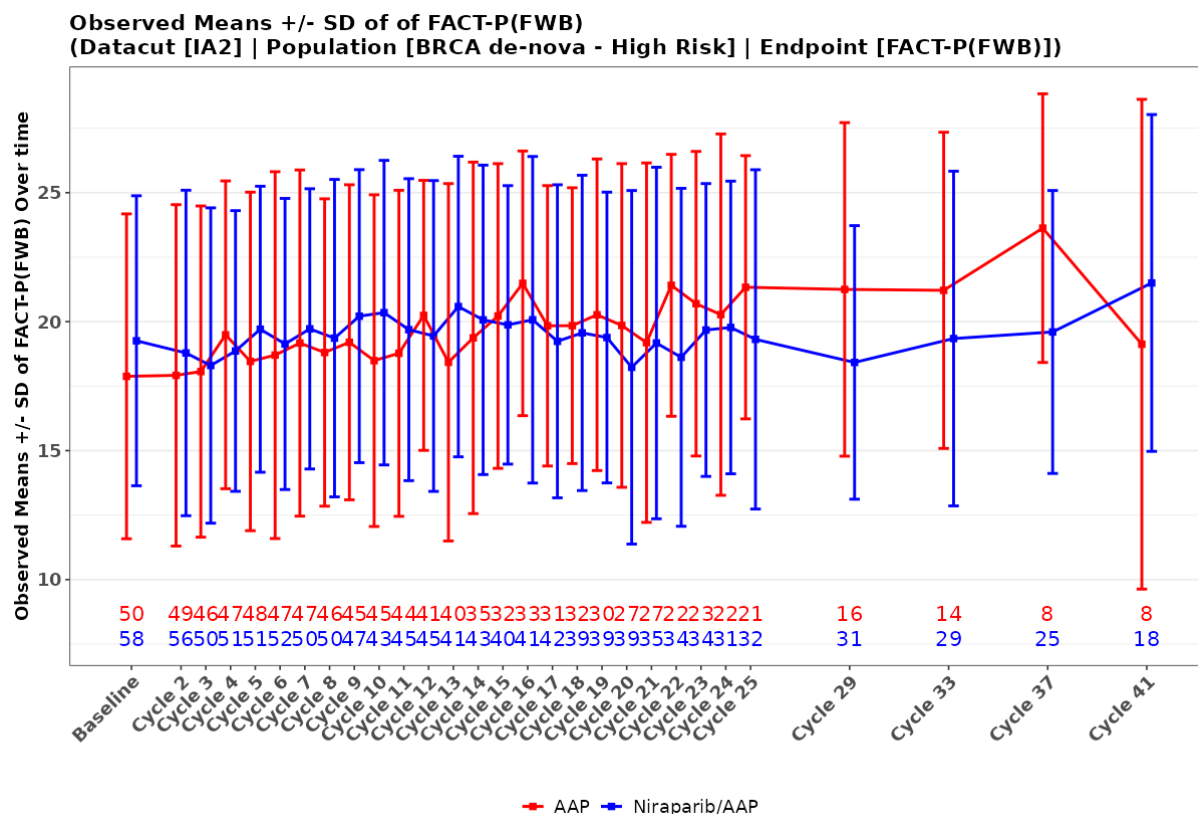


Abbildung 4-31: Verlaufswerte für *FWB – FACT-G* im der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

EWB – FACT-G

Tabelle 4-63: Verlaufswerte für *EWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	20,19	3,32	50	19,18	3,97
Zyklus 2	56	20,45	3,19	49	19,31	3,97
Zyklus 3	50	20,04	3,21	46	19,39	4,10
Zyklus 4	51	20,71	2,93	47	19,72	3,75
Zyklus 5	51	20,59	2,93	48	20,73	2,97
Zyklus 6	52	20,56	3,03	47	20,09	3,19
Zyklus 7	50	20,54	3,39	47	20,09	3,71
Zyklus 8	50	20,52	3,44	46	19,48	4,12
Zyklus 9	47	20,98	2,69	45	20,00	3,70
Zyklus 10	43	20,53	3,47	45	19,49	4,10
Zyklus 11	45	20,69	2,97	44	20,30	3,83

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 12	45	20,56	3,10	41	20,37	4,07
Zyklus 13	41	20,98	3,05	40	19,82	4,21
Zyklus 14	43	20,26	3,78	35	20,43	3,36
Zyklus 15	40	20,75	2,97	32	20,94	3,20
Zyklus 16	41	20,83	3,07	33	20,85	3,42
Zyklus 17	42	20,40	3,16	31	20,77	3,58
Zyklus 18	39	20,69	3,45	32	20,22	3,57
Zyklus 19	39	20,18	3,95	30	21,03	2,85
Zyklus 20	39	20,03	4,33	27	20,59	3,60
Zyklus 21	35	20,34	3,81	27	20,74	3,50
Zyklus 22	34	20,56	3,42	22	22,00	2,43
Zyklus 23	34	20,97	2,82	23	21,35	3,14
Zyklus 24	31	20,65	3,24	22	21,23	3,50
Zyklus 25	32	21,22	2,80	21	21,86	1,62
Zyklus 29	31	21,06	2,86	16	21,56	3,61
Zyklus 33	29	21,28	2,53	14	22,00	2,57
Zyklus 37	25	21,36	3,20	8	22,62	1,92
Zyklus 41	18	21,72	2,91	8	22,25	1,67
Zyklus 45	14	21,00	2,39	8	22,00	1,51
Zyklus 49	8	22,12	1,25	6	22,50	2,07
Zyklus 53	4	22,50	1,73	4	20,50	2,52
Zyklus 57	1	24,00	NA	1	20,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	17,29	5,45	32	16,72	5,01
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EWB – FACT G* im Interventionsarm bei 20,19 und im Kontrollarm bei 19,18. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 22,50 und im Kontrollarm bei 20,50

In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EWB – FACT G* grafisch dargestellt.

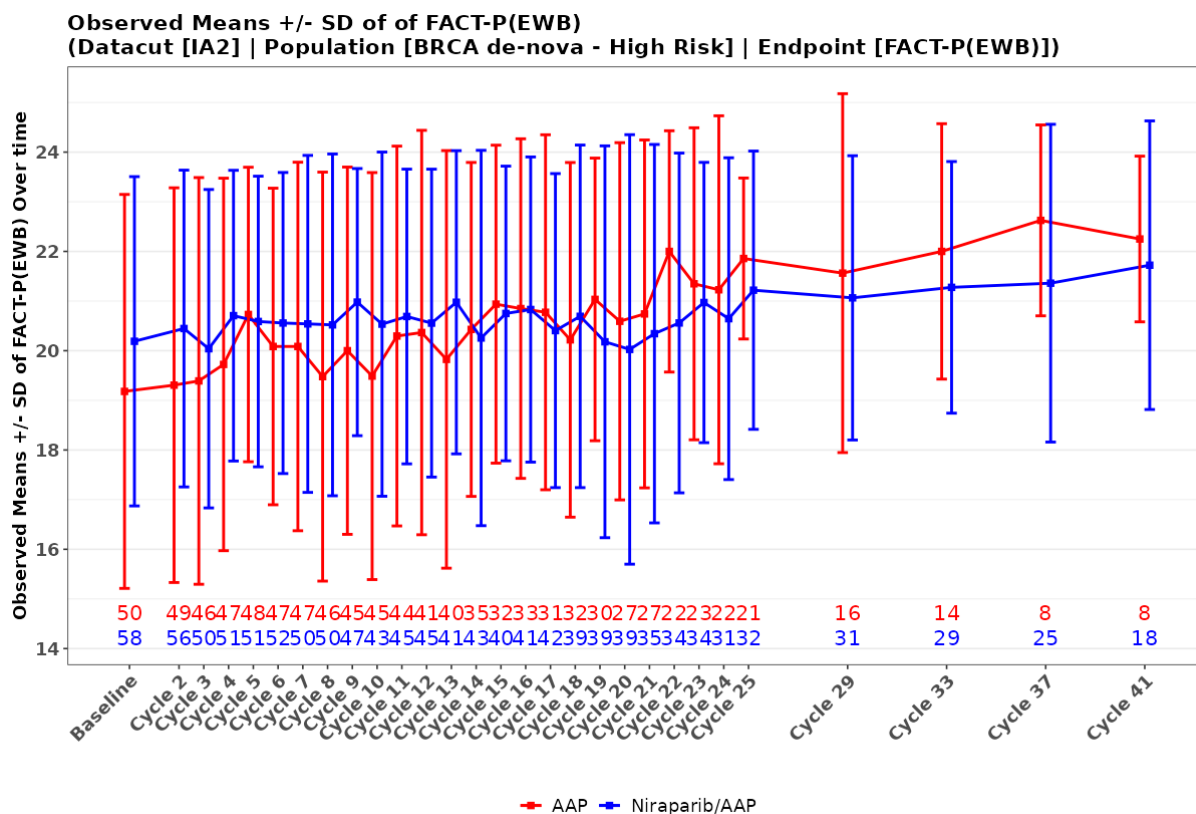


Abbildung 4-32: Verlaufswerte für *EWB – FACT-G* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-G* und *Subskalen- erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
erste Verschlechterung								
<i>Gesamtscore FACT-G</i> ≥Schwellenwert 16,2								
Analyse- population	26/58 (44,8%)	26,09 [15,51; NA]	24/50 (48,0%)	21,22 [11,04; NA]	0,82 [0,38; 1,77] p=0,6076	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6023	-4,97% [-23,73%; 13,79%] p=0,6035	0,90 [0,51; 1,61] p=0,7294
<i>PWB</i> ≥Schwellenwert 4,2								
Analyse- population	31/58 (53,4%)	17,45 [6,47; NA]	24/50 (48,0%)	44,22 [11,04; NA]	1,18 [0,55; 2,54] p=0,6803	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6772	4,01% [-14,89%; 22,91%] p=0,6775	1,33 [0,78; 2,29] p=0,2968
<i>SWB</i> ≥Schwellenwert 4,2								
Analyse- population	31/58 (53,4%)	17,74 [8,35; 40,38]	30/50 (60,0%)	11,04 [7,46; 25,82]	0,72 [0,33; 1,57] p=0,4164	0,87 [0,62; 1,21] p=0,4096	-7,87% [-26,55%; 10,82%] p=0,4093	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4650
<i>FWB</i> ≥Schwellenwert 4,2								
Analyse- population	37/58 (63,8%)	9,23 [3,65; 15,67]	30/50 (60,0%)	11,04 [4,57; 36,96]	1,13 [0,52; 2,49] p=0,7592	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7565	2,91% [-15,54%; 21,36%] p=0,7571	1,18 [0,72; 1,94] p=0,4996
<i>EWB</i> ≥Schwellenwert 3,6								
Analyse- population	32/58 (55,2%)	14,98 [7,42; 29,80]	25/50 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,12 [0,52; 2,43] p=0,7720	1,06 [0,73; 1,52] p=0,7713	2,79% [-15,97%; 21,54%] p=0,7710	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6847

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRest CAncer Gene 1/2, EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FWB: Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden), GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden), vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Erste Verschlechterung Gesamtscore FACT-P (FACT-G)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (44,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,09 (Monate) im Behandlungsarm und 21,22 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,51; 1,61]; p=0,7294).

Erste Verschlechterung Subskala FACT-P (PWB)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-P (PWB)* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (53,4 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,45 (Monate) im Behandlungsarm und 44,22 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,78; 2,29]; p=0,2968).

Erste Verschlechterung Subskala FACT-P (SWB)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-P (SWB)* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (53,4 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,74 (Monate) im Behandlungsarm und 11,04 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,49; 1,38]; p=0,4650).

Erste Verschlechterung Subskala FACT-P (FWB)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-P (FWB)* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (63,8 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 (Monate) im Behandlungsarm und 11,04 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,72; 1,94]; p=0,4996).

Erste Verschlechterung Subskala FACT-P (EWB)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-P (EWB)* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (55,2 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,98 (Monate) im Behandlungsarm und 17,51 (Monate) im Kontrollarm. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,65; 1,93]; p=0,6847).

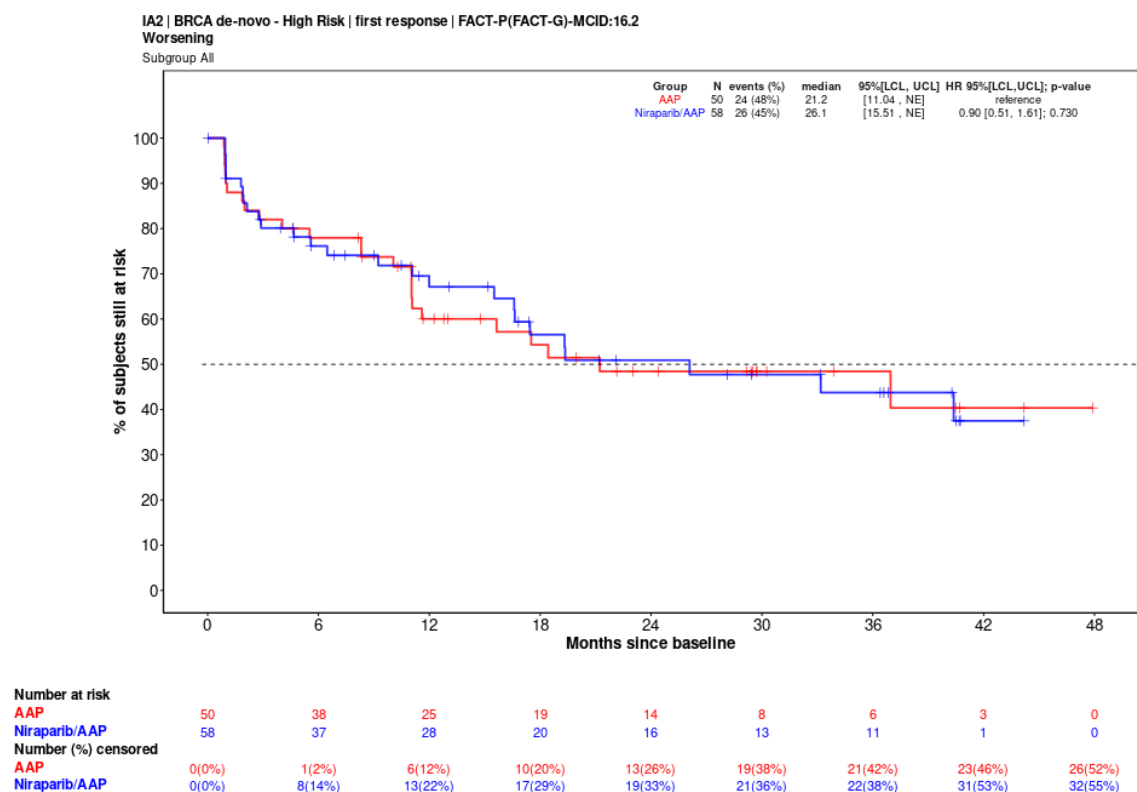


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

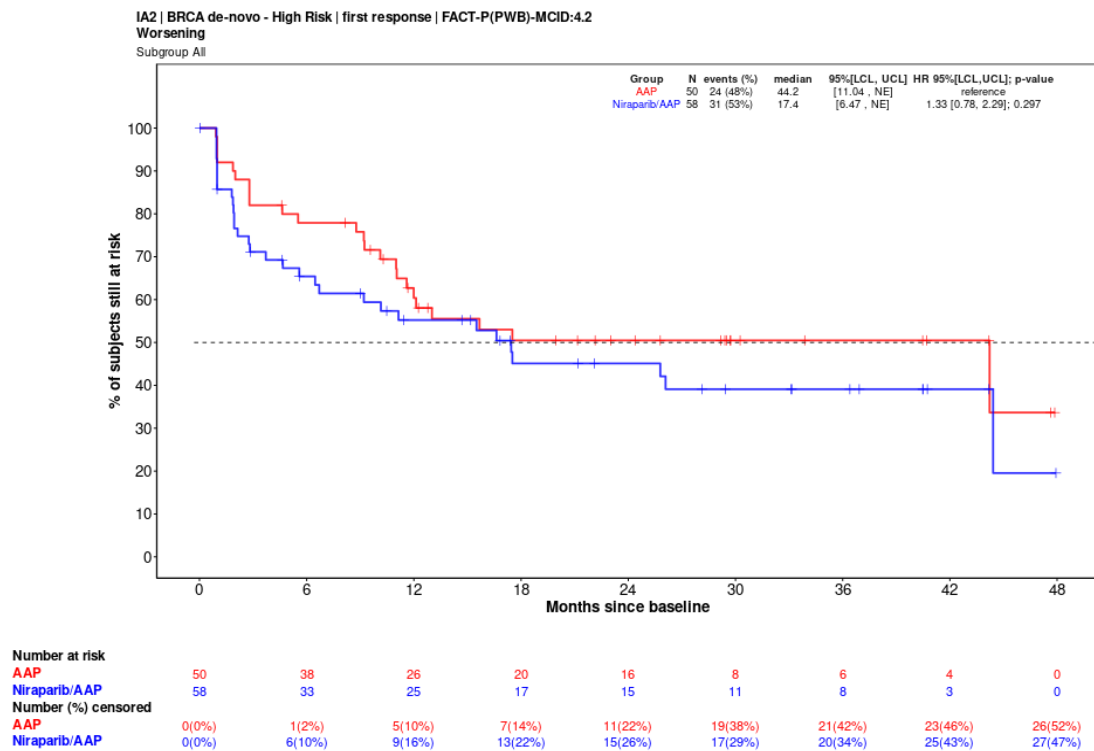


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-G (PWB)* - erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE

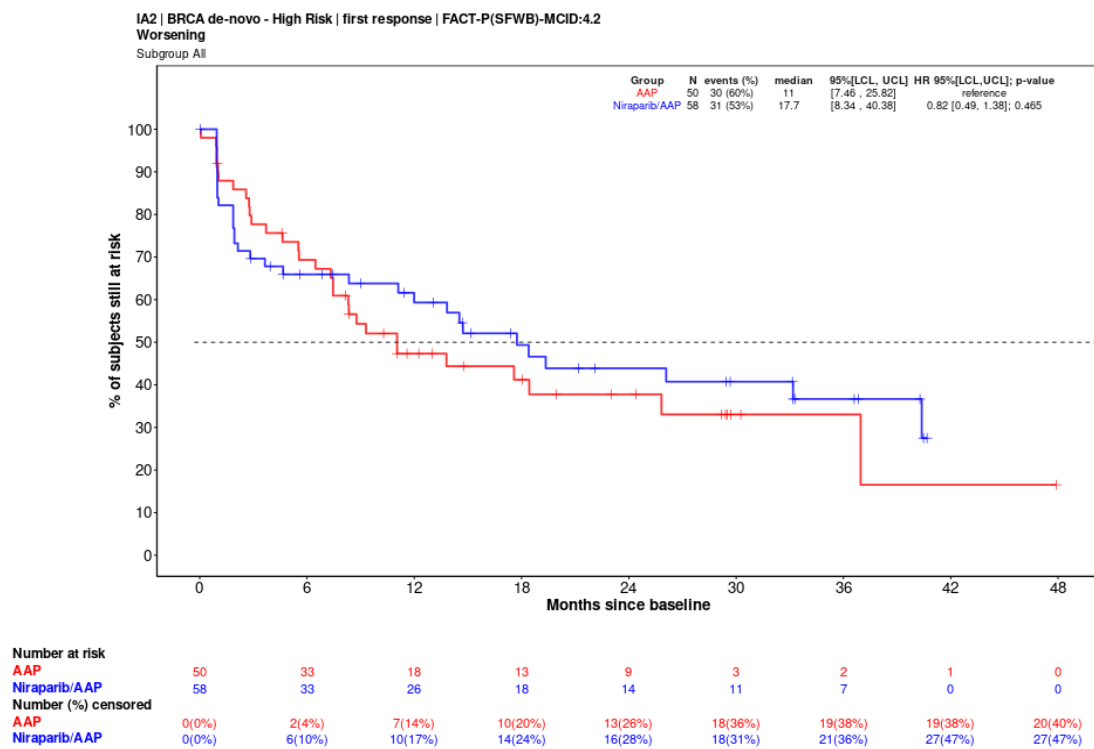


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-G (SWB)* - erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE

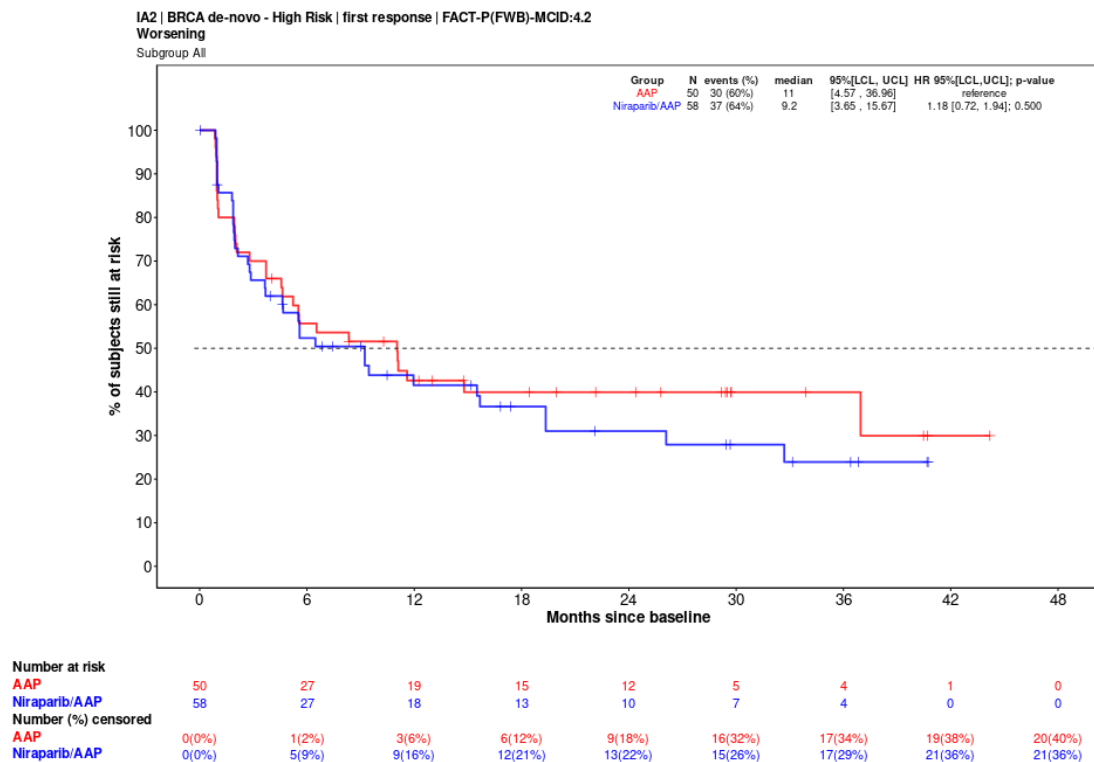


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-G (FWB) - erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

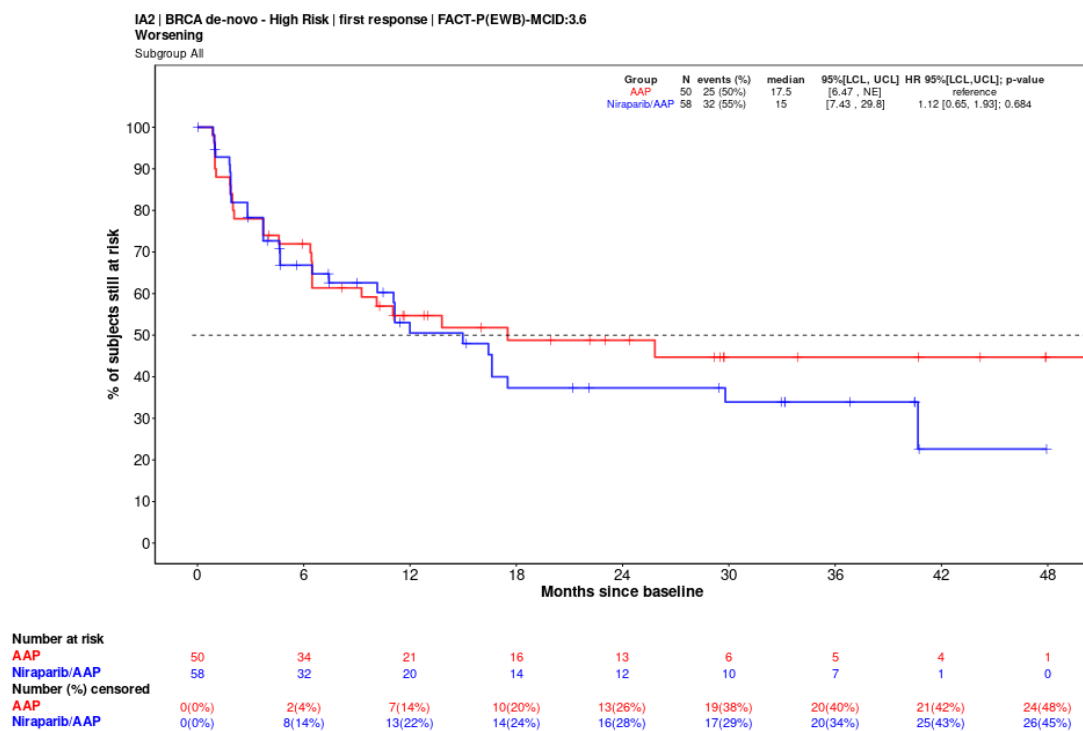


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-G (EWB) - erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.3 PCS

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

PCS – FACT-PCS

Tabelle 4-65: Verlaufswerte für PCS – FACT-PCS aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	58	34,31	7,84	50	34,48	6,25
Zyklus 2	56	34,77	5,78	49	34,76	7,16
Zyklus 3	50	35,16	4,85	46	34,83	6,75
Zyklus 4	51	35,38	4,77	47	35,38	5,98
Zyklus 5	51	35,86	4,96	48	35,17	5,75
Zyklus 6	52	35,73	5,06	47	35,89	4,75
Zyklus 7	50	35,60	5,15	47	36,04	5,21
Zyklus 8	50	35,50	5,35	46	36,54	5,73
Zyklus 9	47	35,55	5,90	45	36,18	5,23
Zyklus 10	43	35,53	6,57	45	35,91	5,74
Zyklus 11	45	35,78	5,35	44	36,20	5,65
Zyklus 12	45	35,80	5,48	41	36,22	5,50
Zyklus 13	41	36,85	5,53	40	36,85	5,29
Zyklus 14	43	36,09	6,22	35	36,91	5,39
Zyklus 15	40	37,05	5,07	32	37,59	5,17
Zyklus 16	41	36,76	5,72	33	37,27	6,83
Zyklus 17	42	35,57	6,29	31	36,97	5,33
Zyklus 18	39	35,77	6,72	32	37,34	5,79
Zyklus 19	39	35,56	7,21	30	37,60	5,67
Zyklus 20	39	34,95	7,80	27	37,15	7,07
Zyklus 21	35	35,86	6,67	27	37,70	5,70
Zyklus 22	34	36,53	6,07	22	39,14	4,26
Zyklus 23	34	36,68	5,74	23	39,00	4,99
Zyklus 24	31	37,19	5,78	22	38,50	6,10

AMPLITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 25	32	37,25	5,27	21	39,05	4,65
Zyklus 29	31	36,29	5,18	16	38,94	4,37
Zyklus 33	29	37,59	5,47	14	38,86	4,55
Zyklus 37	25	37,48	5,77	8	40,25	3,37
Zyklus 41	18	37,83	7,11	8	38,80	3,83
Zyklus 45	14	36,79	3,91	8	38,62	5,29
Zyklus 49	8	36,25	4,37	6	41,00	5,55
Zyklus 53	4	40,25	3,50	4	38,75	6,08
Zyklus 57	1	42,00	NA	1	43,00	NA
Zyklus 61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ende der Behandlung	21	29,00	7,59	32	31,38	7,35
4 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 Monate Follow-up	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						
Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *PCS – FACT-PCS* im Interventionsarm bei 34,31 und im Kontrollarm bei 34,48. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 53 liegt im Interventionsarm bei 40,25 und im Kontrollarm bei 38,75.

In der Abbildung 4-38 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PCS – FACT-PCS* grafisch dargestellt.

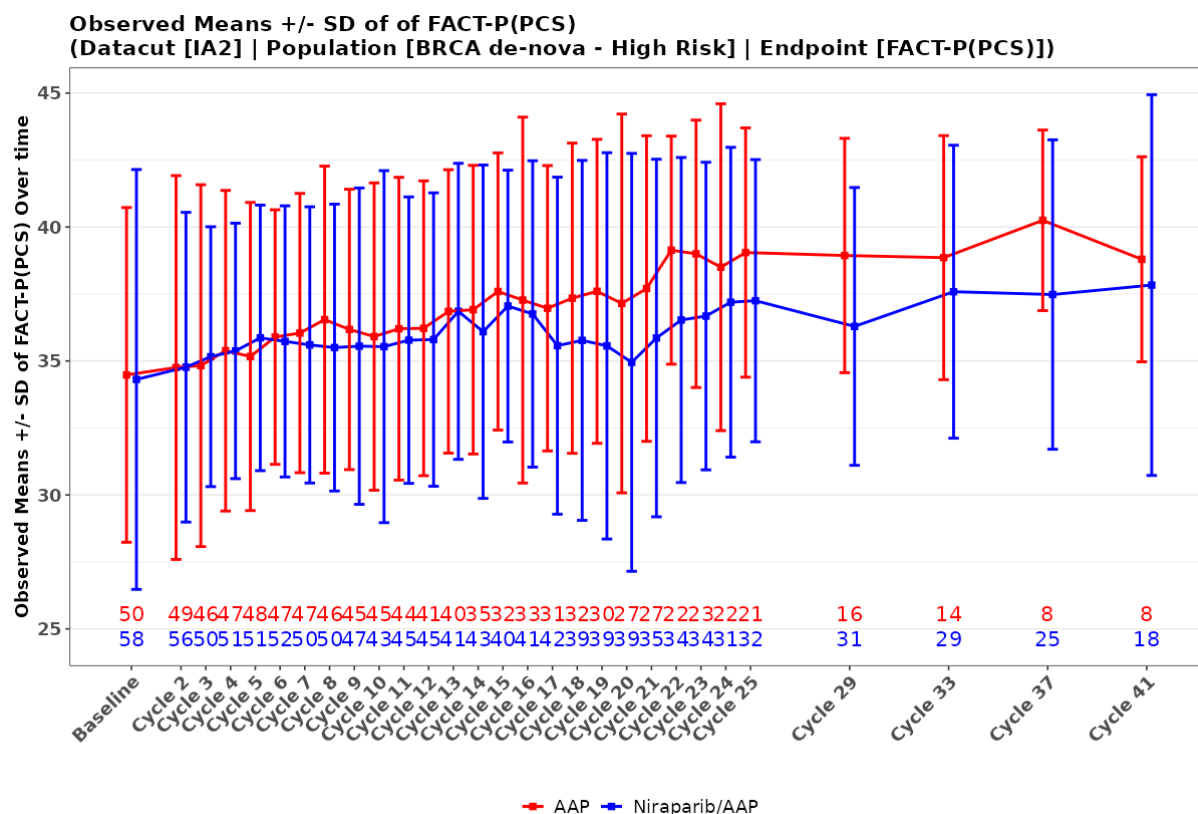


Abbildung 4-38: Verlaufswerte für PCS – FACT-P aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für PCS – erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation (Responderanalysen)

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PCS – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 7,2								
Analysepopulation	24/58 (41,4%)	NA [10,25; NA]	22/50 (44,0%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,42; 1,94] p=0,7947	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7919	-2,52% [-21,50%; 16,46%] p=0,7945	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7172
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mHSPC: metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCS: Prostate Cancer Subscale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-P (PCS)* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (41,4 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (44,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,62; 2,00]; p=0,7172).

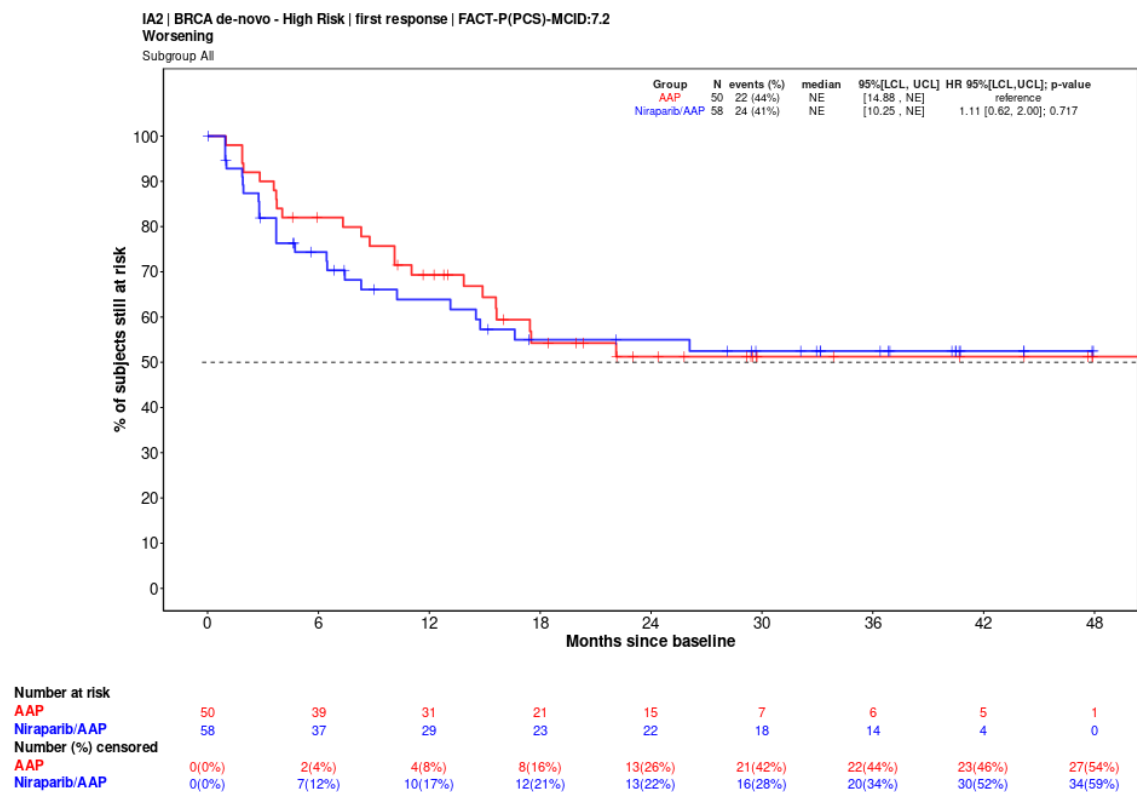


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACT-P (PCS)* - erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – UE**4.3.1.3.1.4.1 UE – Gesamtraten**

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
AMPLITUDE	Die <i>UE</i> werden als unter Behandlung auftretende <i>UE</i> (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei erfolgt die Erfassung • nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Prostatatherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende <i>UE</i>, oder • jedes <i>UE</i>, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder • ein <i>UE</i>, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Studienarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird. Die Dokumentation der <i>UE</i> durch den Studienarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den NCI CTCAE in der Version 4.03. Die Codierung der <i>UE</i> erfolgt gemäß MedDRA in der Version 24.0 nach <i>SOC</i> und <i>PT</i>. Auf der Ebene der <i>SOC</i> und/oder der <i>PT</i> im Bericht wird die Häufigkeit der <i>UE</i> eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden. Die Darstellung der <i>UE</i> erfolgt als Übersicht für: • <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> • <i>Schwerwiegende UE</i> • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> • <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> Des Weiteren werden auch <i>UE</i> auf Ebene der nach MedDRA kodierten <i>SOC</i> und <i>PT</i> entsprechend der Dossiervorlage dargestellt. Die auftretenden <i>SOC</i> und <i>PT</i> werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 24.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. • <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i>, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>SUE</i>, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen ohne Schwellenwert</i>

Studie	Operationalisierung
	Bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC werden ebenso alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt. <u>Auswertungen:</u> Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Verträglichkeitsendpunkte werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95 %-KI je Interventionsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wird als HR inklusive 95 %-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße RR, OR und RD jeweils inklusive 95 %-KI und p-Wert stratifiziert berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode. Für die Subgruppen erfolgt die Analyse unstratifiziert. Eine Progression der Erkrankung sollte nicht als unerwünschtes Ereignis (oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) betrachtet werden. Wenn jedoch der Prüfarzt zu dem Schluss kommt, dass die Progression eher mit der Studienmedikation als mit der Grunderkrankung zusammenhängt, sollten die klinischen Anzeichen oder Symptome der Progression sowie die Möglichkeit, dass die Studienmedikation das Fortschreiten der Erkrankung verstärkt, gemäß den üblichen Meldeanforderungen berichtet werden. Für alle statistisch signifikanten SOC's und PT's werden entsprechend Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem positivem p-Interaktionswert werden die entsprechenden Subgruppen in Modul 4.3 dargestellt, wenn entweder mind. 10 Patienten in jeder Subgruppenkategorie bzw. bei binären Subgruppen mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Für alle Endpunkte mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt werden zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven im Hauptteil des Dossiers dargestellt, während sich die Gesamtheit aller Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-K befinden. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Alle <i>schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden UE</i> werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert. <u>Gesamt:</u> Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. <u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den zweiten Datenschnitt vom 3. Oktober 2025.
	Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer Gene 1/2, bzw.: beziehungsweise, CSR: Clinical Study Report, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, NCI: National Cancer Institute, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SMQs: Standardised MedDRA Queries, RR: Relatives Risiko, RD: Risikodifferenz, TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events (unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse), UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – AMPLITUDE	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention To Treat, UE: Unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-68 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Verträglichkeit – UE* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)								
Analysepopulation	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	NA [NA; NA] p=0,2938	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	1,98% [-1,89%; 5,85%] p=0,3164	1,49 [1,00; 2,23] p=0,0519
SUE								
Analysepopulation	29/58 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	12/50 (24,0%)	NA [29,34; NA]	3,05 [1,33; 6,99] p=0,0077	2,06 [1,16; 3,65] p=0,0130	25,21% [7,54%; 42,88%] p=0,0052	2,10 [1,07; 4,13] p=0,0321
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Analysepopulation	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,12 [9,49; NA]	8,24 [3,11; 21,81] p<0,0001	1,88 [1,38; 2,56] p<0,0001	40,87% [24,53%; 57,20%] p<0,0001	3,86 [2,31; 6,46] p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,08; 11,82] p=0,0306	2,95 [1,03; 8,44] p=0,0439	15,43% [2,16%; 28,70%] p=0,0227	2,51 [0,81; 7,75] p=0,1102

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (98,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,46 (Monate) im Behandlungsarm und 0,69 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [1,00; 2,23]; p=0,0519).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *SUE* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (50,0 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (24,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,07 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,10 [1,07; 4,13]; p=0,0321).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (87,9 %) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (46,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 (Monate) im Behandlungsarm und 21,12 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,86 [2,31; 6,46]; p<0,0001).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (22,4 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (8,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,51 [0,81; 7,75]; p=0,1102).

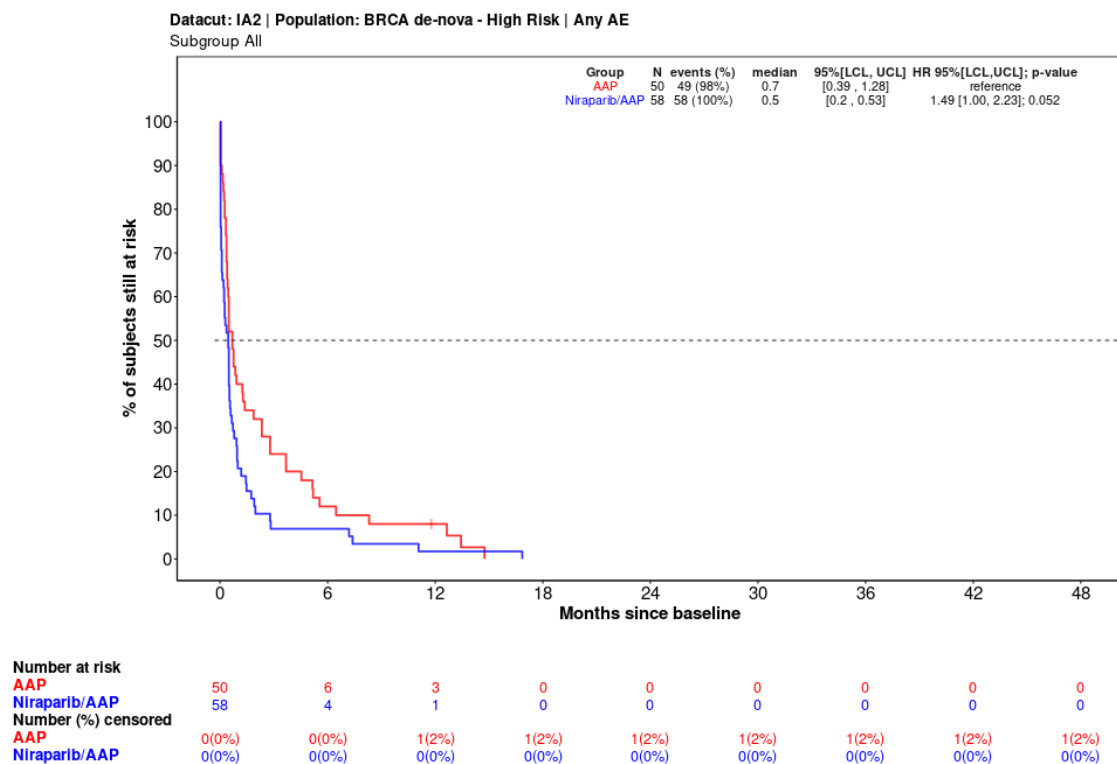


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Gesamtraten* aus der Studie AMPLITUDE

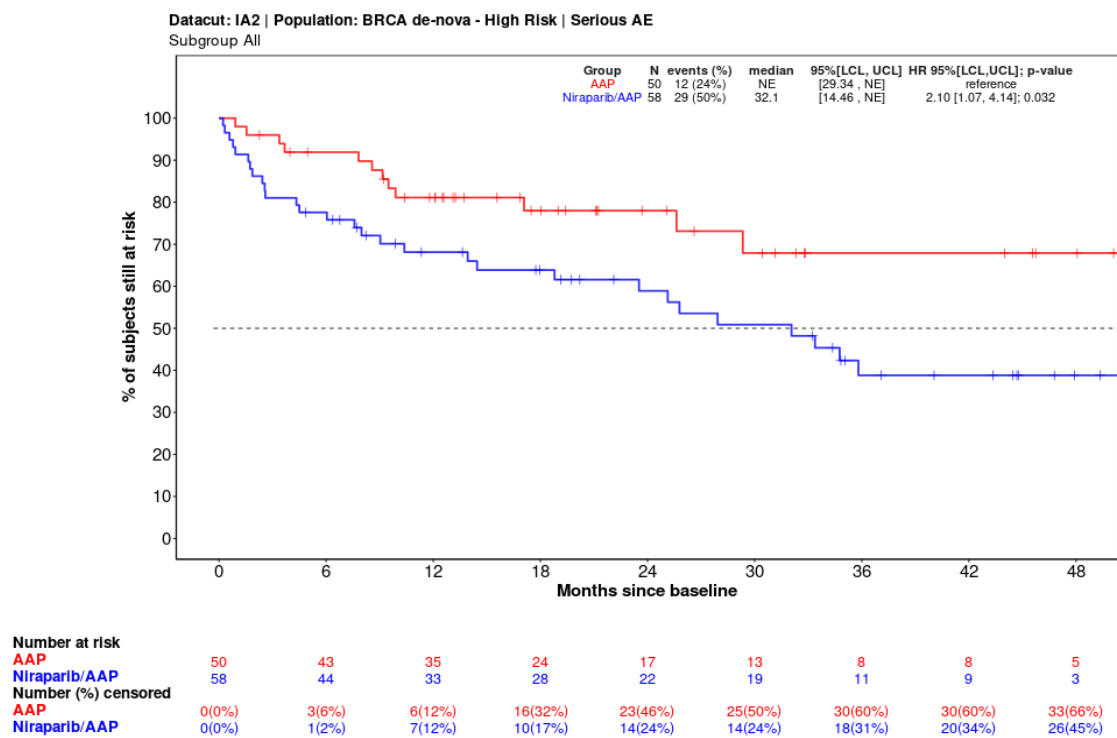


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* aus der Studie AMPLITUDE

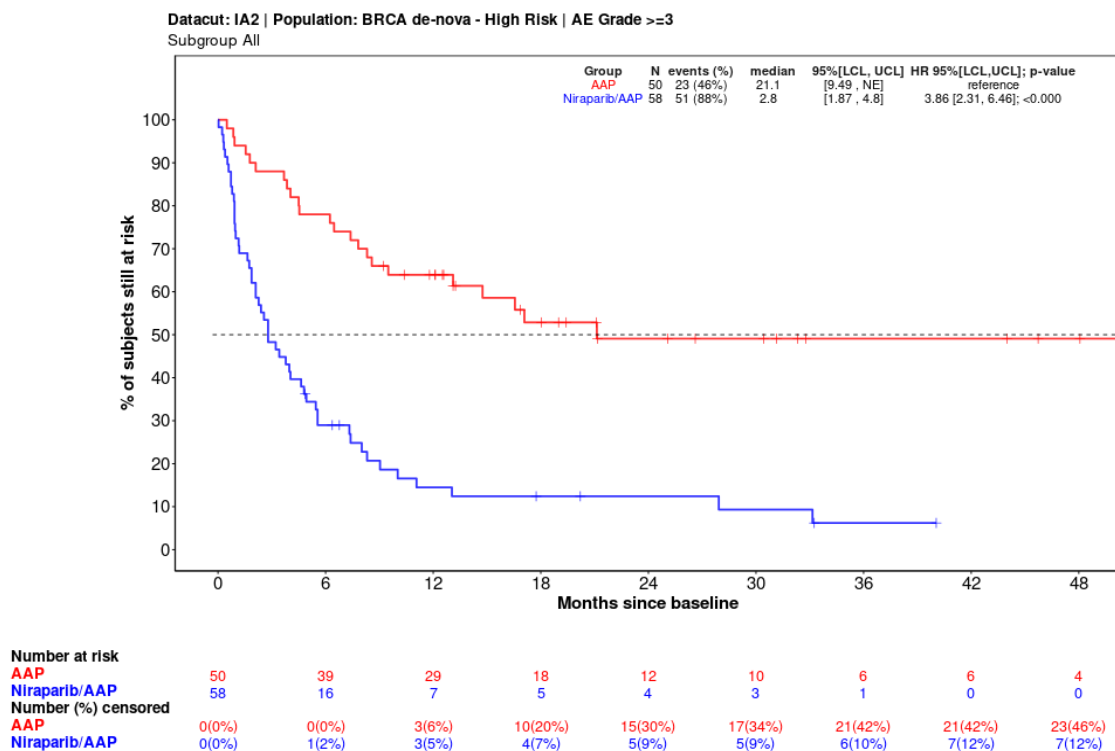


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie AMPLITUDE

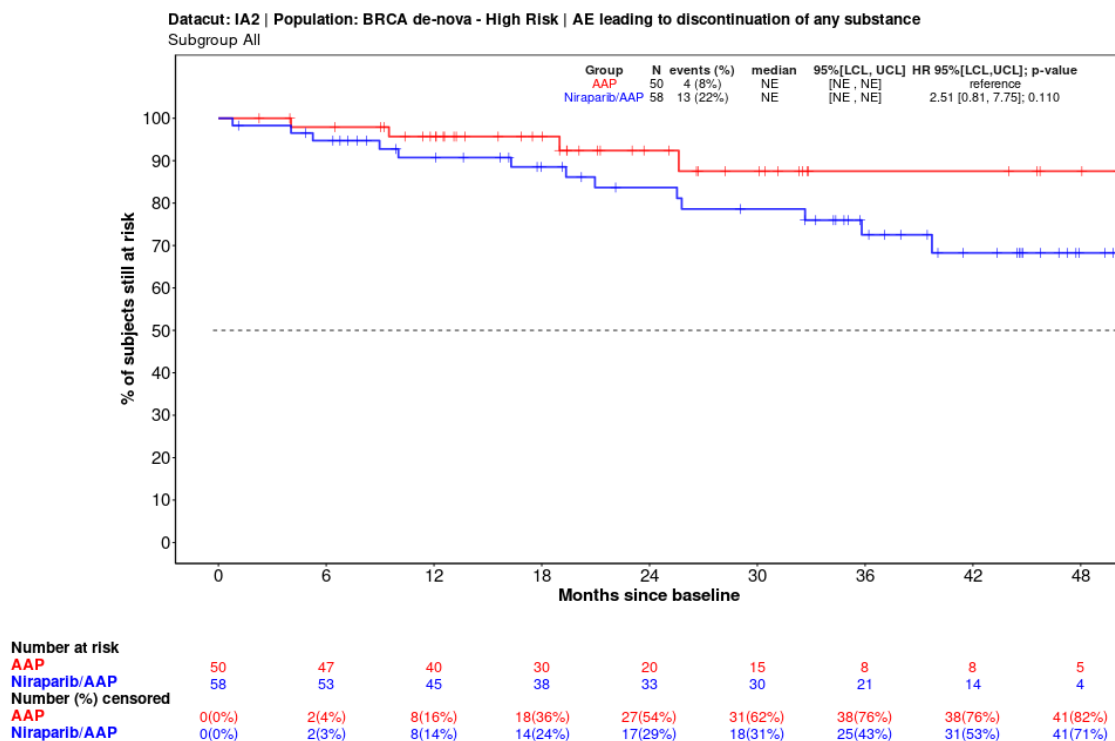


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie AMPLITUDE

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt

4.3.1.3.1.4.2 UE – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT**4.3.1.3.1.4.2.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-70: Detaildarstellung *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>								
Analysepopulation	40/58 (69,0%)	2,79 [1,41; 10,15]	22/50 (44,0%)	NA [7,39; NA]	2,82 [1,28; 6,21] 0,0094	1,56 [1,10; 2,23] 0,0127	25,17% [6,74%; 43,61%] 0,0074	2,28 [1,34; 3,87] 0,0023
<i>Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie</i>								
Analysepopulation	35/58 (60,3%)	5,22 [2,14; 18,43]	16/50 (32,0%)	NA [29,14; NA]	3,15 [1,43; 6,96] 0,0041	1,86 [1,19; 2,90] 0,0066	28,07% [9,72%; 46,42%] 0,0027	2,55 [1,40; 4,65] 0,0023
<i>Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie</i>								
Analysepopulation	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	7,05 [1,92; 25,89] 0,0012	5,14 [1,60; 16,48] 0,0059	24,59% [10,99%; 38,19%] 0,0004	6,08 [1,78; 20,77] 0,0040
<i>Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Leukopenie</i>								
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,33 [1,33; 14,13] 0,0108	3,40 [1,21; 9,56] 0,0201	19,02% [5,31%; 32,73%] 0,0065	4,01 [1,33; 12,11] 0,0137

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Thrombozytopenie								
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,81; 6,67] 0,1129	1,92 [0,85; 4,37] 0,1174	11,94% [-2,38%; 26,27%] 0,1023	2,26 [0,87; 5,89] 0,0953
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Lymphopenie								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,58; 5,90] 0,2989	1,71 [0,61; 4,77] 0,3053	7,02% [-5,80%; 19,85%] 0,2832	1,80 [0,61; 5,31] 0,2871
Jegliche UE SOC: Herzerkrankungen								
Analysepopulation	16/58 (27,6%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,88; 6,43] 0,0846	2,00 [0,89; 4,51] 0,0948	13,84% [-1,24%; 28,92%] 0,0721	2,17 [0,89; 5,30] 0,0891
Jegliche UE SOC: Herzerkrankungen PT: Sinustachykardie								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	7,15 [0,85; 60,37] 0,0396	6,35 [0,81; 49,80] 0,0785	10,59% [1,15%; 20,04%] 0,0279	6,84 [0,84; 55,61] 0,0722
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,69; 17,73] 0,1127	3,18 [0,69; 14,57] 0,1370	8,61% [-1,56%; 18,78%] 0,0970	3,12 [0,65; 15,09] 0,1566
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Analysepopulation	38/58 (65,5%)	4,21 [1,15; 15,87]	25/50 (50,0%)	19,32 [10,55; NA]	1,80 [0,84; 3,87] 0,1295	1,30 [0,91; 1,84] 0,1478	14,60% [-4,29%; 33,49%] 0,1298	1,65 [0,99; 2,75] 0,0555

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Verstopfung								
Analysepopulation	20/58 (34,5%)	NA [25,20; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,00; 6,16] 0,0495	1,96 [0,98; 3,92] 0,0581	17,06% [0,77%; 33,36%] 0,0402	2,14 [0,97; 4,73] 0,0597
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Übelkeit								
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,56; 4,34] 0,3876	1,46 [0,60; 3,55] 0,4040	6,37% [-7,96%; 20,70%] 0,3835	1,47 [0,57; 3,78] 0,4212
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	3,48 [0,90; 13,51] 0,0597	3,02 [0,88; 10,36] 0,0780	12,02% [0,10%; 23,95%] 0,0481	3,23 [0,89; 11,75] 0,0746
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Durchfall								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,30; 3,73] 0,9210	1,06 [0,33; 3,40] 0,9219	0,59% [-10,99%; 12,18%] 0,9200	1,03 [0,32; 3,30] 0,9649
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Dyspepsie								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,41; 5,61] 0,5395	1,46 [0,44; 4,86] 0,5408	3,61% [-7,61%; 14,84%] 0,5280	1,31 [0,37; 4,67] 0,6723
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Bauchschmerzen								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,47] 0,0721	0,18 [0,02; 1,50] 0,1132	-8,10% [-17,09%; 0,89%] 0,0775	0,18 [0,02; 1,54] 0,1167

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Analysepopulation	33/58 (56,9%)	14,52 [5,16; NA]	16/50 (32,0%)	47,41 [47,41; NA]	2,74 [1,24; 6,04] 0,0119	1,77 [1,10; 2,85] 0,0179	24,48% [6,14%; 42,82%] 0,0089	2,18 [1,19; 3,98] 0,0113
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ermüdung								
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,86; 6,93] 0,0911	2,09 [0,86; 5,11] 0,1050	12,98% [-1,47%; 27,44%] 0,0784	2,32 [0,89; 6,04] 0,0839
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem								
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	4,54 [1,20; 17,18] 0,0185	3,76 [1,12; 12,62] 0,0323	16,37% [3,70%; 29,04%] 0,0114	3,81 [1,08; 13,46] 0,0375
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Asthenie								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [45,80; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,54; 14,59] 0,2074	2,65 [0,53; 13,27] 0,2358	6,53% [-3,16%; 16,23%] 0,1867	2,60 [0,53; 12,79] 0,2396
Jegliche UE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Analysepopulation	37/58 (63,8%)	10,91 [7,20; 18,66]	27/50 (54,0%)	13,63 [8,41; NA]	1,45 [0,66; 3,15] 0,3568	1,16 [0,84; 1,60] 0,3555	8,85% [-9,78%; 27,48%] 0,3520	1,20 [0,72; 1,98] 0,4803
Jegliche UE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: COVID 19								
Analysepopulation	16/58 (27,6%)	NA [NA; NA]	14/50 (28,0%)	NA [17,18; NA]	0,90 [0,38; 2,13] 0,8086	0,93 [0,51; 1,69] 0,8048	-2,10% [-18,92%; 14,73%] 0,8070	0,85 [0,41; 1,80] 0,6779

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,31] 0,1138	0,39 [0,11; 1,32] 0,1301	-9,69% [-21,66%; 2,28%] 0,1126	0,36 [0,11; 1,24] 0,1051
Jegliche UE SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Analysepopulation	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,60; 4,21] 0,3558	1,46 [0,65; 3,27] 0,3629	7,23% [-7,78%; 22,23%] 0,3452	1,46 [0,61; 3,52] 0,3991
Jegliche UE SOC: Untersuchungen								
Analysepopulation	21/58 (36,2%)	NA [19,45; NA]	23/50 (46,0%)	17,51 [12,03; NA]	0,60 [0,27; 1,32] 0,2073	0,74 [0,47; 1,17] 0,2035	-11,97% [-30,26%; 6,32%] 0,1995	0,58 [0,31; 1,09] 0,0888
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase								
Analysepopulation	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,36] 0,1174	0,45 [0,17; 1,23] 0,1189	-9,22% [-20,59%; 2,15%] 0,1119	0,28 [0,07; 1,10] 0,0686
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtsabnahme								
Analysepopulation	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,56; 15,30] 0,1853	2,72 [0,58; 12,86] 0,2062	6,82% [-2,89%; 16,52%] 0,1686	2,84 [0,57; 14,10] 0,2010
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Erhöhte Alanin-Aminotransferase								
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,93] 0,0273	0,31 [0,10; 0,92] 0,0349	-13,00% [-24,30%; -1,69%] 0,0243	0,35 [0,10; 1,15] 0,0832

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,54] 0,0012	0,09 [0,01; 0,60] 0,0132	-19,04% [-30,79%; -7,28%] 0,0015	0,07 [0,01; 0,56] 0,0119
Jegliche UE SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Analysepopulation	31/58 (53,4%)	17,41 [6,41; NA]	25/50 (50,0%)	13,11 [6,47; NA]	1,09 [0,50; 2,34] 0,8347	1,04 [0,72; 1,50] 0,8327	2,03% [-16,87%; 20,93%] 0,8332	1,09 [0,64; 1,86] 0,7443
Jegliche UE SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypokaliämie								
Analysepopulation	21/58 (36,2%)	NA [17,41; NA]	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,66; 3,48] 0,3254	1,34 [0,73; 2,46] 0,3372	8,86% [-8,63%; 26,35%] 0,3206	1,36 [0,67; 2,73] 0,3919
Jegliche UE SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hyperglykämie								
Analysepopulation	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,65; 5,85] 0,2044	1,81 [0,71; 4,62] 0,2167	8,82% [-5,02%; 22,65%] 0,2115	1,89 [0,65; 5,48] 0,2422
Jegliche UE SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Verminderter Appetit								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,69; 17,73] 0,1127	3,18 [0,69; 14,57] 0,1370	8,61% [-1,56%; 18,78%] 0,0970	3,44 [0,71; 16,57] 0,1234
Jegliche UE SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Analysepopulation	25/58 (43,1%)	NA [13,47; NA]	30/50 (60,0%)	19,98 [5,36; 34,04]	0,46 [0,21; 1,02] 0,0554	0,69 [0,47; 1,01] 0,0553	-18,64% [-37,13%; -0,15%] 0,0482	0,56 [0,32; 0,97] 0,0386

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Rückenschmerzen								
Analysepopulation	12/58 (20,7%)	NA [44,19; NA]	9/50 (18,0%)	NA [34,04; NA]	1,27 [0,48; 3,34] 0,6294	1,21 [0,56; 2,62] 0,6290	3,74% [-11,29%; 18,76%] 0,6258	1,08 [0,45; 2,57] 0,8688
Jegliche UE SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Arthralgie								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,40; 3,41] 0,7735	1,15 [0,45; 2,92] 0,7752	2,02% [-11,57%; 15,62%] 0,7706	1,06 [0,39; 2,88] 0,9024
Jegliche UE SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Schmerzen in den Extremitäten								
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,13; 1,70] 0,2452	0,53 [0,19; 1,52] 0,2401	-6,96% [-18,79%; 4,88%] 0,2492	0,37 [0,11; 1,31] 0,1229
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Analysepopulation	24/58 (41,4%)	39,85 [17,25; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,24; 7,41] 0,0130	2,24 [1,13; 4,46] 0,0210	22,17% [5,46%; 38,87%] 0,0093	2,62 [1,21; 5,69] 0,0150
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindel								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	6,43 [0,75; 55,19] 0,0595	5,83 [0,71; 47,83] 0,1009	9,55% [0,37%; 18,74%] 0,0416	5,84 [0,70; 48,51] 0,1022
Jegliche UE SOC: Psychiatrische Erkrankungen								
Analysepopulation	16/58 (27,6%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,74; 5,01] 0,1813	1,68 [0,77; 3,68] 0,1921	10,82% [-4,58%; 26,22%] 0,1685	1,74 [0,73; 4,12] 0,2101

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Schlaflosigkeit								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,53; 5,48] 0,3682	1,60 [0,56; 4,59] 0,3782	5,98% [-6,71%; 18,67%] 0,3557	1,56 [0,52; 4,70] 0,4311
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Analysepopulation	16/58 (27,6%)	NA [34,76; NA]	17/50 (34,0%)	NA [24,25; NA]	0,69 [0,30; 1,57] 0,3683	0,76 [0,41; 1,40] 0,3790	-8,03% [-25,61%; 9,54%] 0,3703	0,73 [0,36; 1,47] 0,3747
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hämaturie								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,09; 2,00] 0,2737	0,44 [0,10; 2,00] 0,2879	-5,55% [-15,44%; 4,35%] 0,2717	0,47 [0,11; 2,02] 0,3080
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Dysurie								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,05; 1,17] 0,0587	0,26 [0,06; 1,19] 0,0824	-10,26 % [-21,02%; 0,49%] 0,0614	0,25 [0,05; 1,21] 0,0846
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,07; 1,57] 0,1604	0,37 [0,08; 1,59] 0,1804	-7,53 % [-18,02%; 2,96%] 0,1595	0,38 [0,09; 1,59] 0,1864
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums								
Analysepopulation	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [40,71; NA]	1,83 [0,73; 4,60] 0,2020	1,60 [0,77; 3,33] 0,2116	10,64% [-5,26%; 26,54%] 0,1898	1,73 [0,77; 3,91] 0,1864

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums PT: Husten								
Analysepopulation	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [40,71; NA]	1,96 [0,55; 6,96] 0,2957	1,81 [0,58; 5,65] 0,3039	6,45% [-5,34%; 18,24%] 0,2836	1,85 [0,56; 6,15] 0,3169
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums PT: Dyspnoe								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0152	NA [NA; NA]	11,53% [3,20%; 19,86%] 0,0066	NA [0,00; NA] 0,9935
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,06; 9,60] 0,0355	2,62 [1,01; 6,76] 0,0470	16,00% [1,91%; 30,10%] 0,0261	2,78 [1,01; 7,69] 0,0486
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen								
Analysepopulation	36/58 (62,1%)	4,80 [1,97; 19,45]	19/50 (38,0%)	NA [10,15; NA]	2,64 [1,21; 5,76] 0,0145	1,64 [1,08; 2,48] 0,0208	23,93% [5,40%; 42,45%] 0,0114	2,06 [1,17; 3,60] 0,0118
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie								
Analysepopulation	32/58 (55,2%)	11,07 [3,84; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,81; 9,88] 0,0006	2,50 [1,39; 4,47] 0,0021	32,58% [15,21%; 49,95%] 0,0002	3,05 [1,53; 6,09] 0,0015
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hitzewallung								
Analysepopulation	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,73; 8,46] 0,1422	2,23 [0,73; 6,85] 0,1604	9,76% [-2,75%; 22,26%] 0,1262	2,41 [0,76; 7,66] 0,1374

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRest CAncer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (69,0 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (44,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,28 [1,34; 3,87]; p=0,0023).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | PT: *Anämie* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (60,3 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (32,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,22 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,55 [1,40; 4,65]; p=0,0023).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | PT: *Neutropenie* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (29,3 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (6,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=6,08 [1,78; 20,77]; p=0,0040).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | PT: *Leukopenie* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (25,9 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (8,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,01 [1,33; 12,11]; p=0,0137).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (56,9 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (32,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,52 (Monate) im Behandlungsarm und 47,41 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,18 [1,19; 3,98]; p=0,0113).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | PT: *Peripheres Ödem* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (22,4 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (6,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,81 [1,08; 13,46]; p=0,0375).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Untersuchungen* | PT: *Gewichtszunahme* im Behandlungsarm 1 Ereignisse (1,7 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0119).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 19,98 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,56 [0,32; 0,97]; p=0,0386).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (41,4 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (18,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,85 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,62 [1,21; 5,69]; p=0,0150).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (25,9 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,78 [1,01; 7,69]; p=0,0486).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Gefäßerkrankungen* 36 Ereignisse (62,1 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (38,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,8 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,06 [1,17; 3,60]; p=0,0118).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* in der SOC: *Gefäßerkrankungen* | *PT: Hypertonie* im Behandlungsarm im Behandlungsarm 32 Ereignisse (55,2 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (22,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,07 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,05 [1,53; 6,09]; p=0,0015).

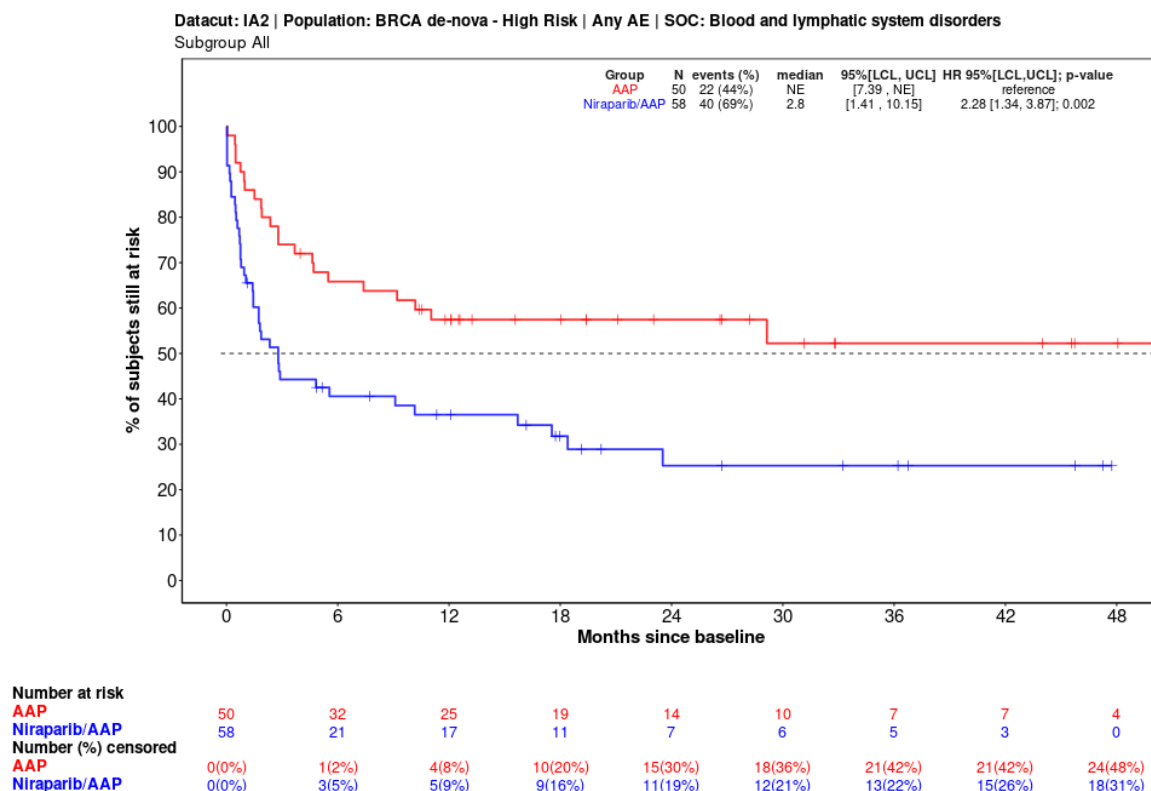


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* in der Studie AMPLITUDE

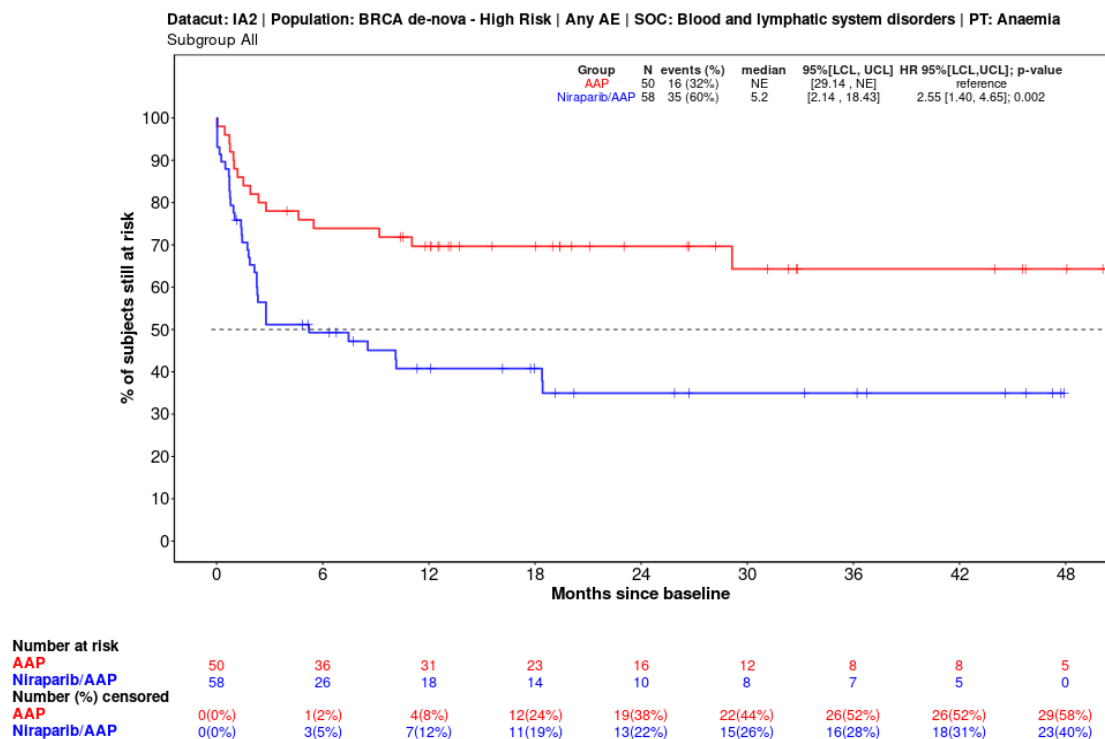


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | *PT: Anämie* in der Studie AMPLITUDE

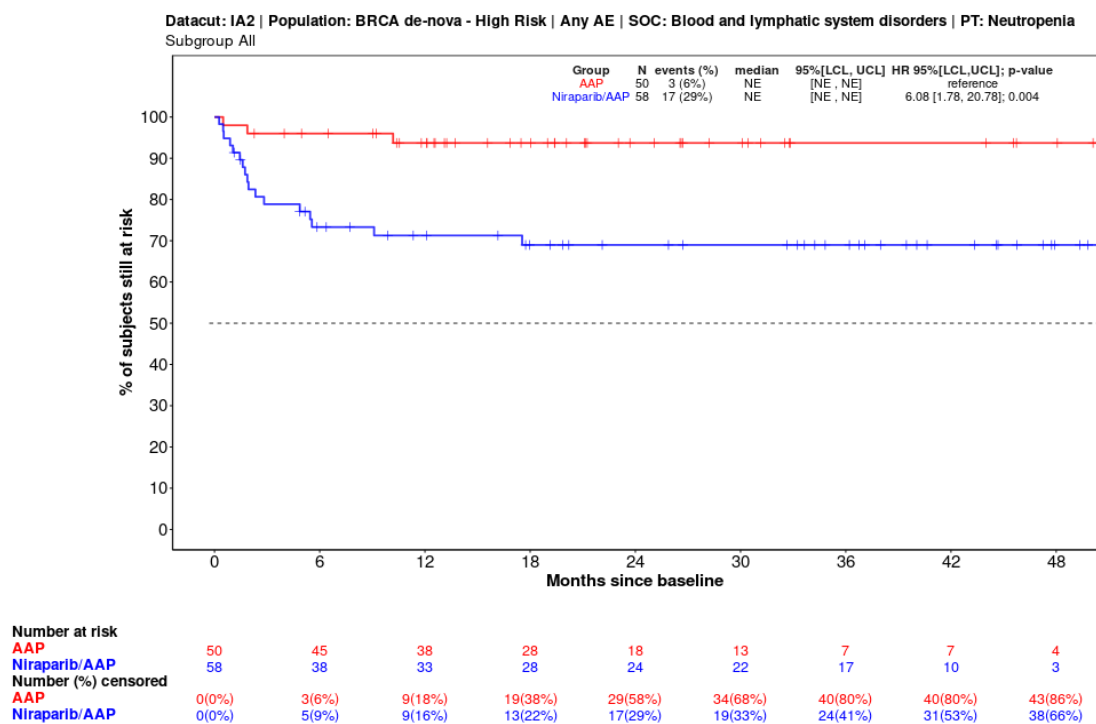


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | *PT: Neutropenie* in der Studie AMPLITUDE

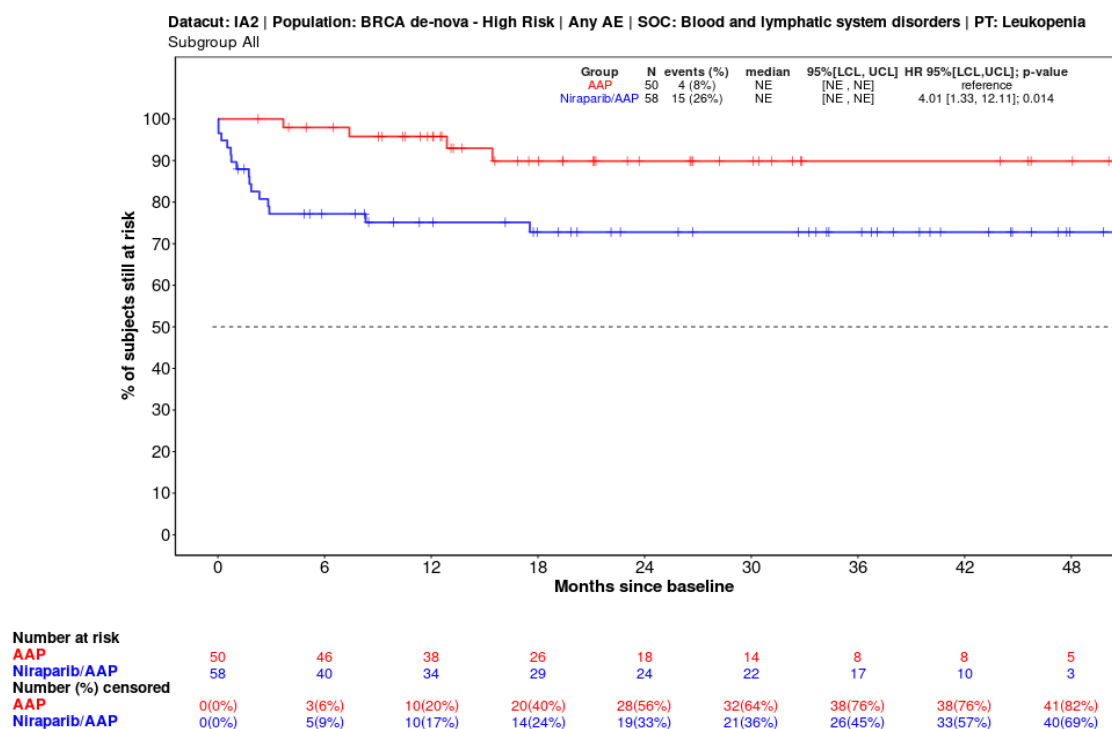


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | PT: Leukopenie* in der Studie AMPLITUDE

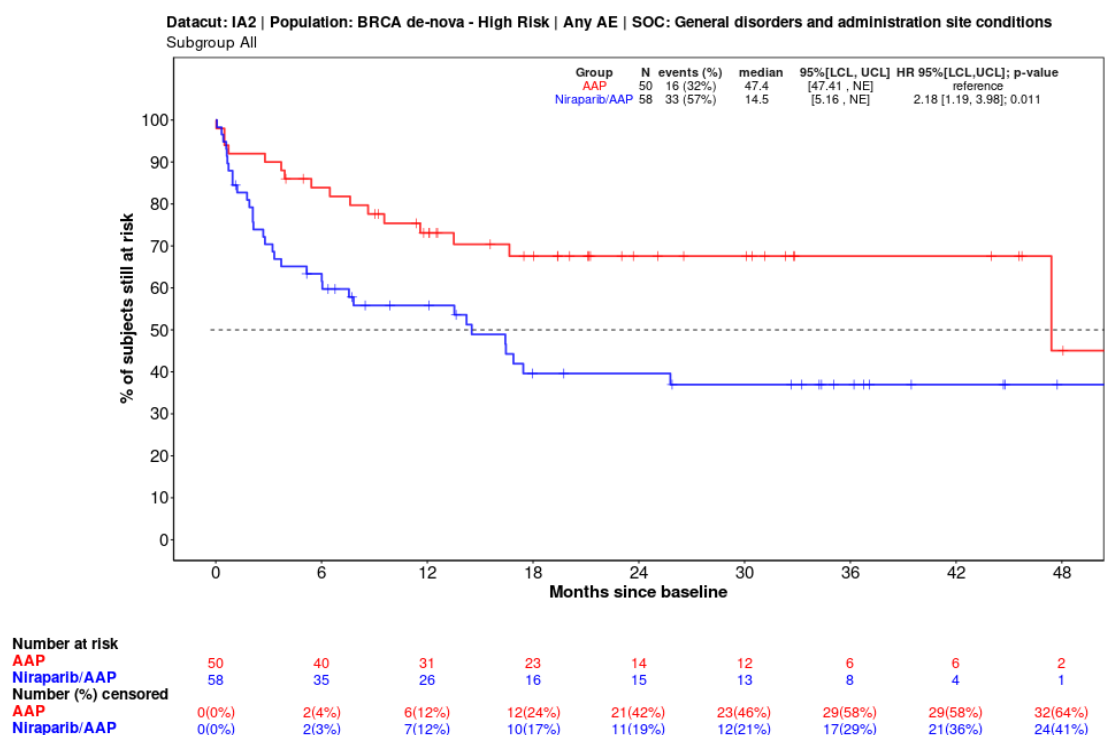


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Studie AMPLITUDE

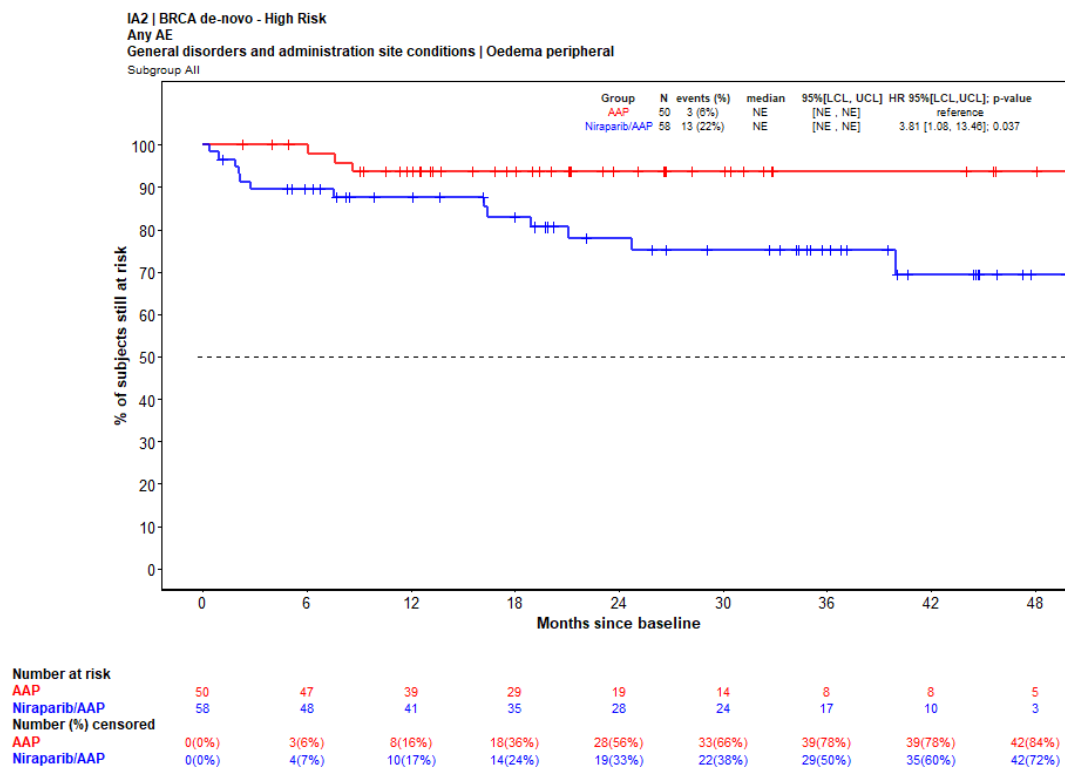


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | *PT: Peripheres Ödem* in der Studie AMPLITUDE

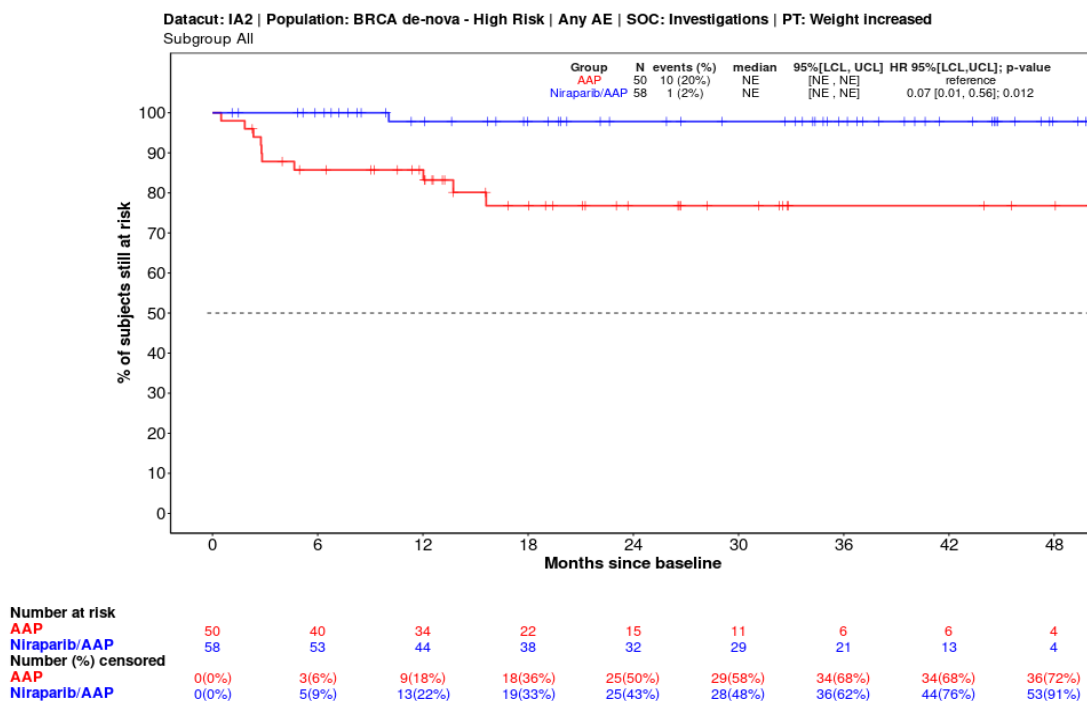


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Untersuchungen* | *PT: Gewichtszunahme* in der Studie AMPLITUDE

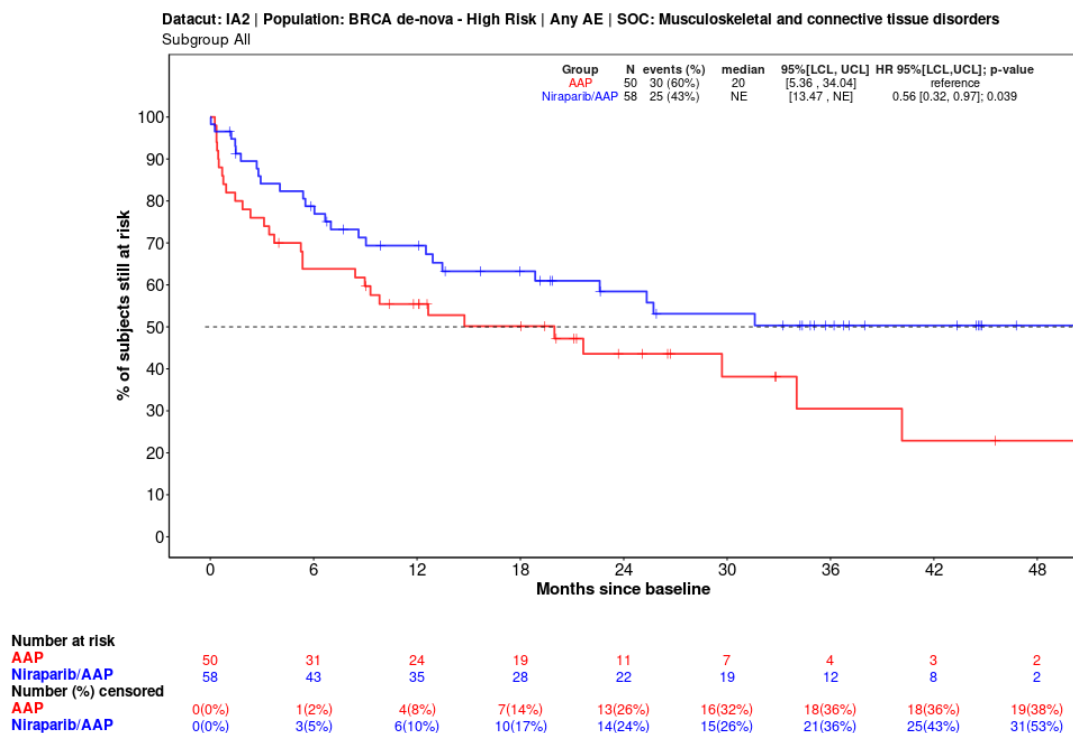


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* in der Studie AMPLITUDE

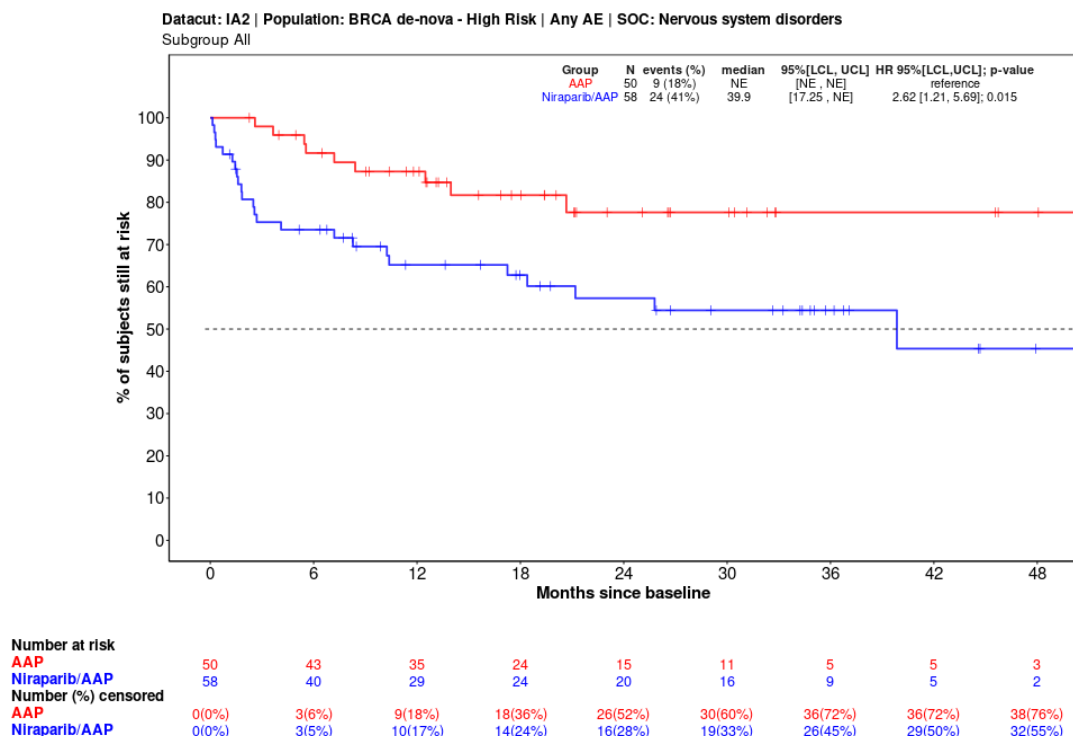


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems* in der Studie AMPLITUDE

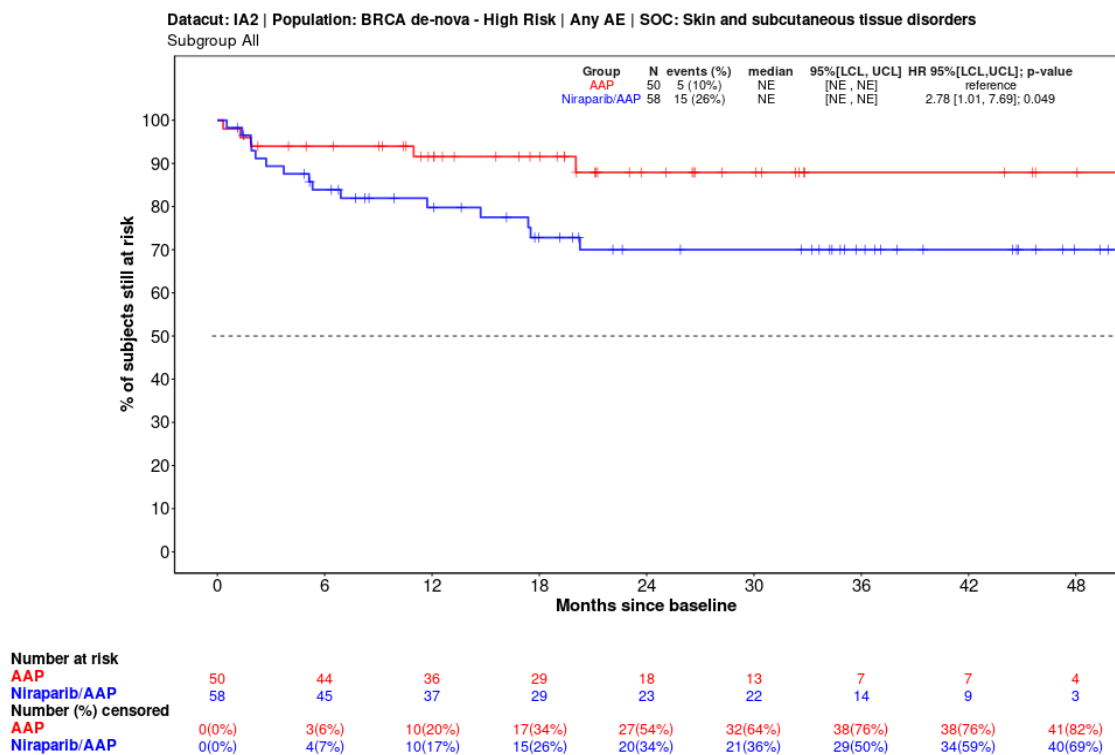


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* in der Studie AMPLITUDE

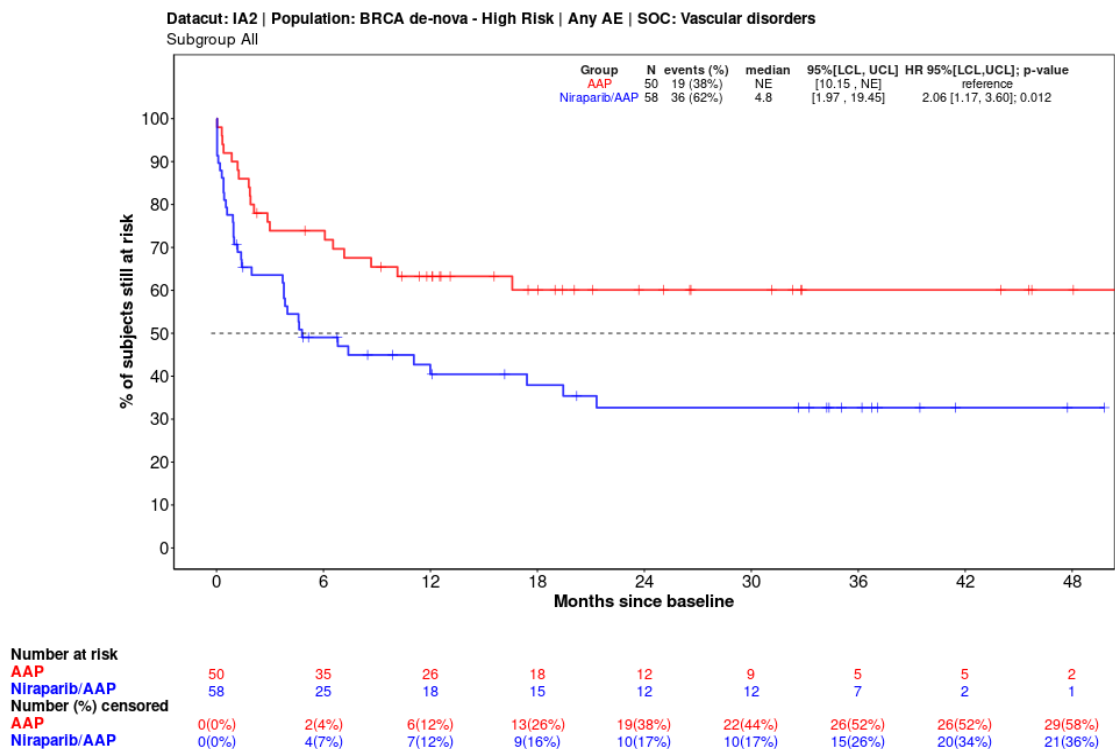


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Gefäßerkrankungen* in der Studie AMPLITUDE

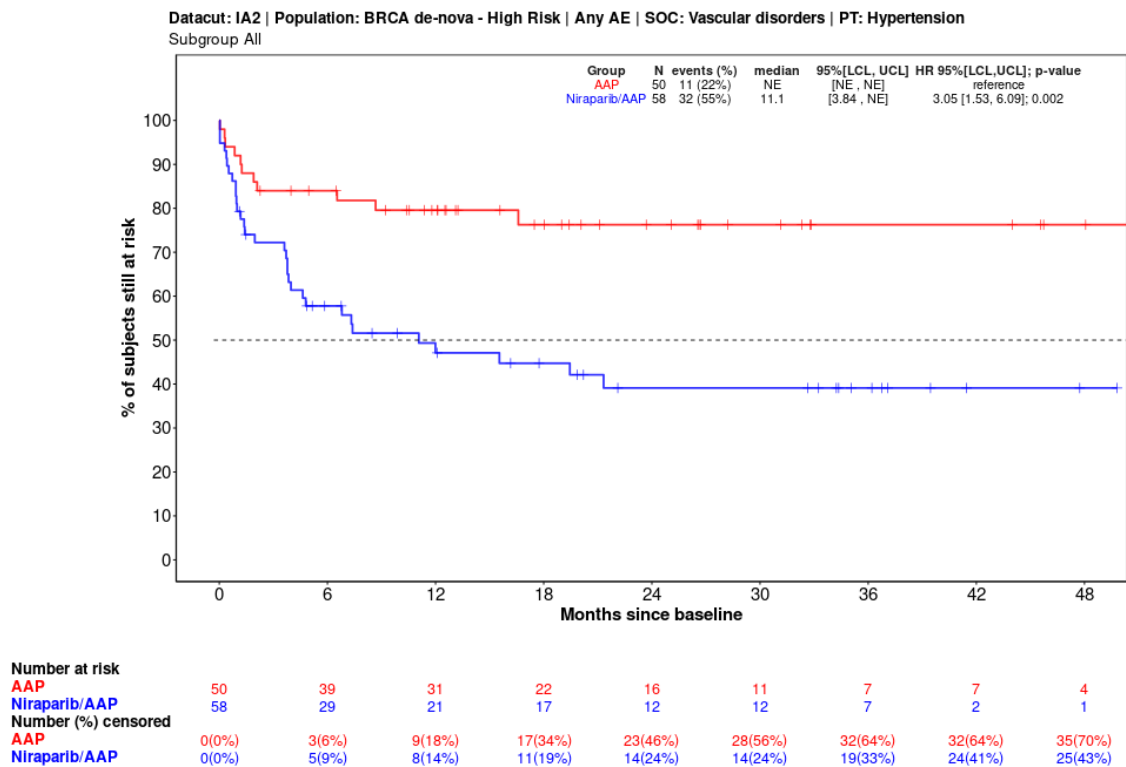


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC: Gefäßerkrankungen* | PT: Hypertonie in der Studie AMPLITUDE

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

4.3.1.3.1.4.2.2 SUE

Tabelle 4-71: Detaildarstellung *SUE* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Analysepopulation	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	5,32 [0,60; 46,82] 0,1025	4,92 [0,58; 41,70] 0,1441	7,76% [-0,89%; 16,40%] 0,0788	4,36 [0,52; 36,86] 0,1759
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0852	NA [NA; NA]	6,14% [-0,12%; 12,41%] 0,0545	NA [0,00; NA] 0,9952
Schwerwiegendes UE SOC: Herzerkrankungen								
Analysepopulation	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,49; 13,86] 0,2545	2,46 [0,49; 12,22] 0,2712	5,78% [-3,67%; 15,22%] 0,2308	2,21 [0,44; 11,19] 0,3381
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,22; 8,64] 0,7294	1,36 [0,24; 7,81] 0,7294	1,43% [-6,56%; 9,42%] 0,7258	1,17 [0,19; 7,13] 0,8620

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegendes UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0956	NA [NA; NA]	5,39% [-0,49%; 11,26%] 0,0723	NA [0,00; NA] 0,9958
Schwerwiegendes UE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	4,53 [0,93; 22,04] 0,0465	4,01 [0,88; 18,37] 0,0736	11,92% [0,92%; 22,92%] 0,0336	3,41 [0,73; 15,97] 0,1199
Schwerwiegendes UE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pneumonie								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,28; 28,08] 0,3588	2,72 [0,29; 25,31] 0,3787	3,41% [-3,62%; 10,44%] 0,3421	2,39 [0,25; 23,14] 0,4516
Schwerwiegendes UE SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,33; 10,75] 0,4739	1,81 [0,35; 9,48] 0,4797	3,23% [-5,40%; 11,85%] 0,4636	1,48 [0,27; 8,18] 0,6530
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,33; 31,14] 0,2991	3,10 [0,33; 29,57] 0,3247	4,16% [-3,21%; 11,53%] 0,2682	2,84 [0,31; 26,31] 0,3583

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,17; 2,69] 0,5835	0,70 [0,19; 2,61] 0,5918	-3,00% [-13,68%; 7,69%] 0,5824	0,58 [0,15; 2,26] 0,4361
Schwerwiegendes UE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akutes Nierenversagen								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1545	NA [NA; NA]	4,35% [-0,97%; 9,67%] 0,1092	NA [0,00; NA] 0,9962
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRest Cancer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für den Endpunkt *SUE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *SUE* keine signifikanten SOC oder PT.

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

4.3.1.3.1.4.2.3 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-72: Detaildarstellung *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>								
Analysepopulation	27/58 (46,6%)	23,52 [5,55; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	13,69 [3,79; 49,44] <0,0001	7,82 [2,49; 24,51] 0,0004	40,47% [25,92%; 55,02%] <0,0001	10,85 [3,27; 35,98] <0,0001
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie</i>								
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	11,35 [2,48; 52,07] 0,0003	8,09 [1,94; 33,78] 0,0041	28,08 % [14,75%; 41,41%] <0,0001	9,96 [2,30; 43,04] 0,0021
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie</i>								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0094	NA [NA; NA]	12,57% [3,95%; 21,19%] 0,0043	NA [0,00; NA] 0,9933
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Lymphopenie</i>								
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,90 [0,55; 43,49] 0,1201	4,54 [0,55; 37,49] 0,1605	7,00% [-1,38%; 15,38%] 0,1015	4,85 [0,57; 41,51] 0,1496

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Thrombozytopenie								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0956	NA [NA; NA]	5,39% [-0,49%; 11,26%] 0,0723	NA [0,00; NA] 0,9956
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Herzerkrankungen								
Analysepopulation	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,49; 13,86] 0,2545	2,46 [0,49; 12,22] 0,2712	5,78% [-3,67%; 15,22%] 0,2308	2,21 [0,44; 11,19] 0,3381
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,09; 3,69] 0,5703	0,60 [0,11; 3,47] 0,5728	-2,35% [-10,50%; 5,81%] 0,5730	0,51 [0,08; 3,13] 0,4703
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,17; 4,69] 0,9028	0,91 [0,19; 4,29] 0,9024	-0,55% [-9,36%; 8,26%] 0,9026	0,76 [0,15; 3,79] 0,7362
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,69; 5,77] 0,2028	1,79 [0,71; 4,50] 0,2154	9,39% [-4,61%; 23,39%] 0,1887	1,59 [0,59; 4,29] 0,3579

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pneumonie								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,28; 28,08] 0,3588	2,72 [0,29; 25,31] 0,3787	3,41% [-3,62%; 10,44%] 0,3421	2,39 [0,25; 23,14] 0,4516
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,06; 3,12] 0,3984	0,43 [0,06; 3,24] 0,4123	-3,39% [-11,17%; 4,39%] 0,3935	0,43 [0,07; 2,71] 0,3659
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,21; 3,81] 0,8867	0,91 [0,24; 3,43] 0,8862	-0,73% [-10,80%; 9,33%] 0,8865	0,73 [0,18; 2,94] 0,6547
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Untersuchungen								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,77] 0,3984	0,51 [0,11; 2,46] 0,4050	-3,39% [-12,03%; 5,26%] 0,4427	0,37 [0,06; 2,43] 0,3038
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Analysepopulation	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,37; 3,17] 0,8859	1,07 [0,41; 2,81] 0,8893	0,98% [-12,50%; 14,46%] 0,8864	1,06 [0,40; 2,84] 0,9025

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypokaliämie								
Analysepopulation	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,29; 3,06] 0,9193	0,95 [0,32; 2,83] 0,9223	-0,63% [-12,95%; 11,69%] 0,9201	0,96 [0,33; 2,83] 0,9437
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,13; 4,06] 0,7177	0,73 [0,13; 3,97] 0,7178	-1,59% [-10,07%; 6,89%] 0,7130	0,60 [0,10; 3,59] 0,5726
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0956	NA [NA; NA]	5,39% [-0,49%; 11,26%] 0,0723	NA [0,00; NA] 0,9958
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,27; 9,46] 0,6195	1,55 [0,27; 8,86] 0,6211	2,18% [-6,11%; 10,48%] 0,6058	1,43 [0,25; 8,08] 0,6847
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Psychiatrische Erkrankungen								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0956	NA [NA; NA]	5,39% [-0,49%; 11,26%] 0,0723	NA [0,00; NA] 0,9957

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,36; 5,11] 0,6537	1,33 [0,38; 4,63] 0,6591	2,57% [-8,45%; 13,59%] 0,6473	1,15 [0,32; 4,17] 0,8341
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akutes Nierenversagen								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1545	NA [NA; NA]	4,35% [-0,97%; 9,67%] 0,1092	NA [0,00; NA] 0,9962
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Gefäßerkrankungen								
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,91; 16,05] 0,0008	3,86 [1,55; 9,61] 0,0037	28,29% [13,07%; 43,50%] 0,0003	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie								
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,91; 16,05] 0,0008	3,86 [1,55; 9,61] 0,0037	28,29% [13,07%; 43,50%] 0,0003	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Gesamt SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (46,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (6,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,52 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=10,85 [3,27; 35,98]; <0,0001).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | PT: *Anämie* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (4,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=9,96 [2,30; 43,04]; 0,0021).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Gesamt SOC: *Gefäßkrankungen* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,62 [1,74; 12,22]; 0,0021).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der SOC: *Gefäßkrankungen* | PT: *Hypertonie* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (39,7 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,62 [1,74; 12,22]; 0,0021).

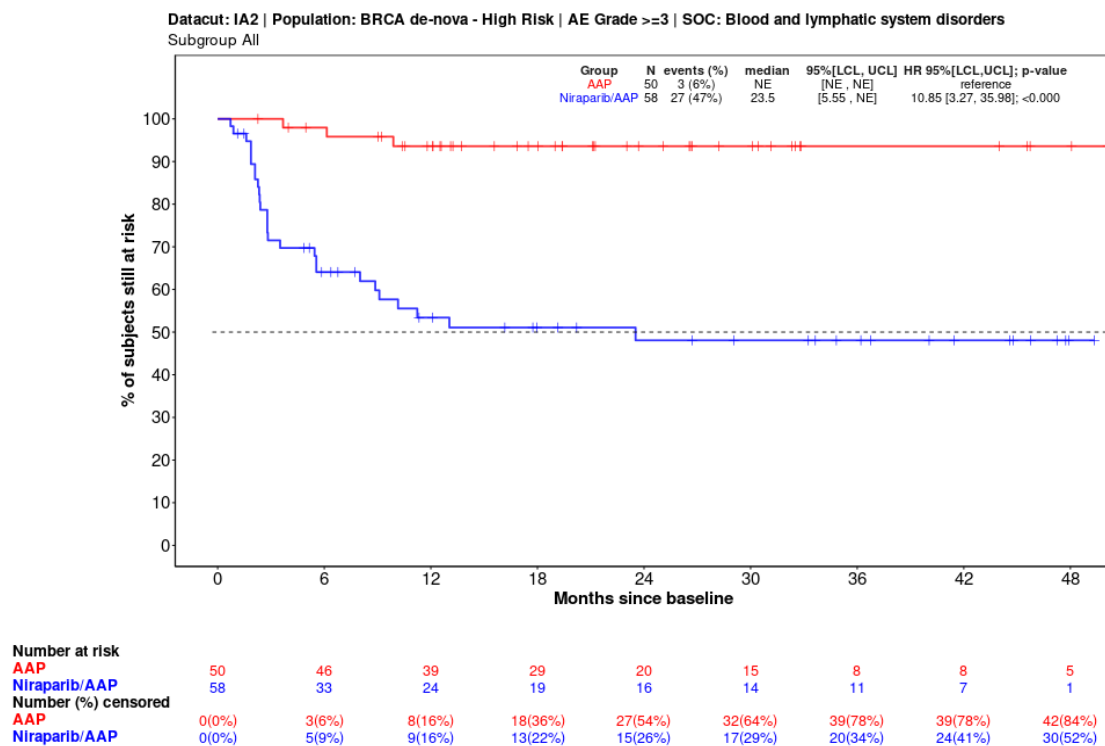


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie AMPLITUDE

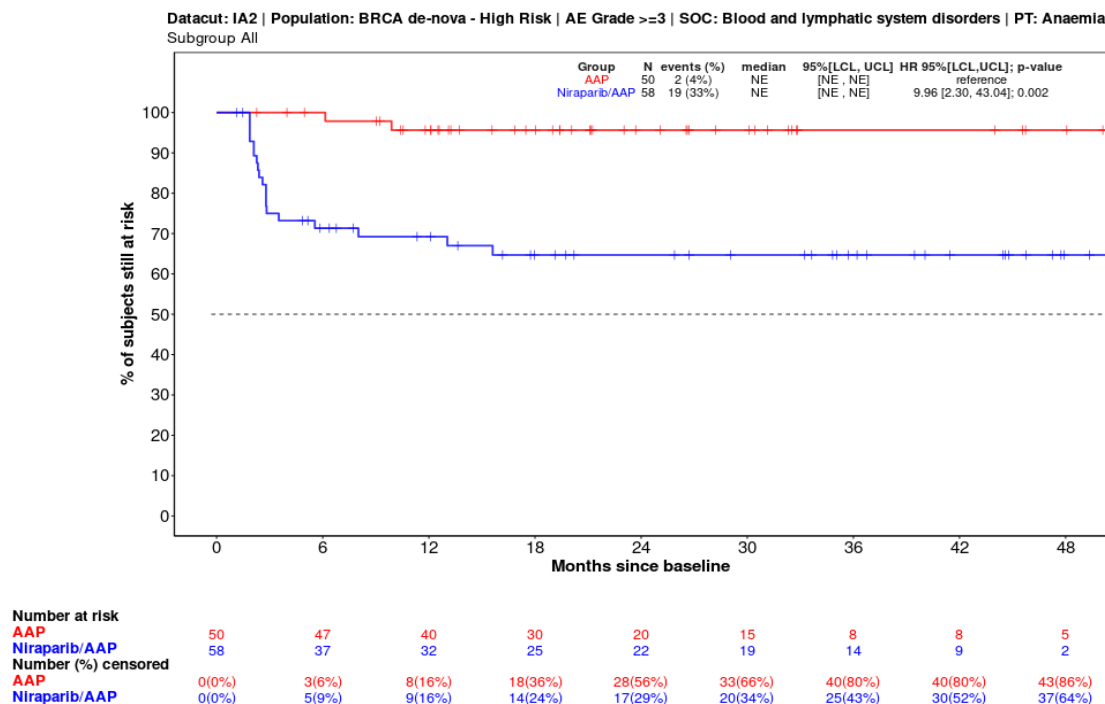


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | PT: Anämie* aus der Studie AMPLITUDE

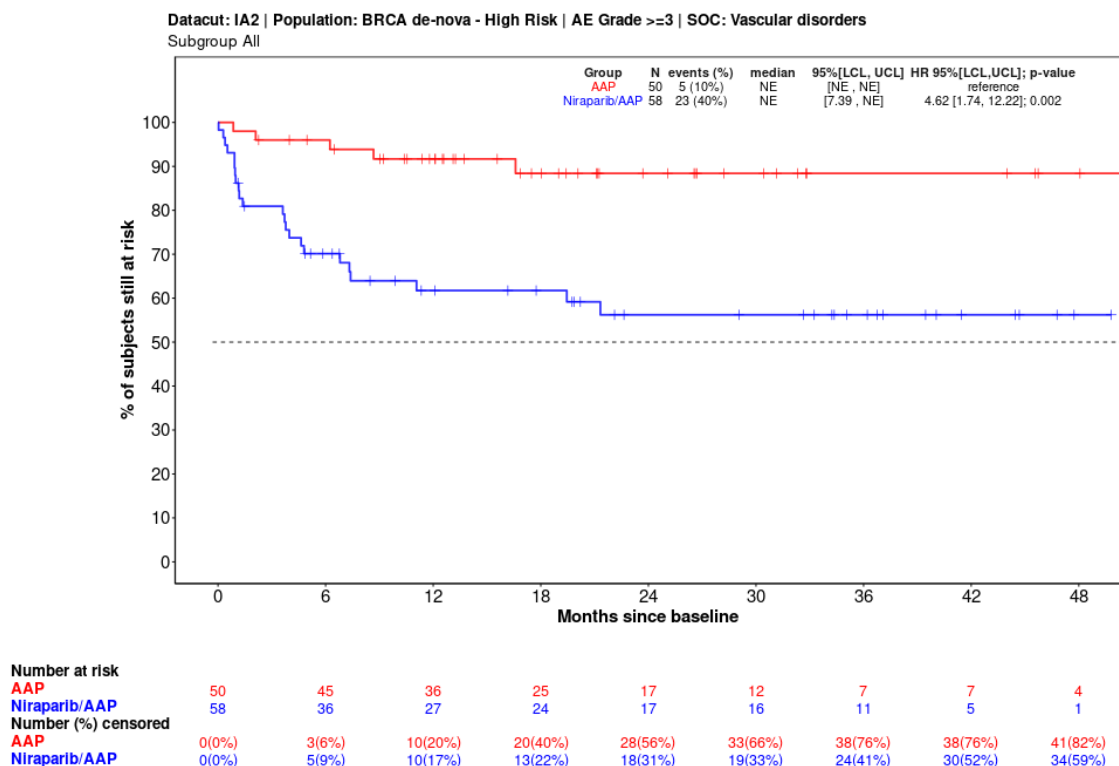


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *SOC: Gefäßerkrankungen* aus der Studie AMPLITUDE

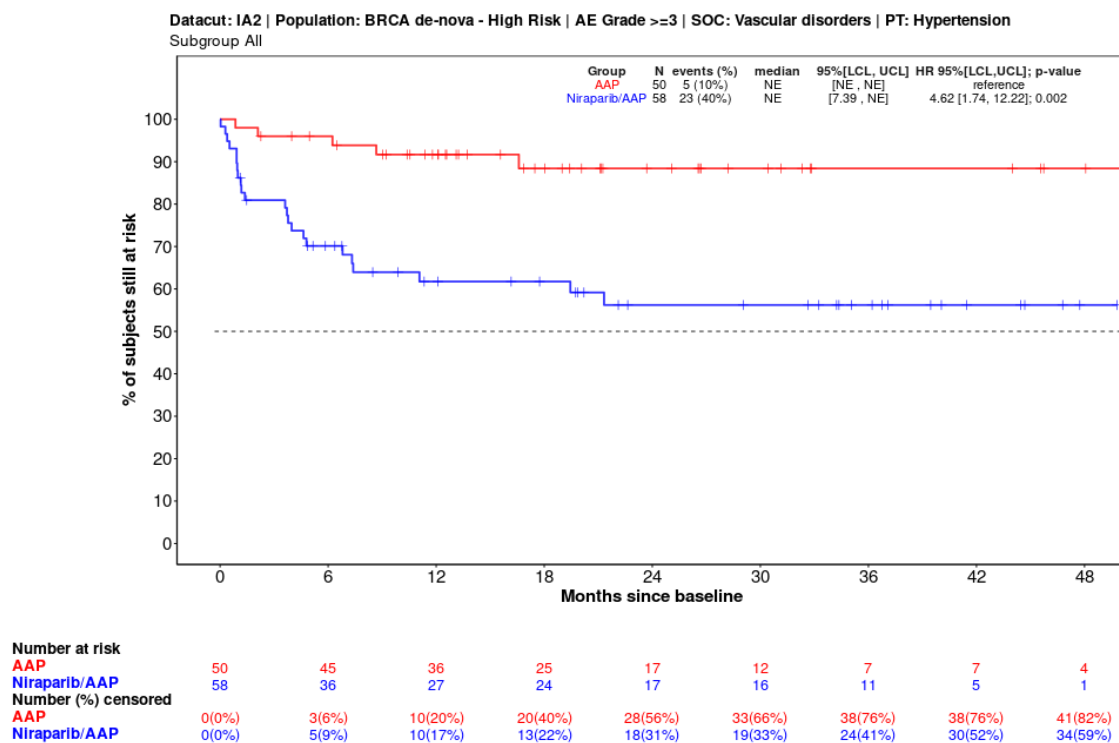


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *SOC: Gefäßerkrankungen | PT: Hypertonie* aus der Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.1.4.2.4 UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Tabelle 4-73: Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1758	NA [NA; NA]	3,59 % [-1,25 %; 8,44 %] 0,1461	NA [0,00; NA] 0,9966
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Hämolytische Anämie								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Herzerkrankungen								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,06; 14,88] 0,9449	0,91 [0,06; 14,12] 0,9447	-0,18 % [-5,37 %; 5,01 %] 0,9448	0,77 [0,05; 12,44] 0,8546

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Herzerkrankungen PT: Herz- und Atemstillstand								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Herzerkrankungen PT: Herztillstand								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,06; 14,88] 0,9449	0,91 [0,06; 14,12] 0,9447	-0,18 % [-5,37 %; 5,01 %] 0,9448	0,85 [0,05; 13,52] 0,9054
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Chronische Gastritis								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Abdominalschmerz								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Analysepopulation	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1758	NA [NA; NA]	3,59 % [-1,25 %; 8,44 %] 0,1461	NA [0,00; NA] 0,9966
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Asthenie								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Plötzlicher Tod								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0956	NA [NA; NA]	5,39 % [-0,49 %; 11,26 %] 0,0723	NA [0,00; NA] 0,9958
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: COVID-19-Pneumonie								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Diszitis								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9978
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9979
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen PT: Oberschenkelfraktur								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9979
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,06; 14,88] 0,9449	0,91 [0,06; 14,12] 0,9447	-0,18 % [-5,37 %; 5,01 %] 0,9448	0,90 [0,06; 14,64] 0,9426

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Rückenschmerzen								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Knochenschmerzen								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT: B-Zell-Lymphom								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9975

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,06; 14,88] 0,9449	0,91 [0,06; 14,12] 0,9447	-0,18 % [-5,37 %; 5,01 %] 0,9448	0,76 [0,05; 12,42] 0,8447
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schläfrigkeit								
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/50 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3408	NA [NA; NA]	1,80 % [-1,66 %; 5,25 %] 0,3086	NA [0,00; NA] 0,9985
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Kompression des Rückenmarks								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse PT: Beckenschmerz								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse PT: Dammschmerz								
Analysepopulation	0/58 (0%)	NA [NA; NA]	1/50 (2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2938	0,00 [NA; NA]	-1,98 % [-5,85 %; 1,89 %] 0,3164	0,00 [0,00; NA] 0,9975
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CANcer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* wurden alle SOC und PT unabhängig der Häufigkeitsschwellen ausgewertet.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

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 4.3.1.3.1.²²

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppenanalysen

Für die in der Studie AMPLITUDE durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in Tabelle 4-4 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-74 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 - <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	ECOG-Status (0 vs. ≥1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. >3)	Gleason-Score (≤7 vs. >7)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika vs. Rest der Welt)	Vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (≤3 vs. >3 Monaten)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)	Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig)	Stadium der Metastasierung ^a (M0 vs. M1)	Dauer der Behandlung mit ADT (<3 Monate vs. ≥3 Monate)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	Laktatdehydrogenase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)	Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)
Mortalität																		
OS																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
Morbidität																		
rPFS																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
TSP																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
TCC																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
Schmerz gemäß BPI-SF																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 - <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	ECOG-Status (0 vs. ≥1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. >3)	Gleason-Score (≤7 vs. >7)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika vs. Rest der Welt)	Vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (≤3 vs. >3 Monaten)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)	Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig)	Stadium der Metastasierung ^a (M0 vs. M1)	Dauer der Behandlung mit ADT (<3 Monate vs. ≥3 Monate)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	Laktatdehydrogenase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)	Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)
Zeit bis zur Schmerzprogression																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
EQ-5D VAS																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
FACT-P																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse																		
AMPLITUDE	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 - <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	
Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	
ECOG-Status (0 vs. ≥1)	
Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. >3)	
Gleason-Score (≤7 vs. >7)	
Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika vs. Rest der Welt)	
Vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein)	
Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (≤3 vs. >3 Monaten)	
Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	
Knochenmetastasen (ja vs. nein)	
Anzahl Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	
Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)	
Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig)	
Stadium der Metastasierung^a (M0 vs. M1)	
Dauer der Behandlung mit ADT (<3 Monate vs. ≥3 Monate)	
PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	
Laktatdehydrogenase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)	
Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert (ja vs. nein)	

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (54) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen zu der Studie AMPLITUDE aufgeführt (3).

a: Da die Analysepopulation nur Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen erfasst und als Zuschnittskriterium für „neudiagnostiziert“ alle Patienten M1 Status haben müssen, sind sowohl alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „*BRCA1/2*-Mutationsstatus“, als auch ausschließlich Patienten mit M1 in der Subgruppe „Stadium der Metastasierung“ im Zuschnitt für die Analysepopulation enthalten. Damit entfällt eine Analyse für diese Subgruppen.

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie, *BRCA1/2*: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2. BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, M: Metastase, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), NA: nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben, PSA: Prostataspezifisches Antigen, TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind im Folgenden für die Studie AMPLITUDE für die Population (siehe Tabelle 4-75) dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert.

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

4.3.1.3.2.2 Interaktion p-Werte Subgruppen

Tabelle 4-75: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität für die Studie AMPLITUDE

Endpunkt	Subgruppe ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Gesamtüberleben														
AMPLITUDE	0,8803	0,6737	0,1347	0,7417	0,084	0,9719	0,4883	1	0,3504	0,2445	0,9117	0,3418	0,0487	0,984
IA1 Zeit bis zum radiografischen progressionsfreien Überleben (rPFS)														
AMPLITUDE	0,8157	0,5059	0,7924	0,3795	0,8543	0,4026	0,2073	1	0,8362	0,8460	0,6002	0,6318	0,0145	0,9894
IA2 Zeit bis zum radiografischen progressionsfreien Überleben (rPFS)														
AMPLITUDE	0,6124	0,3917	0,3902	0,409	0,9686	0,5079	0,2368	n.d.	0,4321	0,8001	0,5329	0,6173	0,0112	0,989
IA2 Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF Stärkster Schmerz, Item 3)														
AMPLITUDE	0,1258	0,094	0,1937	0,8677	0,9982	0,5827	0,3497	n.d.	0,1306	0,9931	0,309	0,966	0,2806	0,4748
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)														
AMPLITUDE	0,6977	0,4219	0,0356	0,6652	0,1658	0,2219	0,1911	0,9999	0,5332	0,008	0,2021	0,4138	0,3217	0,7847

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

Endpunkt	Subgruppe ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung)														
AMPLITUDE	0,507	0,639	0,9771	0,6124	0,0758	0,9065	0,3275	n.d.	0,9173	0,014	0,4215	0,5562	0,0741	0,9546
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse														
AMPLITUDE	1	0,9951	1	0,9938	0,9996	0,9947	0,9945	n.d.	0,9949	0,9951	0,9959	1	0,9951	0,9945
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zur chronischen Opioidgabe														
AMPLITUDE	0,8085	0,1332	0,8219	0,9387	1	0,9931	0,7997	1	0,3598	0,0494	0,2998	0,6366	0,3851	1
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen und beckenbezogenen Symptome														
AMPLITUDE	0,8476	0,9944	0,9965	0,786	0,0818	0,5424	0,2018	n.d.	0,9944	0,9928	0,9947	1	0,9926	0,9999
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen														
AMPLITUDE	1	0,4698	0,9283	0,9095	0,3487	0,9956	0,3065	n.d.	0,1441	0,9927	0,7478	0,9998	0,9935	0,9933
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe														
AMPLITUDE	1	1	1	0,9999	0,9999	0,9999	0,9988	n.d.	1	0,9998	0,9999	1	0,9999	0,9993

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

Endpunkt	Subgruppe ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression - Komponente: Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs														
AMPLITUDE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IA2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)														
AMPLITUDE	0,7088	0,4433	0,0378	0,6436	0,1767	0,2360	0,1919	0,9999	0,5279	0,0095	0,2125	0,4244	0,3307	0,7905
IA2 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie														
AMPLITUDE	0,5097	0,3423	0,2351	0,9146	0,8174	0,6253	0,8372	n.d.	0,6594	0,9909	0,7480	0,3865	0,3072	0,9860
IA2 BPI-SF Schmerzintensität ≥Schwellenwert 1,5 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,264	0,1572	0,7575	0,1038	0,3788	0,651	0,4436	n.d.	0,7679	0,1008	0,119	0,2426	0,2071	0,1736
IA2 BPI-SF Stärkster Schmerz (Item 3) ≥Schwellenwert 1,5 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,1315	0,5095	0,8611	0,5138	0,2202	0,9635	0,9044	n.d.	0,5467	0,2703	0,0472	0,2291	0,9242	0,1051
IA2 EQ5D-VAS ≥Schwellenwert 15 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,6716	0,3855	0,8172	0,6525	0,2351	0,4679	0,6777	n.d.	0,2991	0,0891	0,5206	0,2737	0,3089	0,5579

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

Endpunkt	Subgruppe ^a										
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)
											Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)
											Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)
											Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
a: Da die Analysepopulation nur Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen erfasst und als Zuschnittskriterium für „neudiagnostiziert“ alle Patienten M1 Status haben sowie innerhalb von 3 Monaten nach initialer Diagnose randomisiert sein müssen, sind sowohl alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „<i>BRCA1/2-Mutationsstatus (Ja vs. Nein)</i>“, als auch ausschließlich Patienten mit M1 in der Subgruppe „<i>Stadium der Metastasierung (M0 vs. M1)</i>“ im Zuschnitt für die Analysepopulation enthalten. Zudem können die Patienten keine „<i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (≤3 vs. >3 Monaten)</i>“ über 3 Monate aufweisen. Damit entfällt eine Analyse dieser Subgruppen. b: Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen <i>Gleason-Gesamtscore bei (Erst)diagnose (≤7 vs. >7)</i>, <i>Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)</i> und <i>Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig)</i>. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, IA: Interimsanalyse, INV: Prüfarzt (Investigator), LDH: Laktatdehydrogenase, M: Metastase, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), n.d.: nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben, PSA: Prostata-spezifisches Antigen, TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)											

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

Tabelle 4-76: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie AMPLITUDE

Endpunkt	Subgruppe ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscores (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Gesamtscore FACT-P ≥Schwellenwert 23,4 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,95	0,26	0,5837	0,0576	0,1435	0,1268	0,0569	n.d.	0,8317	0,0477	0,6503	0,5201	0,6428	0,3248
IA2 FACT-P (EWB) ≥Schwellenwert 3,6 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,943	0,4478	0,5797	0,603	0,9062	0,9534	0,6574	n.d.	0,6869	0,0039	0,0677	0,1019	0,7869	0,0987
IA2 FACT-P (FWB) ≥Schwellenwert 4,2 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,9854	0,8623	0,9211	0,3439	0,6503	0,078	0,0087	n.d.	0,3735	0,0352	0,4383	0,3021	0,4651	0,1337
IA2 FACT-P (PWB) ≥Schwellenwert 4,2 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,555	0,8545	0,1148	0,3266	0,0977	0,1059	0,2161	n.d.	0,2626	0,0102	0,7803	0,7077	0,7731	0,6807
IA2 FACT-P (SWB) ≥Schwellenwert 4,2 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,0616	0,9449	0,9314	0,8332	0,4045	0,1251	0,2807	n.d.	0,138	0,6282	0,7458	0,3608	0,1068	0,9314

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

Endpunkt	Subgruppe ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 bis <75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPL-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤ 7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤ 10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 FACT-P (PCS) $\geq$ Schwellenwert 7,2 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,457	0,8567	0,3627	0,217	0,8578	0,323	0,612	n.d.	0,702	0,5416	0,5628	0,6094	0,9113	0,3305
IA2 FACT-P (FACT-G) $\geq$ Schwellenwert 16,2 - erste Verschlechterung														
AMPLITUDE	0,4188	0,5201	0,7713	0,3969	0,3543	0,1201	0,0644	n.d.	0,87	0,0373	0,6683	0,2019	0,6002	0,3134
a: Da die Analysepopulation nur Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen erfasst und als Zuschnittskriterium für „neudiagnostiziert“ alle Patienten M1 Status haben sowie innerhalb von 3 Monaten nach initialer Diagnose randomisiert sein müssen, sind sowohl alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „<i>BRCA1/2</i>-Mutationsstatus (Ja vs. Nein)“, als auch ausschließlich Patienten mit M1 in der Subgruppe „<i>Stadium der Metastasierung (M0 vs. M1)</i>“ im Zuschnitt für die Analysepopulation enthalten. Zudem können die Patienten keine „<i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (≤ 3 vs. >3 Monaten)</i>“ über 3 Monate aufweisen. Damit entfällt eine Analyse dieser Subgruppen. b: Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen <i>Gleason-Gesamtscore bei (Erstdiagnose (≤ 7 vs. >7))</i>, <i>Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)</i> und <i>Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig)</i>.														

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

Endpunkt	Subgruppe ^a
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	
Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	
BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	
Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	
Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	
Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	
Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	
Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	
Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	
Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	
Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch)	
Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	
Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	
Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)	

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie, *BRCA1/2*: BReast Cancer Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, IA: Interimsanalyse, INV: Prüfarzt (Investigator), LDH: Laktatdehydrogenase, M: Metastase, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), n.d.: nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben, PSA: Prostataspezifisches Antigen, TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie) TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

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

Tabelle 4-77: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie *unerwünschte Ereignisse* für die Studie AMPLITUDE

Endpunkt	Subgruppen ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch vs. andere)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Jegliche UE														
AMPLITUDE	0,6973	0,3324	0,2695	0,2772	0,6153	0,0269	0,1594	0,1366	0,1982	0,6152	0,14	0,3739	0,2893	0,4169
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems														
AMPLITUDE	0,7977	0,3612	0,2601	0,6991	0,7413	0,4072	0,4407	0,9848	0,2044	0,0255	0,0057	0,1066	0,6506	0,963
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie														
AMPLITUDE	0,7133	0,3071	0,2338	0,4709	0,7608	0,9774	0,828	0,9869	0,3753	0,0015	0,0282	0,0432	0,9965	0,809
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Leukopenie														
AMPLITUDE	0,9353	0,5034	0,5179	0,4746	0,9927	0,829	0,5893	0,9998	0,7909	0,9932	0,1412	0,5352	0,9915	0,9996
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie														
AMPLITUDE	0,9999	0,8236	1	0,6231	0,3013	0,9317	0,9901	0,9997	0,5048	0,9934	0,9299	0,9991	0,7055	0,9994

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

Endpunkt	Subgruppen ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlichen Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch vs. andere)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort														
AMPLITUDE	0,8019	0,3645	0,7343	0,8198	0,3368	0,6636	0,424	0,0634	0,5914	0,2943	0,4424	0,2109	0,2344	0,9862
IA2 Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem														
AMPLITUDE	0,8113	0,9783	0,7666	0,7685	0,9936	0,3969	0,9571	1	0,9938	0,1683	0,3698	0,9519	0,9933	0,9941
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems														
AMPLITUDE	0,2967	0,4887	0,0445	0,4509	0,2265	0,3755	0,8147	0,9899	0,4671	0,9913	0,4775	0,6307	0,6581	0,9901
IA2 Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes														
AMPLITUDE	0,3908	0,3751	0,4234	0,8703	0,989	0,6155	0,9927	0,9932	0,6253	0,9925	0,9924	0,8711	0,408	0,9925
IA2 Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen														
AMPLITUDE	0,4714	0,8585	0,1788	0,4568	0,638	0,2812	0,6497	0,9872	0,6461	0,839	0,6377	0,4715	0,727	0,445
IA2 Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie														
AMPLITUDE	0,0888	0,7633	0,1609	0,2487	0,8764	0,366	0,646	0,9887	0,7926	0,872	0,8336	0,1307	0,4643	0,9873

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

Endpunkt	Subgruppen ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlichen Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch vs. andere)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme														
AMPLITUDE	1	0,9933	1	0,9941	0,9955	0,9934	0,9949	0,9998	0,9939	0,9941	0,9956	1	0,9944	0,9947
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)														
AMPLITUDE	0,5564	0,7483	0,6691	0,9914	0,3379	0,6111	0,9118	0,9574	0,6058	0,6546	0,0009	0,0161	0,0916	0,7342
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems														
AMPLITUDE	0,9999	0,9917	0,6455	0,3341	0,2825	0,6746	0,988	0,9997	0,9884	0,1232	0,2232	0,8059	0,9908	0,9921
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie														
AMPLITUDE	1	0,9929	0,7715	0,9909	0,1598	0,5642	0,9901	n.d	0,9909	0,0863	0,708	0,9204	0,9922	0,9932
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Lymphopenie														
AMPLITUDE	1	0,9998	1	0,9943	0,9959	0,9945	0,9948	0,9998	0,9945	0,9998	0,9958	1	0,9956	0,9997
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen														
AMPLITUDE	0,9823	0,4181	0,5526	0,5204	0,9926	0,4592	0,6529	n.d	0,9918	n.d	0,9417	0,9917	0,9995	0,9321

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

Endpunkt	Subgruppen ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließl. Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch vs. andere)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
IA2 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT Hypertonie														
AMPLITUDE	0,9823	0,4181	0,5526	0,5204	0,9926	0,4592	0,6529	n.d	0,9918	n.d	0,9417	0,9917	0,9995	0,9321
IA2 SUE														
AMPLITUDE	0,6289	0,2138	0,3555	0,1617	0,3959	0,4476	0,6292	0,987	0,1403	0,5351	0,6839	0,5652	0,4152	0,9894
IA2 UE, die zum Therapieabbruch führen														
AMPLITUDE	0,8842	0,5281	0,2327	0,4569	0,8354	0,9933	0,1091	n.d	0,991	0,0702	0,9577	0,7902	0,9908	0,9999

Endpunkt	Subgruppen ^a													
	Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 bis <75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Alkalische Phosphatase über oberem Grenzwert (ja vs. nein)	BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) (0 vs. 1 bis 3 vs. >3)	Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Baseline-LDH über dem oberen Normalwert (ja vs. nein)	Baseline PSA über dem Median (ja vs. nein)	Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose ^b (≤ 7 vs. >7)	Anzahl der Knochenläsionen (≤ 10 vs. >10)	Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)	Ethnie (Asiatisch vs. Kaukasisch vs. andere)	Region ^b (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Vorliegen von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Krankheitsvolumen zu Studienbeginn ^b (hoch vs. niedrig)
a: Da die Analysepopulation nur Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen erfasst und als Zuschnittskriterium für „neudiagnostiziert“ alle Patienten M1 Status haben sowie innerhalb von 3 Monaten nach initialer Diagnose randomisiert sein müssen, sind sowohl alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „<i>BRCA1/2</i>-Mutationsstatus (Ja vs. Nein)“, als auch ausschließlich Patienten mit M1 in der Subgruppe „<i>Stadium der Metastasierung (M0 vs. M1)</i>“ im Zuschnitt für die Analysepopulation enthalten. Zudem können die Patienten keine „<i>Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPCa</i> (≤ 3 vs. >3 Monaten)“ über 3 Monate aufweisen. Damit entfällt eine Analyse dieser Subgruppen. b: Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw, Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen Gleason-Gesamtscore bei (Erstdiagnose (≤ 7 vs. >7), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig). Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie, <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, IA: Interimsanalyse, INV: Prüfarzt (Investigator), LDH: Laktatdehydrogenase, M: Metastase, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), n.d.: nicht abschätzbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben, PSA: Prostataspezifisches Antigen, TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)														

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Mortalität**4.3.1.3.2.3.1 OS**

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *OS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben						
Gesamt	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33] 0,3457	0,3443
Gesamtüberleben; Subgruppe: Viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0487						
ja	8/14 (57,1%)	29,14 [11,14; NA]	4/11 (36,4%)	NA [9,33; NA]	1,87 [0,56; 6,22] p=0,3104	0,3027
Nein	15/44 (34,1%)	NA [36,44; NA]	24/39 (61,5%)	33,28 [27,24; 42,61]	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0422	0,0386
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAnCER Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0487. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,87 [0,56; 6,22]; p=0,3104). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,27; 0,98]; p=0,0422). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorliegen von viszerale Metastasen 'ja'/'nein' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

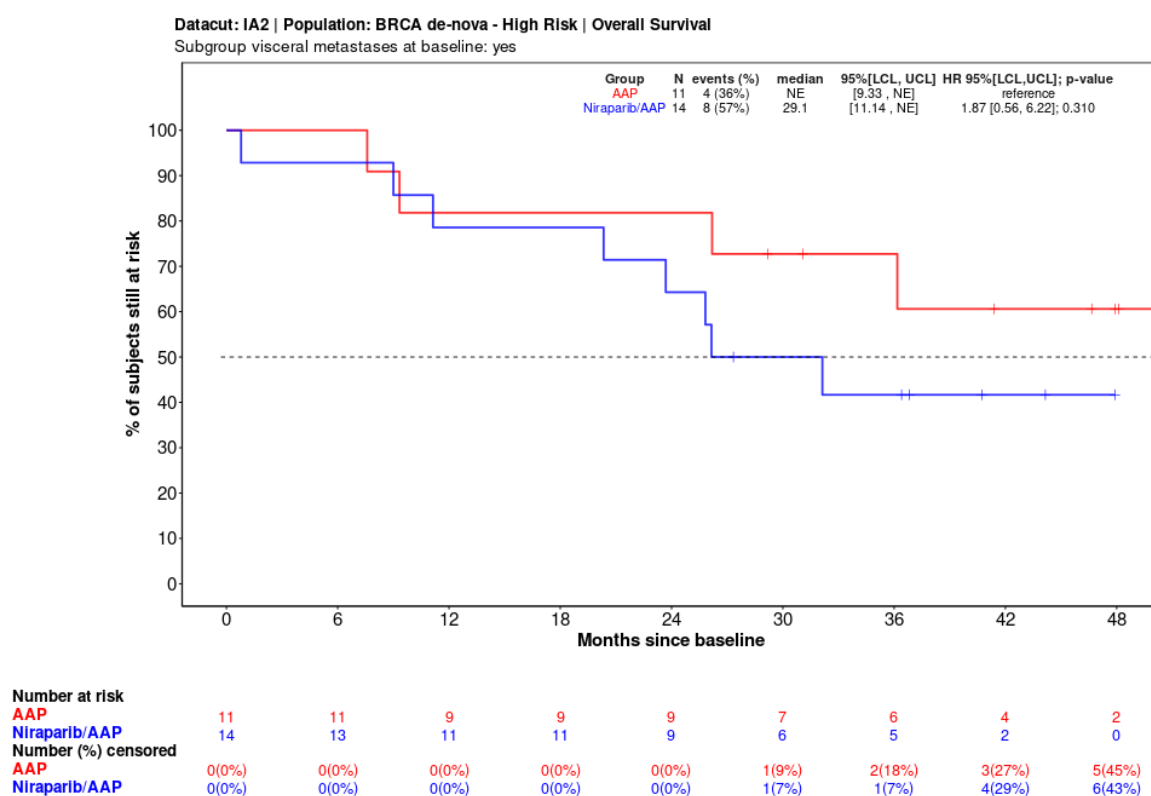


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe: *Viszerale Metastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

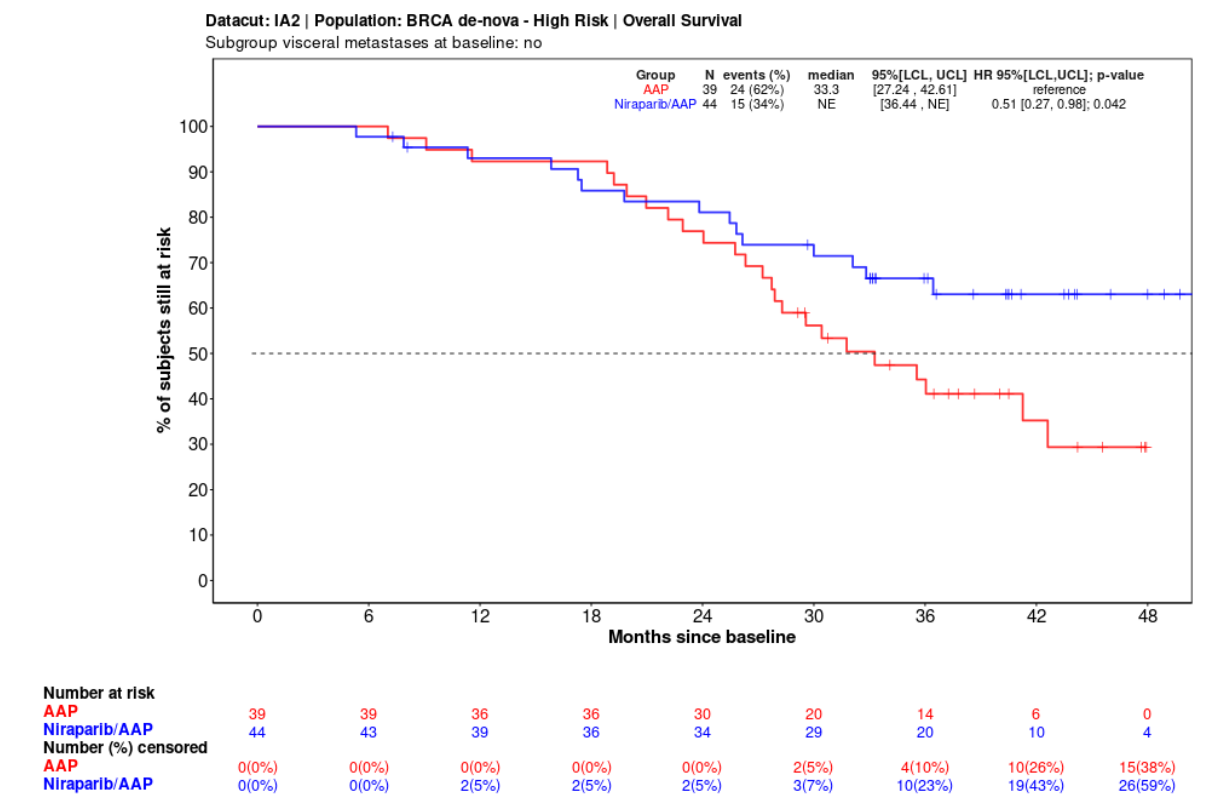


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe: *Viszerale Metastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Morbidität**4.3.1.3.2.4.1 Zeit bis zum rPFS**

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *Zeit bis zum rPFS* für den ersten und zweiten Datenschnitt signifikante Interaktionen in den Subgruppen.

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zum rPFS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, erster Datenschnitt

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum rPFS</i>						
Gesamt	18/58 (31,0%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] 0,0093	0,0077
<i>Zeit bis zum rPFS, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0145</i>						
ja	8/14 (57,1%)	23,69 [7,39; NA]	5/11 (45,5%)	25,99 [7,85; NA]	1,42 [0,46; 4,36] 0,5428	0,5409
nein	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	24/39 (61,5%)	18,60 [12,26; 25,76]	0,26 [0,12; 0,55] 0,0004	0,0002

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Erster Datenschnitt 7. Januar 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum IA1 Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum radiografischen progressionsfreien Überleben* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0145. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,46; 4,36]; p=0,5428). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorliegen von viszerale Metastasen ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

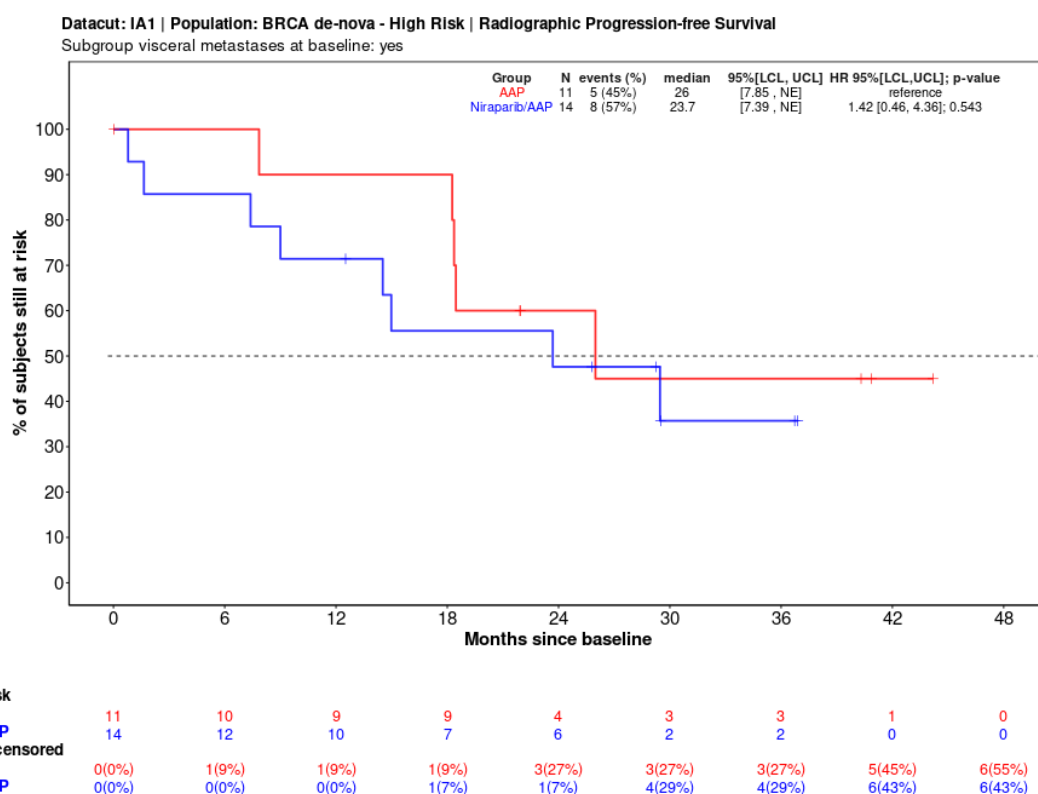


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Radiografisch progressionsfreies Überleben*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE, erster Datenschnitt

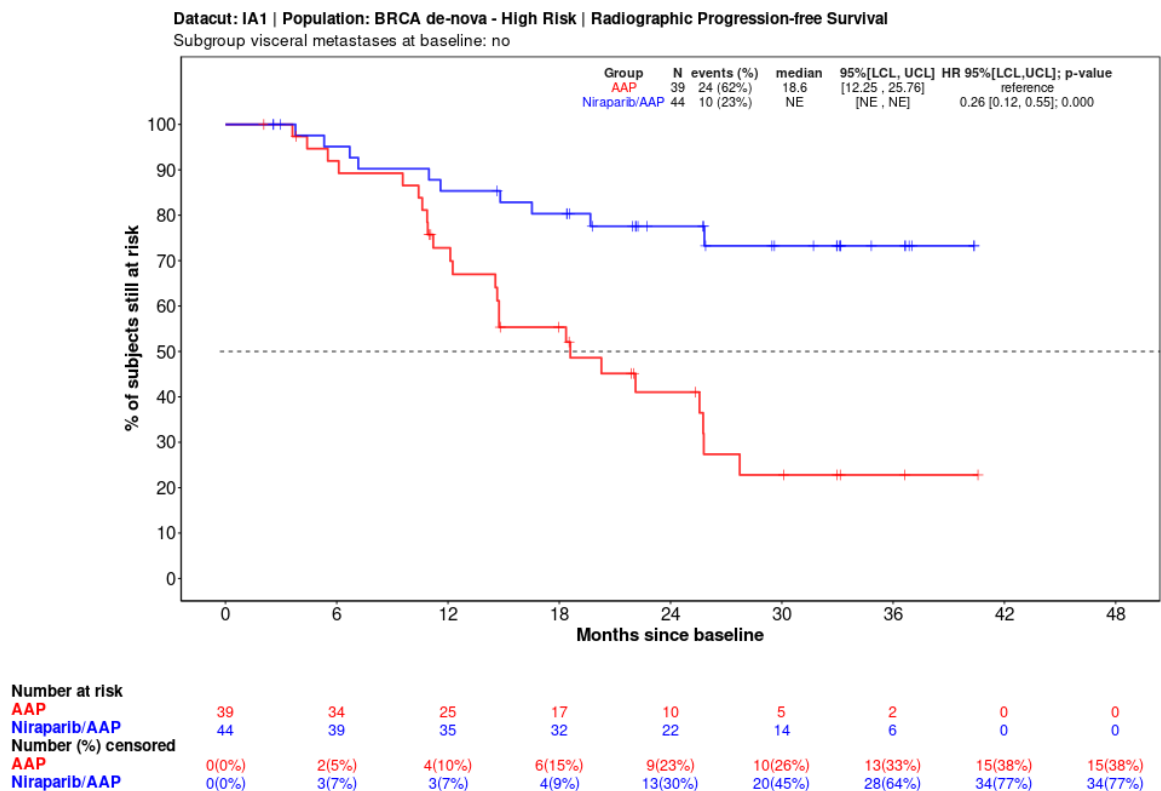


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Radiografisch progressionsfreies Überleben*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE, erster Datenschnitt

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

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zum rPFS* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, zweiter Datenschnitt

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum rPFS</i>						
Gesamt	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72] 0,0021	0,0015
<i>Zeit bis zum rPFS; Subgruppe: Viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0112</i>						
ja	8/14 (57,1%)	23,69 [7,39; NA]	6/11 (54,5%)	25,79 [7,85; NA]	1,21 [0,42; 3,50] p=0,7277	0,7273
Nein	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	27/39 (69,2%)	18,59 [12,26; 25,79]	0,24 [0,12; 0,49] p<0,0001	<0,0001
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben* in der Analyse der Subgruppe *Viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0112. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,42; 3,50]; p=0,7277). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,24 [0,12; 0,49]; p<0,0001). Die Effektschätzungen für die Kategorien Viszerale Metastasen 'ja'/'nein' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

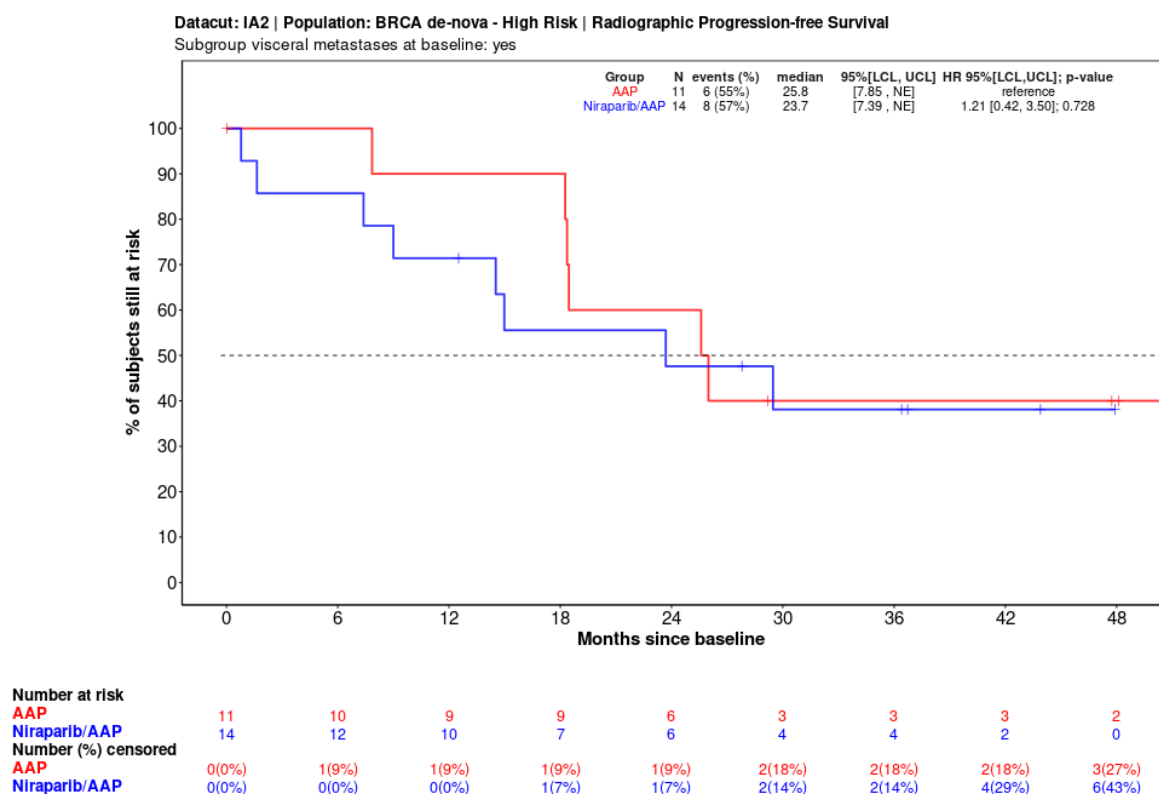


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Radiografisch progressionsfreies Überleben*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen, Kategorie Ja*, für die Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt

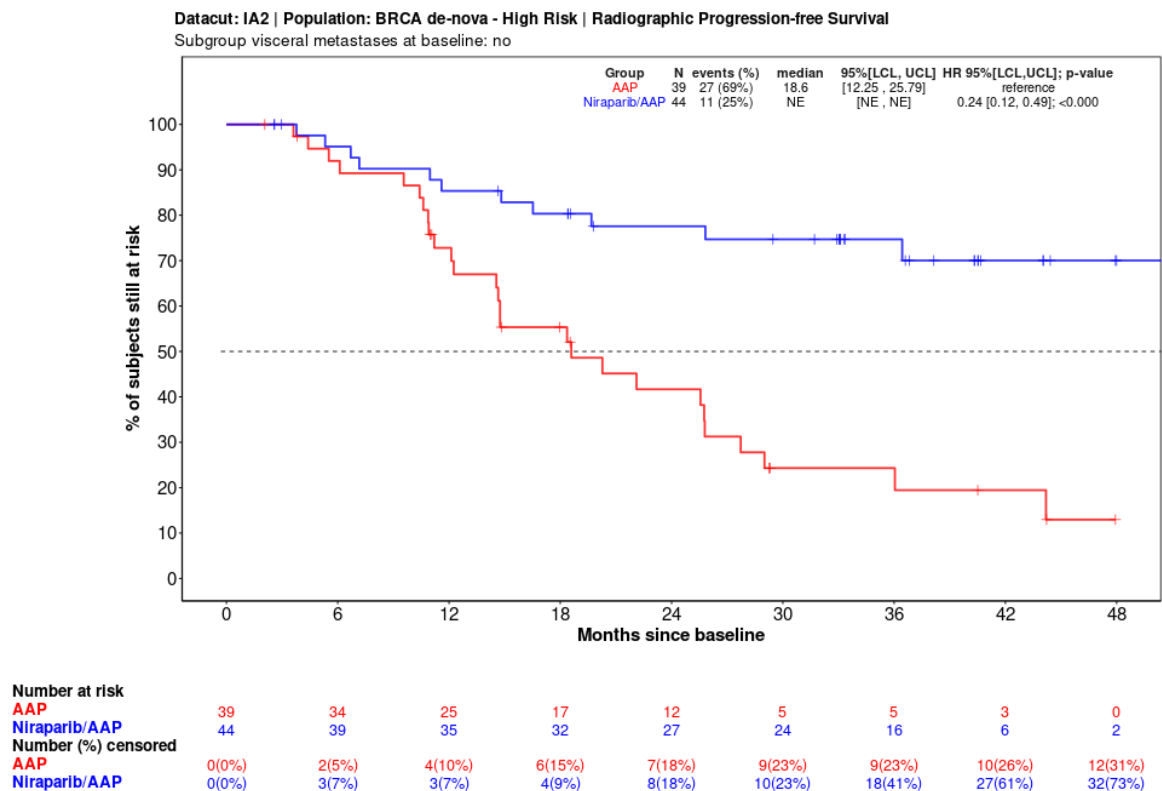


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Radiografisch progressionsfreies Überleben*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE, zweiter Datenschnitt

4.3.1.3.2.4.2 TSP

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *TSP (Hauptanalyse)*, *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse))*, *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)* und den Endpunkt *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* für den zweiten Datenschnitt signifikante Interaktionen in den Subgruppen. Für den Endpunkt *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* werden keine Subgruppen dargestellt, da auf der Gesamtebene für diesen Endpunkt weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation, erster Datenschnitt

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))</i>						
Gesamt	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95] 0,0354	0,0310
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0356</i>						
0	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	39,72 [14,75; NA]	0,06 [0,01; 0,45] p=0,0065	0,0002
1 bis 3	5/16 (31,2%)	NA [22,67; NA]	6/18 (33,3%)	NA [20,40; NA]	1,01 [0,31; 3,32] p=0,9852	0,9852
>3	6/14 (42,9%)	32,10 [4,37; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,03; NA]	1,05 [0,30; 3,72] p=0,9424	0,9422

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,008						
ja	2/12 (16,7%)	NA [23,75; NA]	4/4 (100,0%)	7,51 [0,03; 20,40]	0,05 [0,01; 0,44] p=0,0072	0,0002
nein	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	17/46 (37,0%)	NA [29,63; NA]	0,59 [0,27; 1,29] p=0,1863	0,1813
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))* in der Analyse der Subgruppe *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0356. In der Kategorie '0' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,06 [0,01; 0,45]; p=0,0065). In der Kategorie '1 bis 3' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,31; 3,32]; p=0,9852). In der Kategorie '>3' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,30; 3,72]; p=0,9424). Die Effektschätzungen für die Kategorien BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) '0'/'1 bis 3'/'>3' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,008. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,05 [0,01; 0,44]; p=0,0072). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,27; 1,29]; p=0,1863). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC 'ja'/'nein' sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

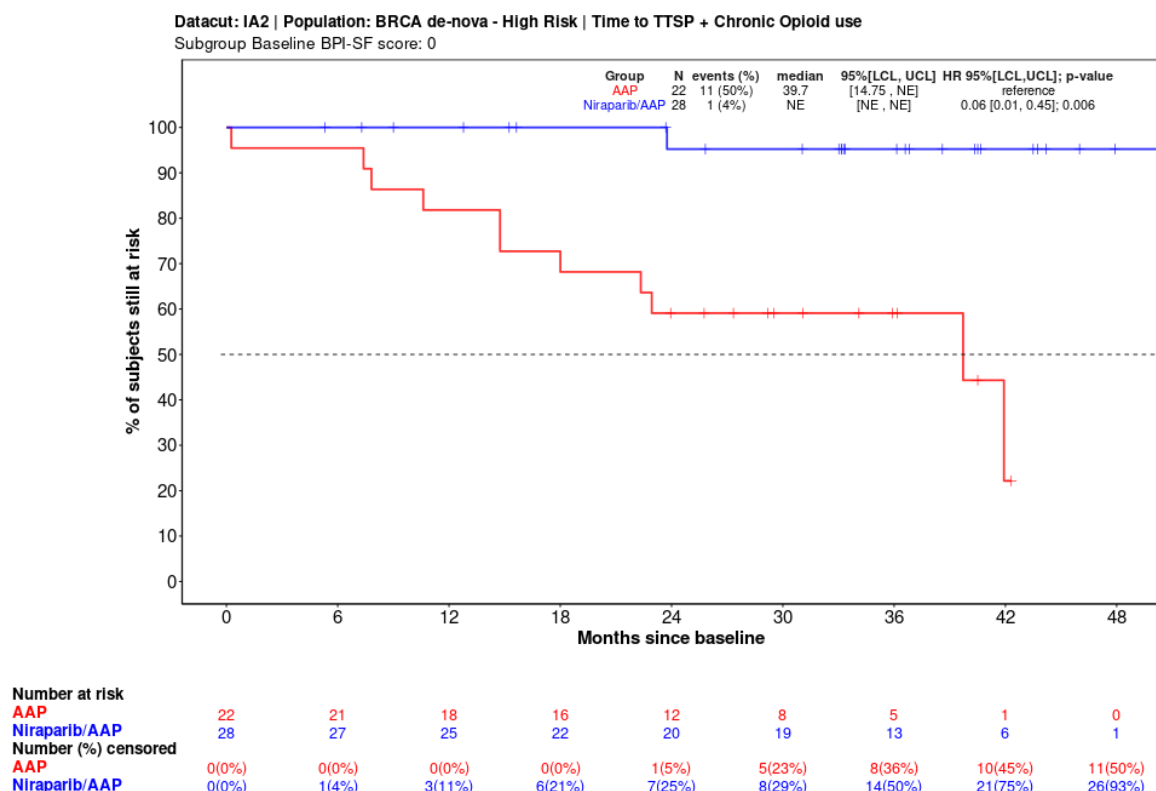


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse))*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie 0, für die Studie AMPLITUDE

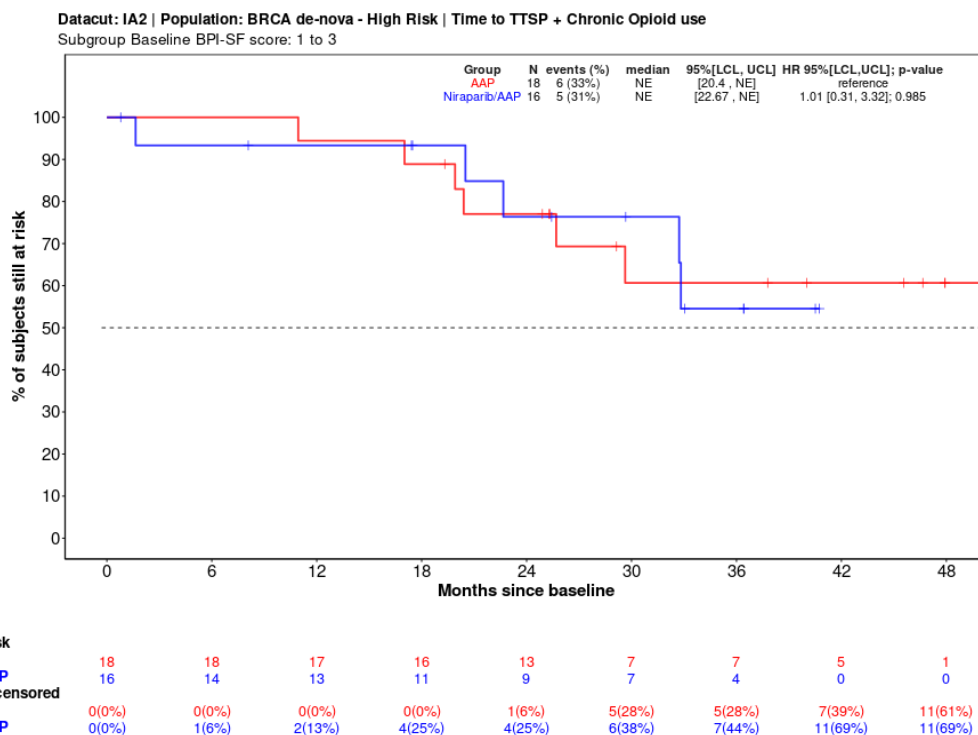


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TTSP* (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)), Subgruppe: *BPI-SF* Schmerzscore (Frage 3), Kategorie 1-3, für die Studie AMPLITUDE

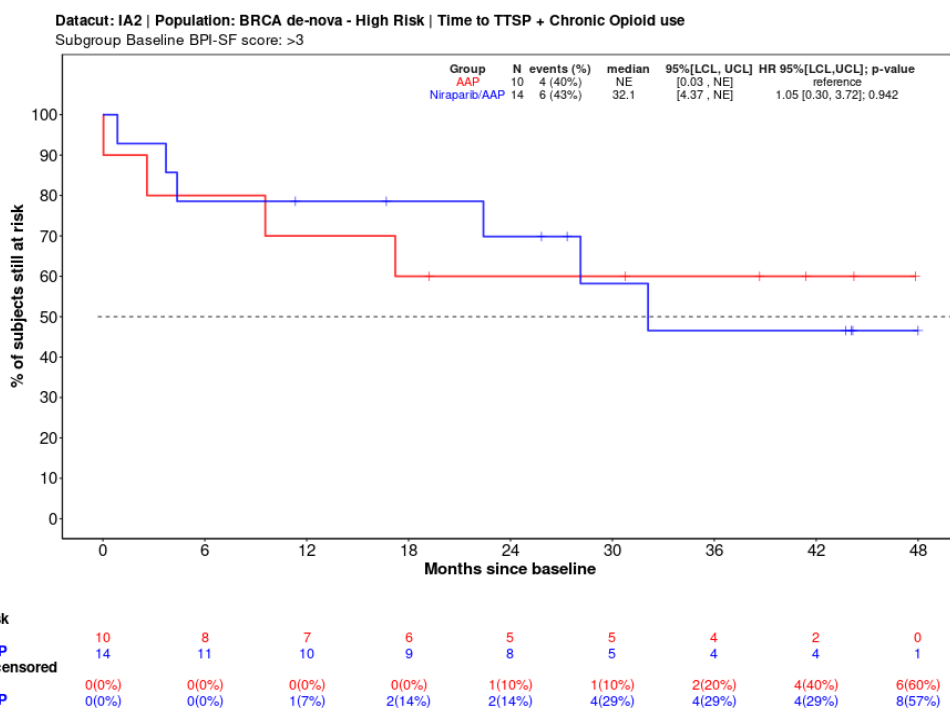


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TTSP* (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)), Subgruppe: *BPI-SF* Schmerzscore (Frage 3), Kategorie >3, für die Studie AMPLITUDE

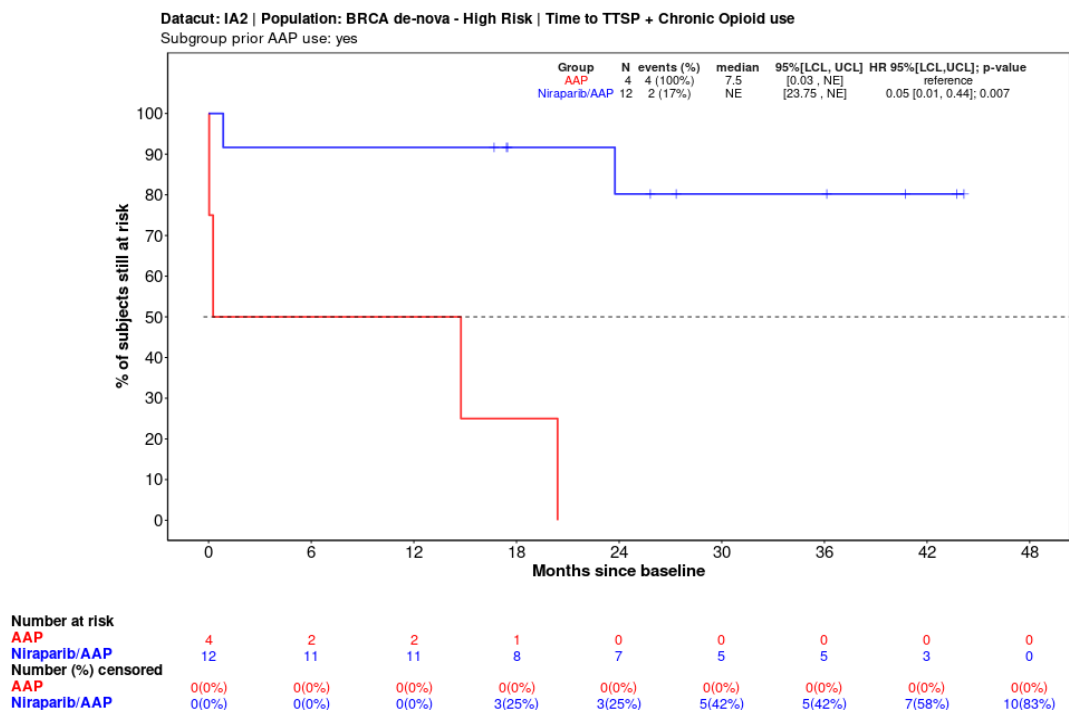


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TTSP* (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Ja, für die Studie AMPLITUDE

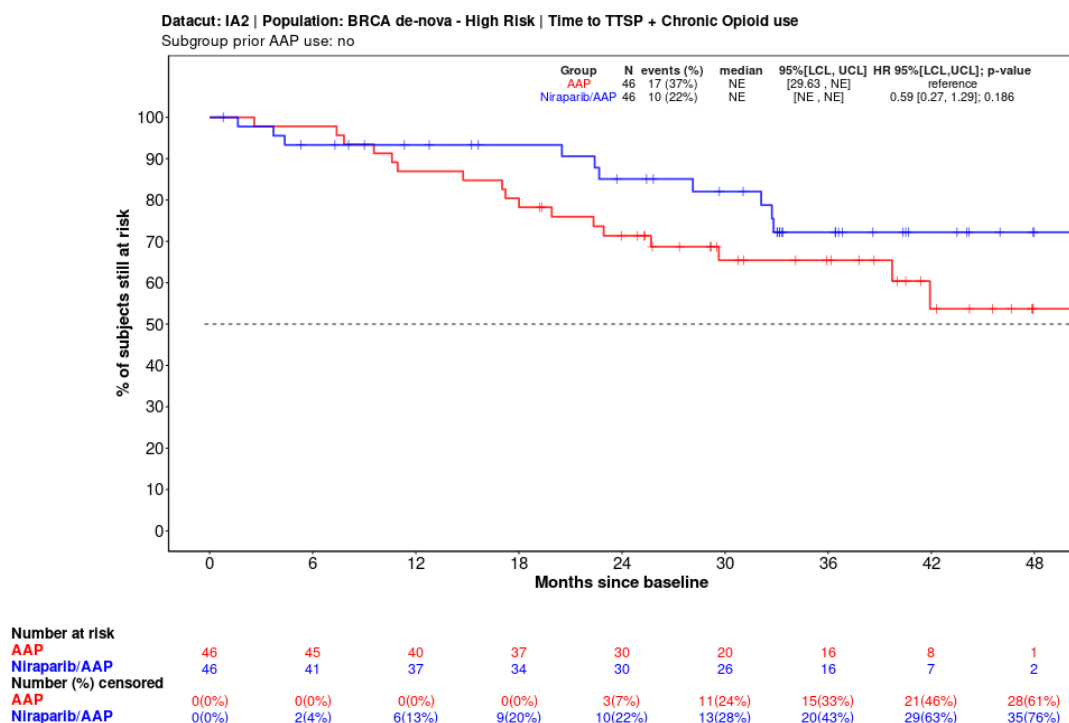


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TTSP* (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein, für die Studie AMPLITUDE

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

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse))* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse))</i>						
Gesamt	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94] 0,0348	0,0304
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0378</i>						
0	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	39,72 [14,75; NA]	0,06 [0,01; 0,45] 0,0064	0,0002
1 bis 3	5/16 (31,3%)	NA [21,62; NA]	6/18 (33,3%)	NA [23,72; NA]	1,05 [0,32; 3,44] 0,9368	0,9369
>3	6/14 (42,9%)	31,61 [4,37; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,03; NA]	1,02 [0,29; 3,62] 0,9748	0,9747

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0095</i>						
ja	2/12 (16,7%)	NA [23,75; NA]	4/4 (100,0%)	7,51 [0,03; 18,99]	0,05 [0,01; 0,44] 0,0072	0,0002
nein	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	17/46 (37,0%)	NA [39,72; NA]	0,59 [0,27; 1,29] 0,1842	0,1792
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)* in der Analyse der Subgruppe *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0378. In der Kategorie '0' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,06 [0,01; 0,45]; p=0,0064). In der Kategorie '1 bis 3' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,32; 3,44]; p=0,9368). In der Kategorie '>3' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,29; 3,62]; 0,9748). Die Effektschätzungen für die Kategorien BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) '0'/'1 bis 3'/'>3' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,05 [0,01; 0,44]; p=0,0072). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,27; 1,29]; p=0,1842). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC 'ja'/'nein' sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

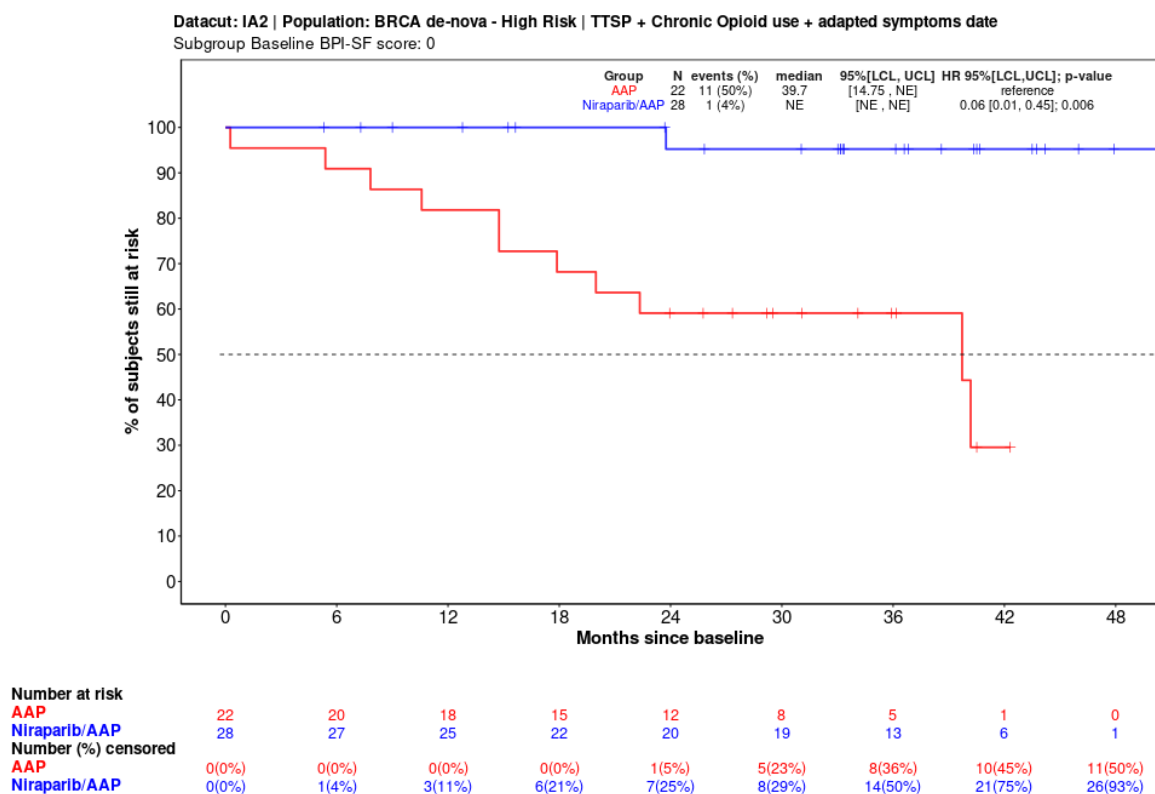


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie 0, für die Studie AMPLITUDE

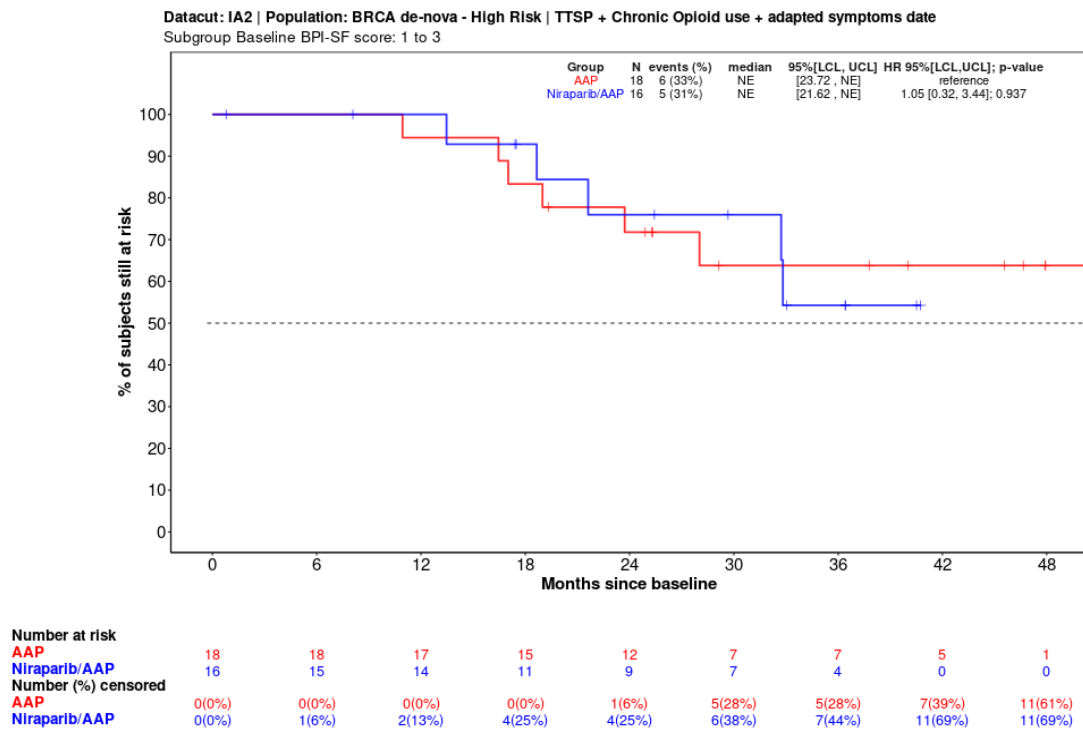


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie 1-3, für die Studie AMPLITUDE

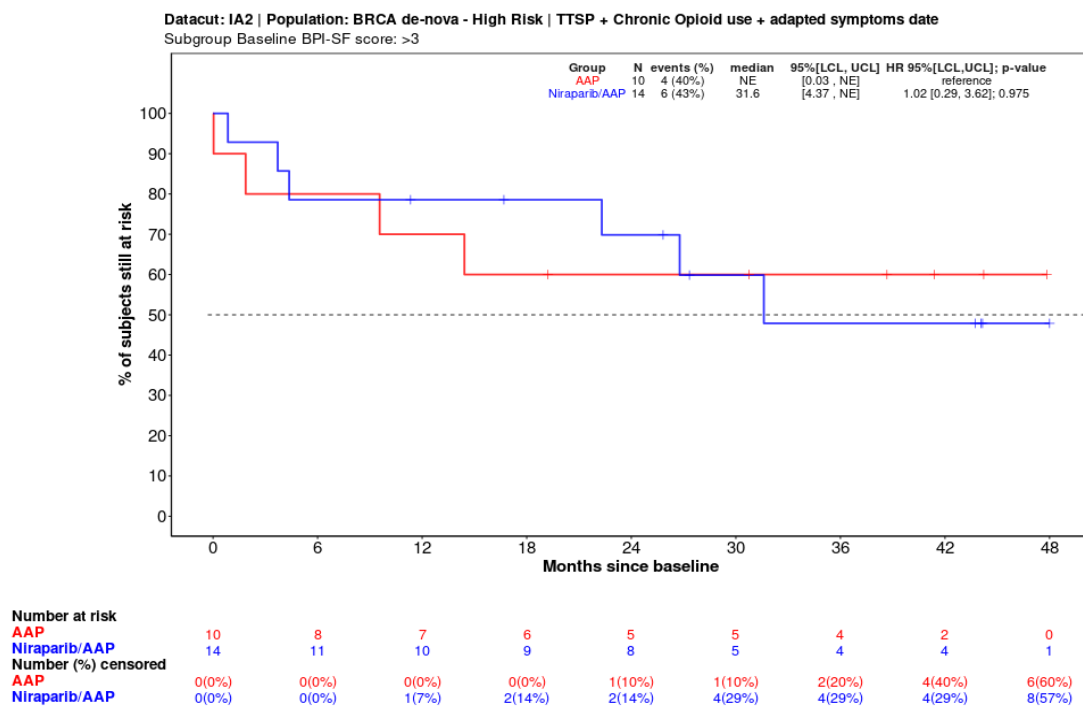


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie >3, für die Studie AMPLITUDE

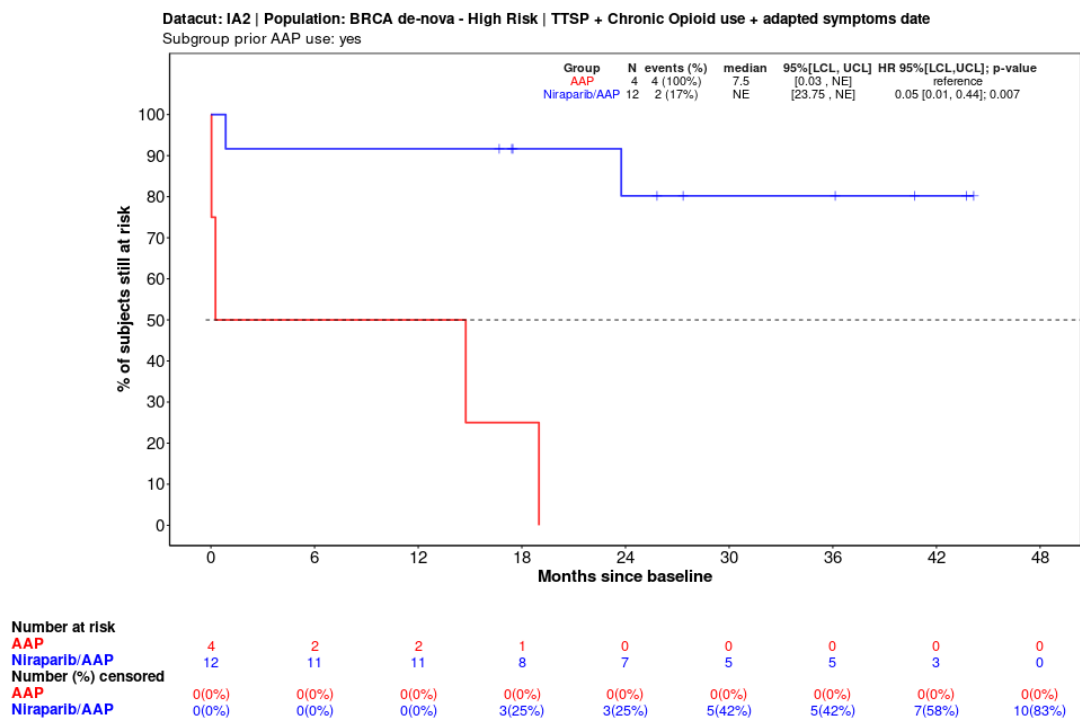


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

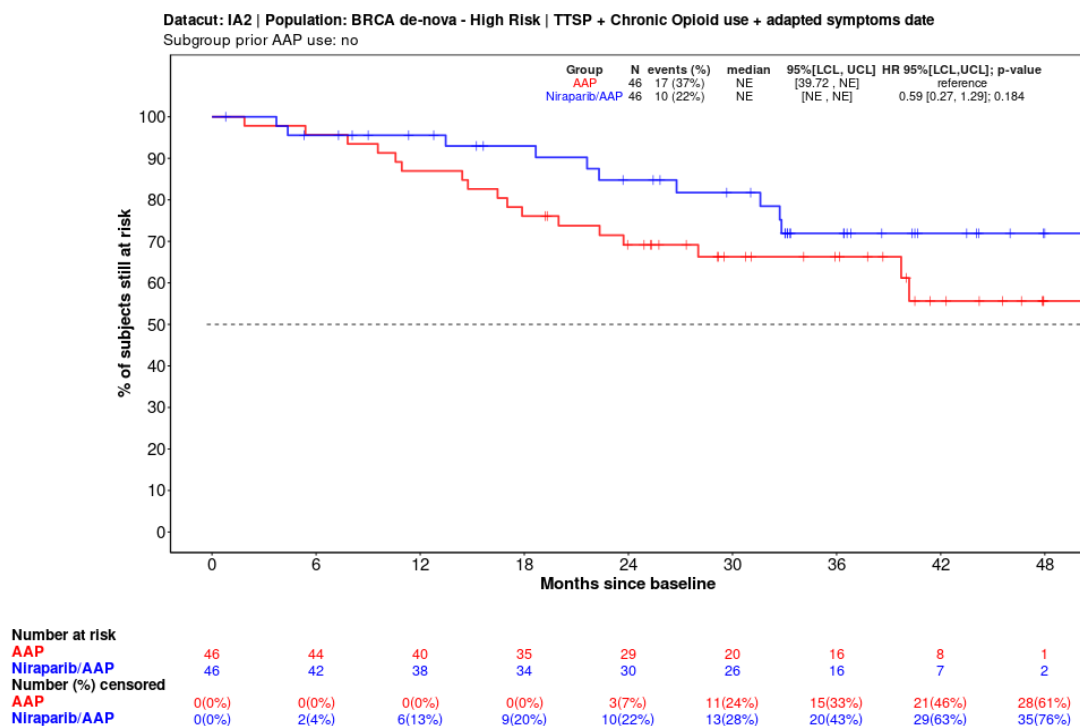


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

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

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)</i>						
Gesamt	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75] 0,0095	0,0062
<i>TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,014</i>						
ja	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/4 (100,0%)	9,07 [0,82; 20,40]	0,05 [0,01; 0,49] p=0,0094	0,0004
nein	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	15/46 (32,6%)	NA [39,72; NA]	0,47 [0,19; 1,15] p=0,0995	0,0916
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,014. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,05 [0,01; 0,49]; p=0,0094). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,19; 1,15]; p=0,0995). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC ‘ja’/‘nein’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

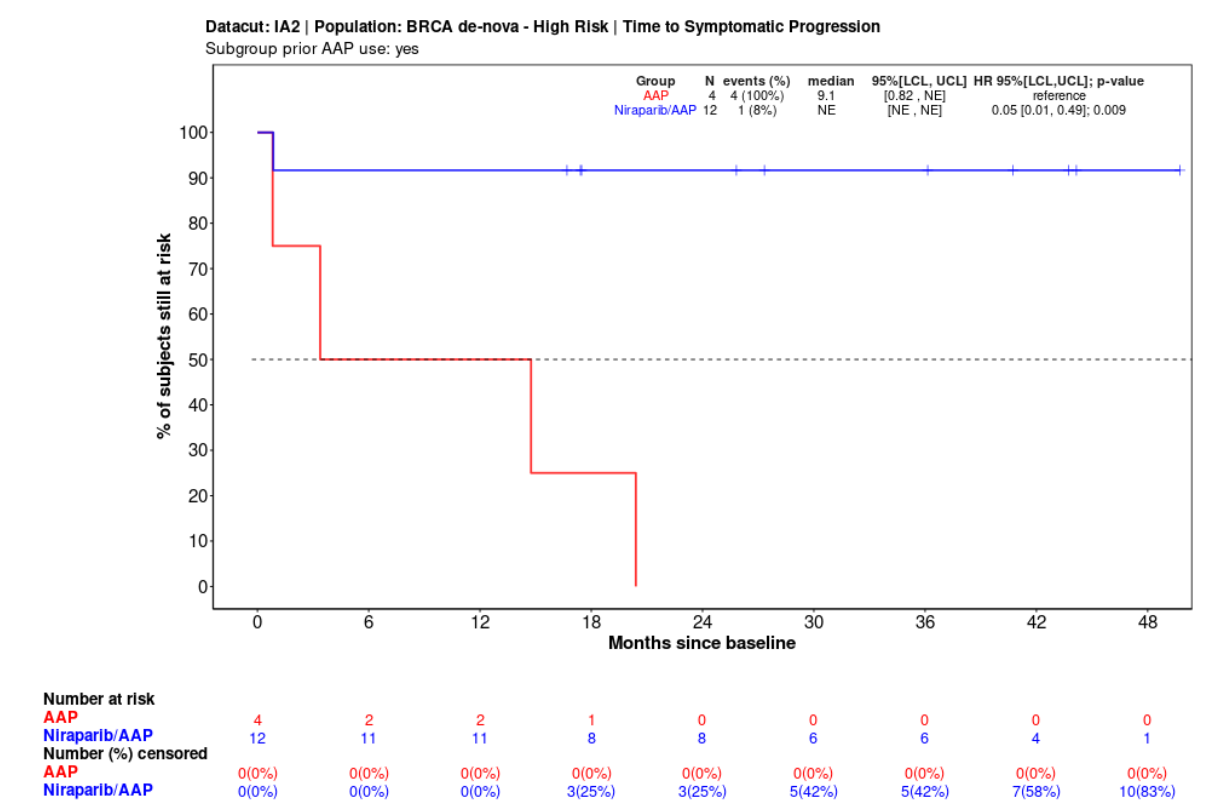


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

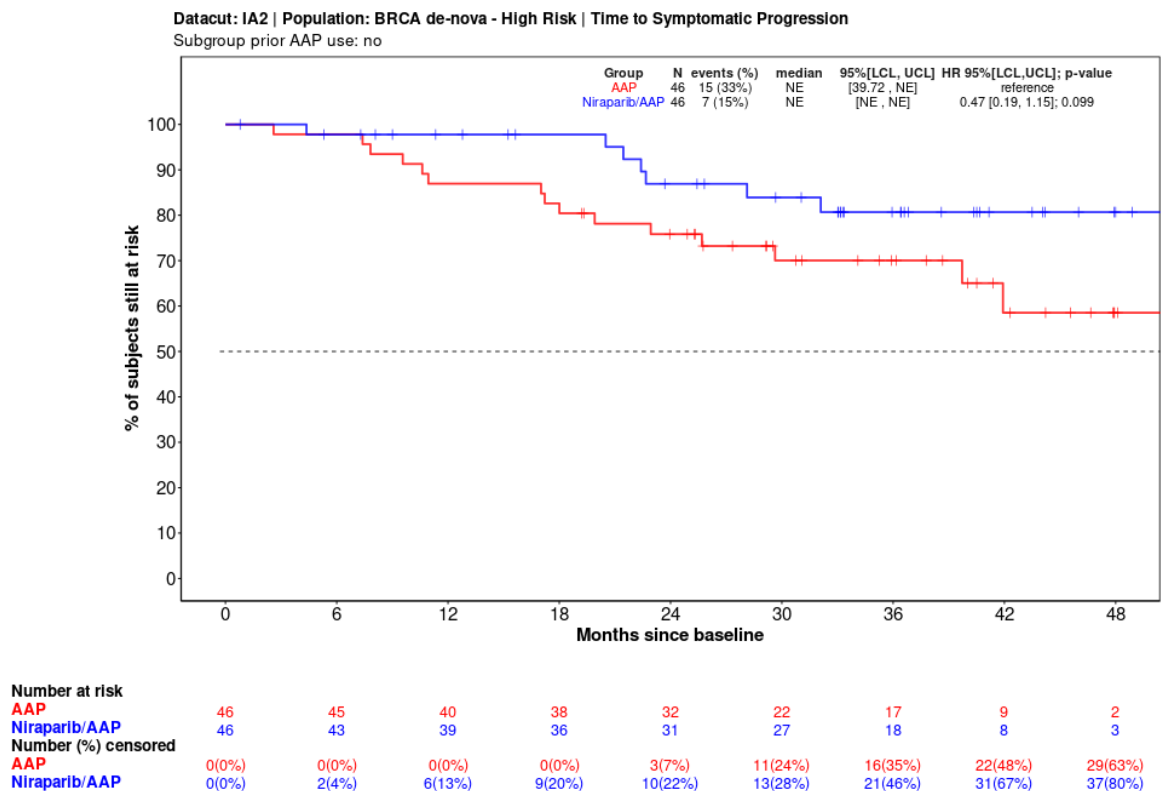


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TSP* (*Zeit bis zur symptomatischen Progression; präspezifizierte Operationalisierung*), Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.2.4.3 TCC

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *TCC* für den zweiten Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

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

4.3.1.3.2.4 Schmerz gemäß BPI-SF

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *BPI-SF (Stärkster Schmerz) – erste Verschlechterung* für den zweiten Datenschnitt signifikante Interaktionen in den Subgruppen.

BPI-SF (Stärkster Schmerz)

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *BPI-SF (Stärkster Schmerz) – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Studie AMPLITUDE	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5</i>								
Gesamt	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,90 [0,42; 1,93] 0,7838	0,95 [0,67; 1,36] 0,7801	-2,68% [-21,68%; 16,32%] 0,7820	0,96 [0,56; 1,63] 0,8717
<i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0472</i>								
Asiatisch	9/25 (36,0%)	NA [18,83; NA]	12/22 (54,5%)	22,11 [10,12; NA]	0,47 [0,15; 1,51] 0,2068	0,66 [0,35; 1,26] 0,2082	-18,55% [-46,60%; 9,51%] 0,1951	0,50 [0,21; 1,20] 0,1215
Kaukasisch	20/29 (69,0%)	11,07 [4,63; 14,78]	15/28 (53,6%)	21,16 [6,51; NA]	1,93 [0,65; 5,68] 0,2368	1,29 [0,84; 1,96] 0,2413	15,39% [-9,60%; 40,39%] 0,2274	1,68 [0,84; 3,34] 0,1405
Andere	1/4 (25,0%)	NA [0,95; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA% [NA%; NA%]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Studie AMPLITUDE	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0472. In der Kategorie ‘Asiatisch’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,21; 1,20]; p=0,1215). In der Kategorie ‘Kaukasisch’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [0,84; 3,34]; p=0,1405). In der Kategorie ‘andere’ kann das HR nicht berechnet werden. Die Effektschätzungen für die Kategorien *Ethnie* ‘Asiatisch’/‘Kaukasisch’/‘andere’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

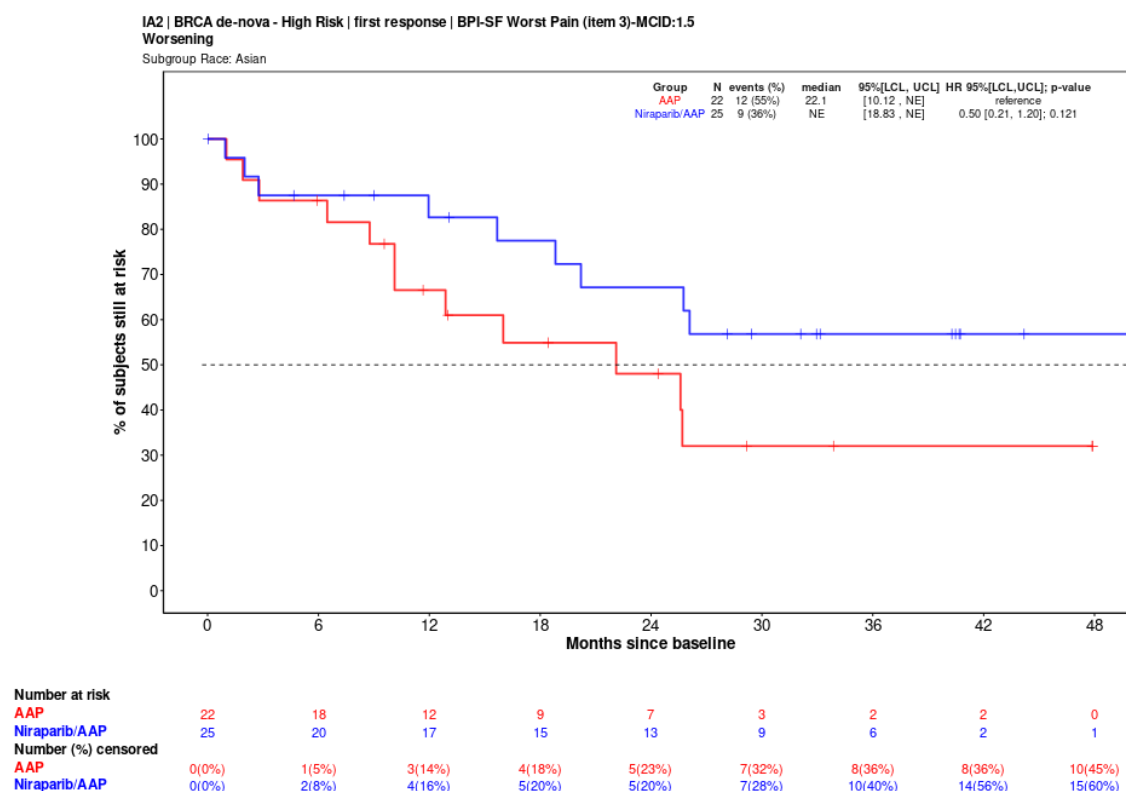


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Asiatisch*, für die Studie AMPLITUDE

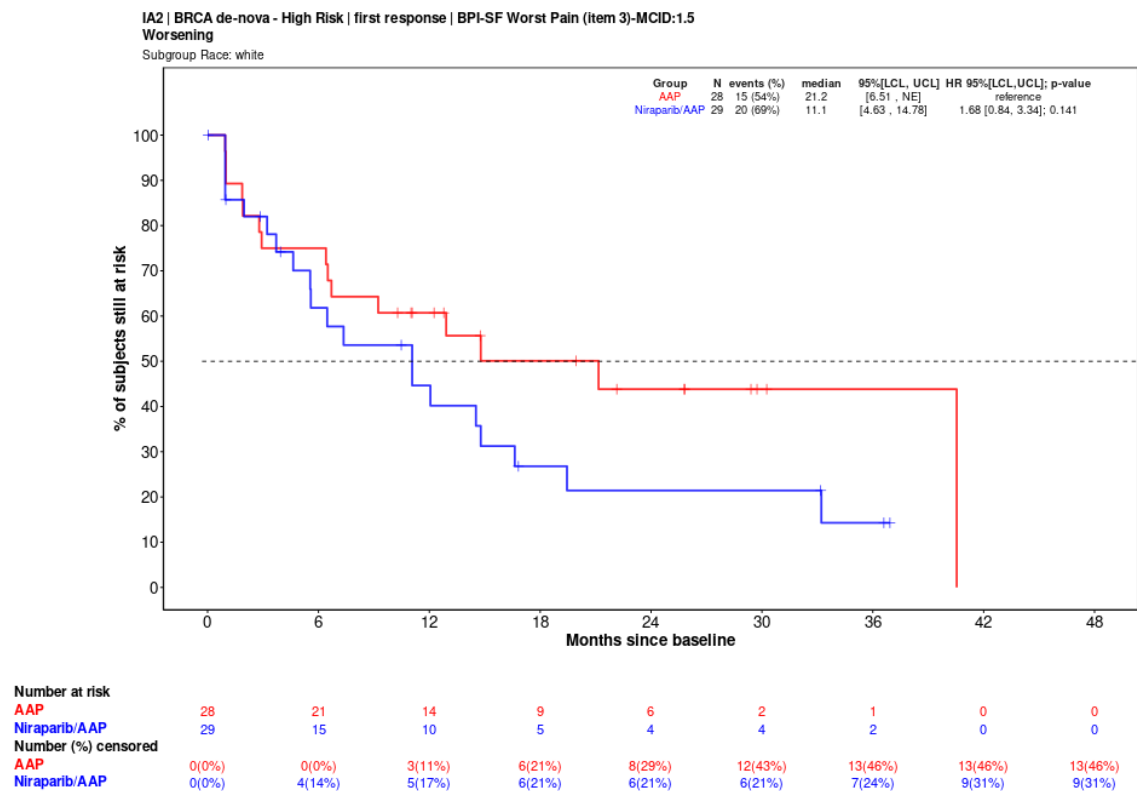


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Kaukasisch*, für die Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.2.4.5 EQ-5D VAS

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung* für den zweiten Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

4.3.1.3.2.5.1 FACT-P

FACT-P (Gesamtscore)

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FACT-P (Gesamtscore)* – erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 23,4								
<i>FACT-P (Gesamtscore) – erste Verschlechterung</i>								
Gesamt	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,50 [0,22; 1,10] 0,0841	0,66 [0,41; 1,06] 0,0828	-16,50% [-34,80%; 1,80%] 0,0772	0,65 [0,35; 1,22] 0,1798
<i>FACT-P (Gesamtscore) – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0477</i>								
ja	4/12 (33,3%)	NA [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	3,45 [0,92; NA]	0,00 [NA; NA] p=0,0253	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0071	-66,67% [-93,34%; -39,99%] p<0,0001	0,18 [0,04; 0,81] p=0,0253
nein	15/46 (32,6%)	NA [16,62; NA]	20/46 (43,5%)	25,82 [17,51; NA]	0,63 [0,27; 1,47] p=0,2856	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2876	-10,87% [-30,59%; 8,85%] p=0,2799	0,77 [0,39; 1,51] p=0,4495

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 23,4 in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0477. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,18 [0,04; 0,81]; p=0,0253). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,39; 1,51]; p=0,4495). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ‘ja’/‘nein’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

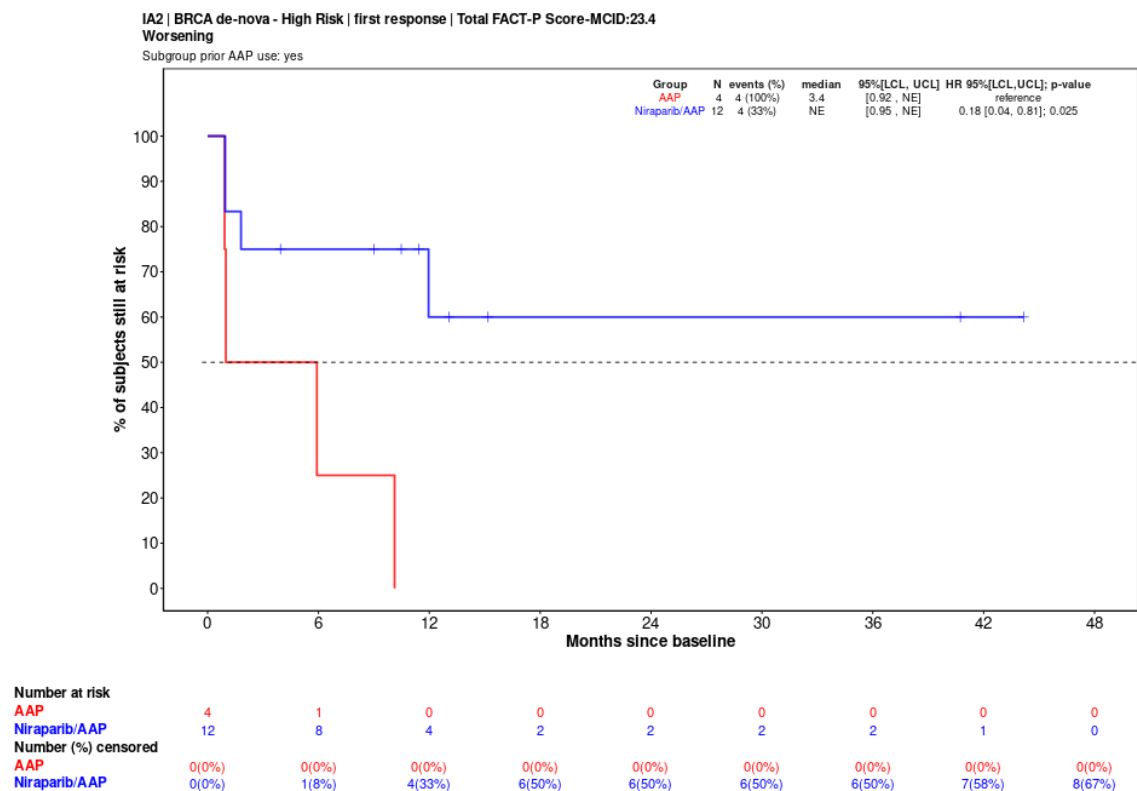


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

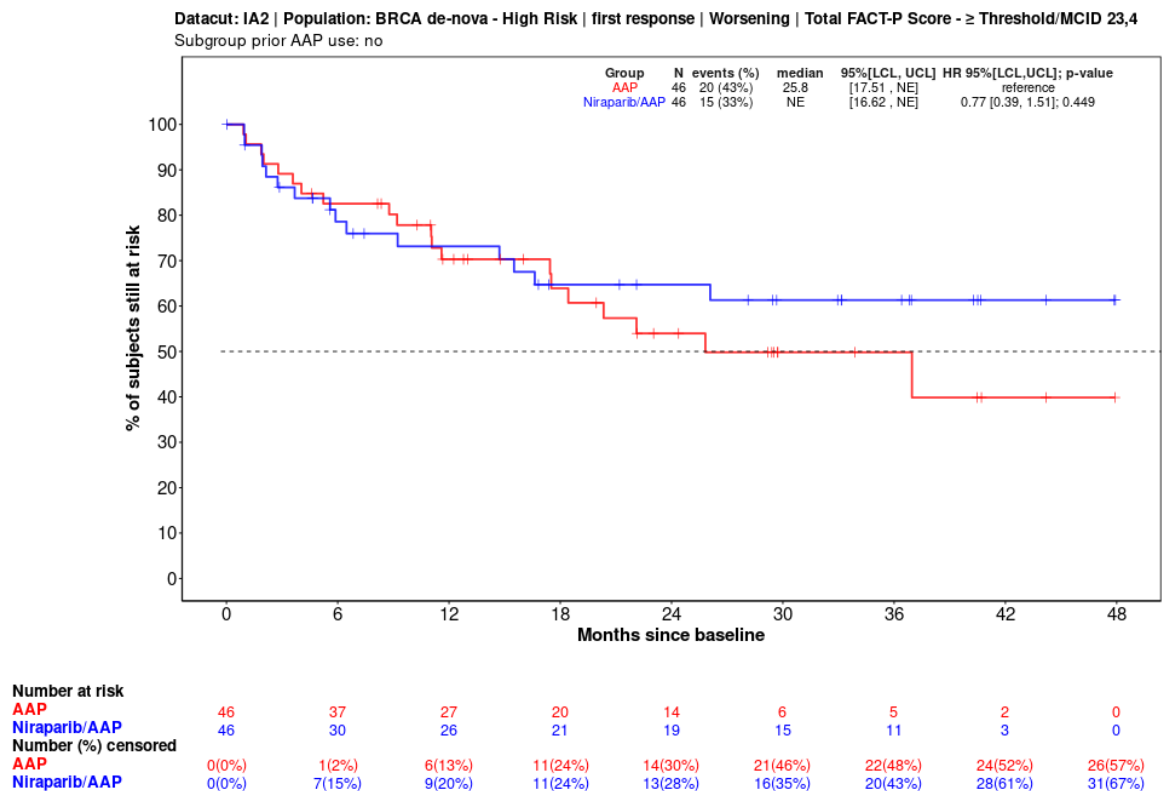


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Gesamtscore *FACT-P* – erste Verschlechterung, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein, für die Studie AMPLITUDE

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

Gesamtscore FACT-G

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FACT-G – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtscore FACT- G – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 16,2								
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung								
Gesamt	26/58 (44,8%)	26,09 [15,51; NA]	24/50 (48,0%)	21,22 [11,04; NA]	0,82 [0,38; 1,77] 0,6076	0,90 [0,60; 1,35] 0,6023	-4,97% [-23,73%; 13,79%] 0,6035	0,90 [0,51; 1,61] 0,7294
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0373								
ja	5/12 (41,7%)	18,38 [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	3,25 [0,92; NA]	0,00 [NA; NA] p=0,0486	0,42 [0,21; 0,81] p=0,0104	-58,33% [-86,23%; -30,44%] p<0,0001	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0369
nein	21/46 (45,7%)	33,18 [11,99; NA]	20/46 (43,5%)	36,96 [11,07; NA]	1,09 [0,48; 2,49] p=0,8347	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8339	2,17% [-18,13%; 22,48%] p=0,8338	1,11 [0,60; 2,05] p=0,7402
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CANcer Gene 1/2, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 16,2 in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0373. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,04; 0,91]; p=0,0369). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,60; 2,05]; p=0,7402). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

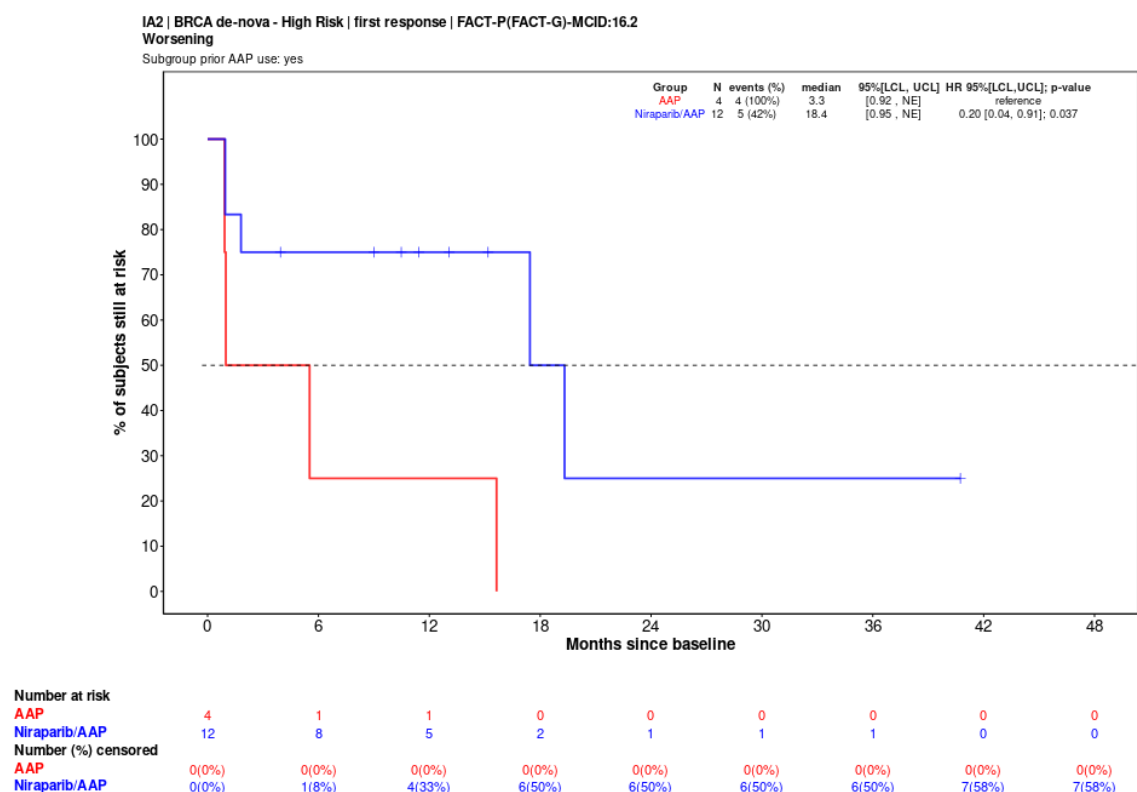


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

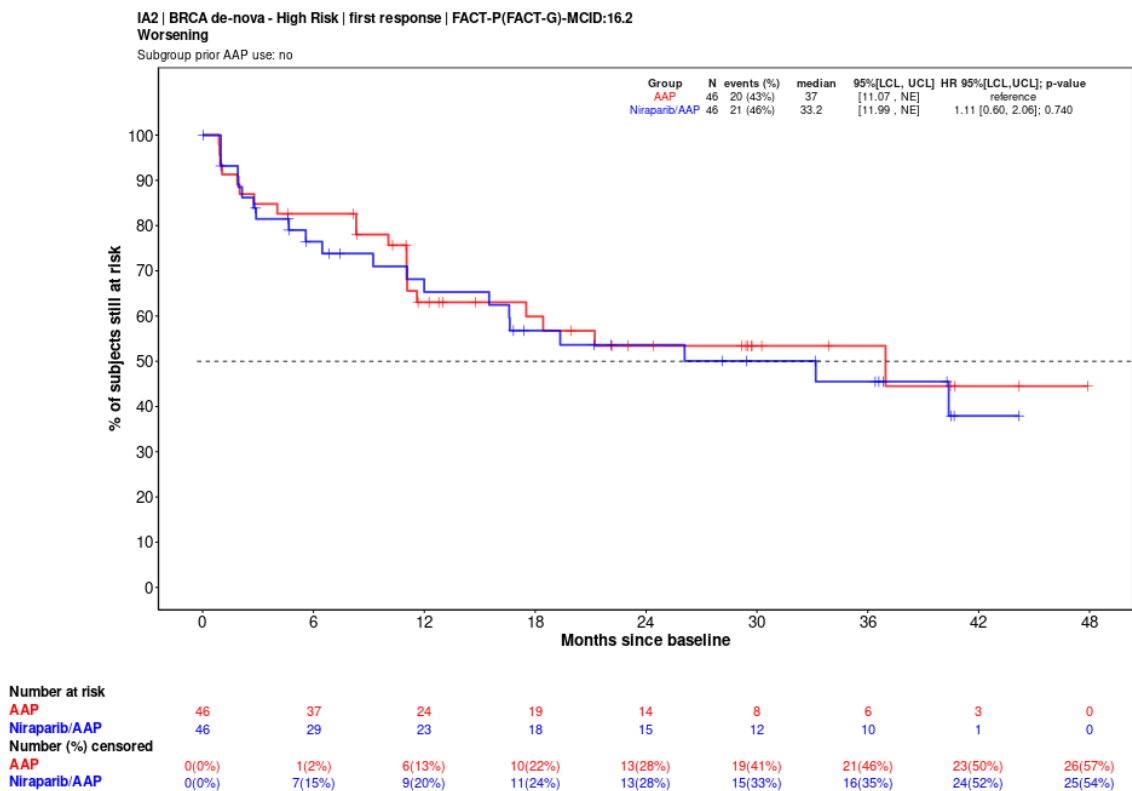


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G - erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

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

PWB (FACT-P)

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 4,2								
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung								
Gesamt	31/58 (53,4%)	17,45 [6,47; NA]	24/50 (48,0%)	44,22 [11,04; NA]	1,18 [0,55; 2,54] 0,6803	1,08 [0,75; 1,57] 0,6772	4,01% [-14,89%; 22,91%] 0,6775	1,33 [0,78; 2,29] 0,2968
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0102								
ja	5/12 (41,7%)	NA [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	4,16 [0,99; NA]	0,00 [NA; NA] p=0,0486	0,42 [0,21; 0,81] p=0,0104	-58,33% [-86,23%; -30,44%] p<0,0001	0,28 [0,07; 1,13] p=0,0736
nein	26/46 (56,5%)	15,51 [5,59; 44,42]	20/46 (43,5%)	44,22 [11,99; NA]	1,69 [0,74; 3,85] p=0,2134	1,30 [0,86; 1,97] p=0,2161	13,04% [-7,22%; 33,30%] p=0,2070	1,65 [0,92; 2,96] p=0,0935

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 4,2* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,07; 1,13]; p=0,0736). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,65 [0,92; 2,96]; p=0,0935). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

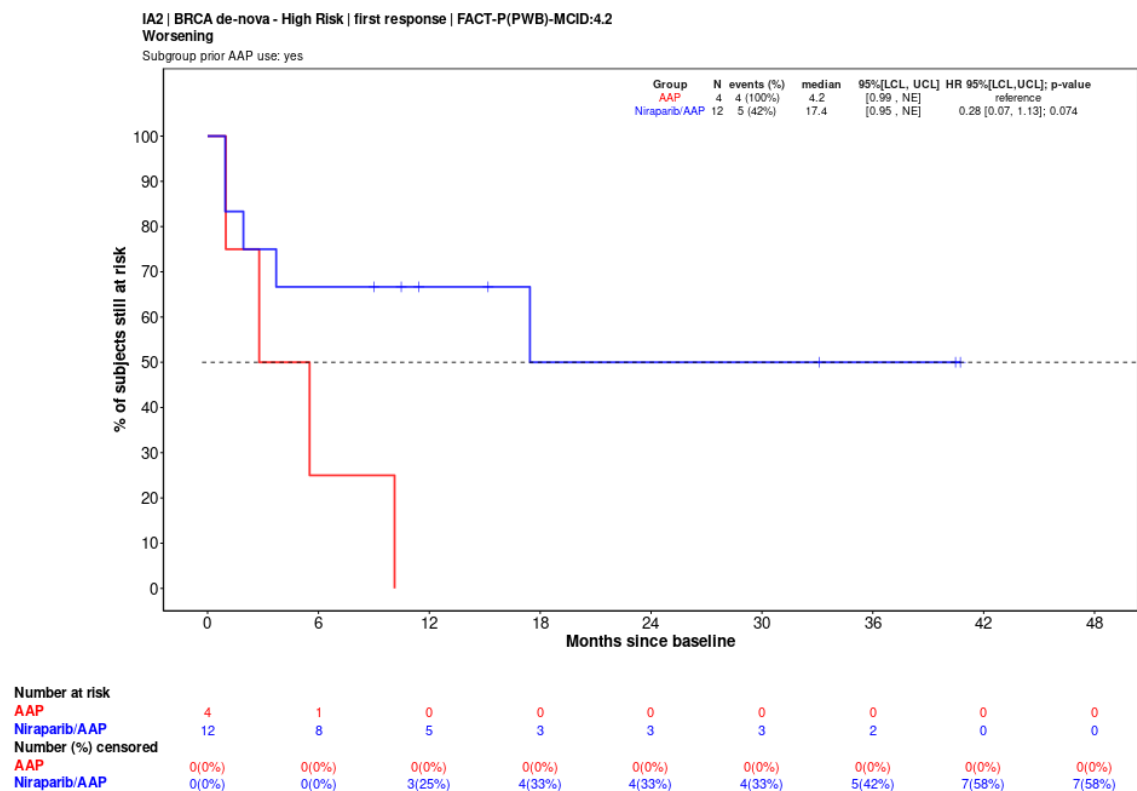


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

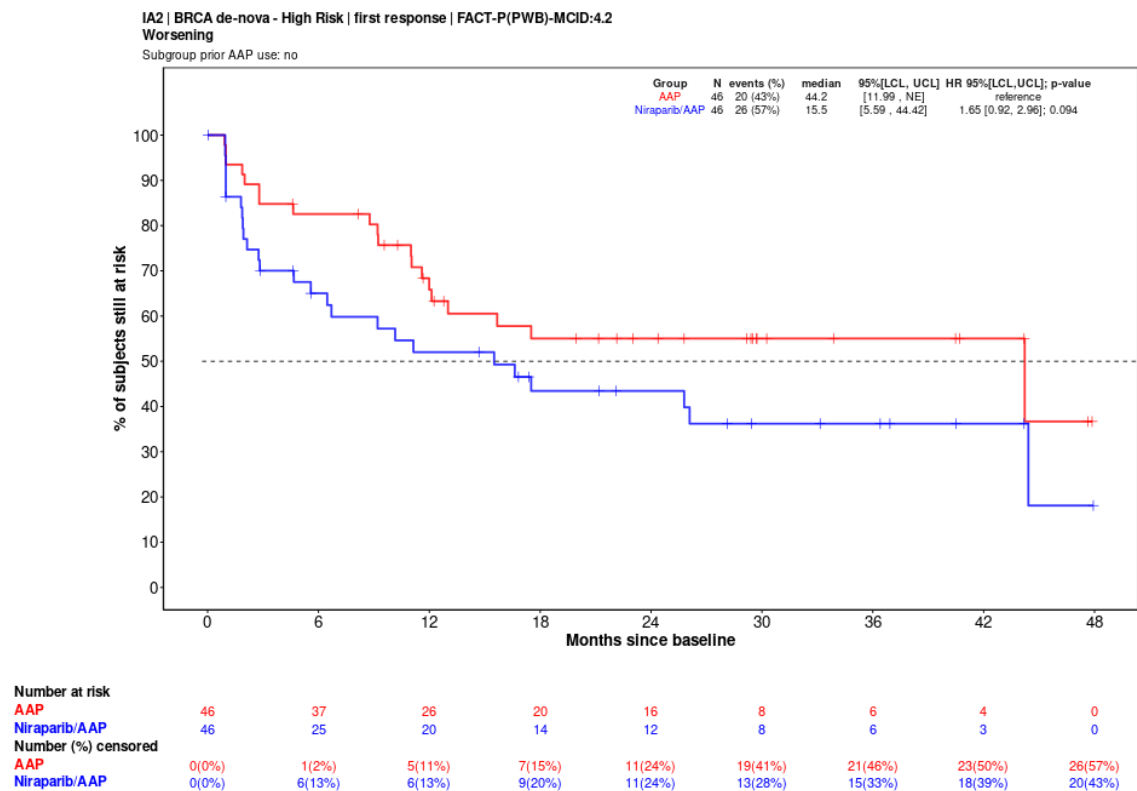


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PWB (FACT-P)* – erste Verschlechterung, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein, für die Studie AMPLITUDE

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

FWB (FACT-P)

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 4,2								
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung								
Gesamt	37/58 (63,8%)	9,23 [3,65; 15,67]	30/50 (60,0%)	11,04 [4,57; 36,96]	1,13 [0,52; 2,49] 0,7592	1,05 [0,78; 1,41] 0,7565	2,91% [-15,54%; 21,36%] 0,7571	1,18 [0,72; 1,94] 0,4996
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0087								
ja	16/20 (80,0%)	5,08 [1,81; 11,96]	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	7,33 [1,67; 32,21] p=0,0065	2,27 [1,15; 4,47] p=0,0183	44,71% [16,01%; 73,40%] p=0,0023	2,93 [1,14; 7,53] p=0,0257
nein	21/38 (55,3%)	15,51 [3,68; 26,09]	24/33 (72,7%)	6,54 [2,00; 11,60]	0,46 [0,17; 1,26] p=0,1304	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1287	-17,46% [-39,39%; 4,46%] p=0,1185	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3077
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0352								
ja	7/12 (58,3%)	5,52 [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	2,78 [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] p=0,1317	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,67% [-69,56%; -13,77%] p=0,0034	0,37 [0,10; 1,31] p=0,1219
nein	30/46 (65,2%)	9,23 [2,86; 19,35]	26/46 (56,5%)	11,11 [4,63; NA]	1,44 [0,62; 3,35] p=0,3954	1,15 [0,83; 1,60] p=0,3951	8,70% [-11,17%; 28,56%] p=0,3909	1,31 [0,77; 2,23] p=0,3112

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRest CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FWB: Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden)HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 4,2 in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0087. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,93 [1,14; 7,53]; p=0,0257). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,41; 1,33]; p=0,3077). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 4,2 in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0352. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,10; 1,31]; p=0,1219). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [0,77; 2,23]; p=0,3112). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

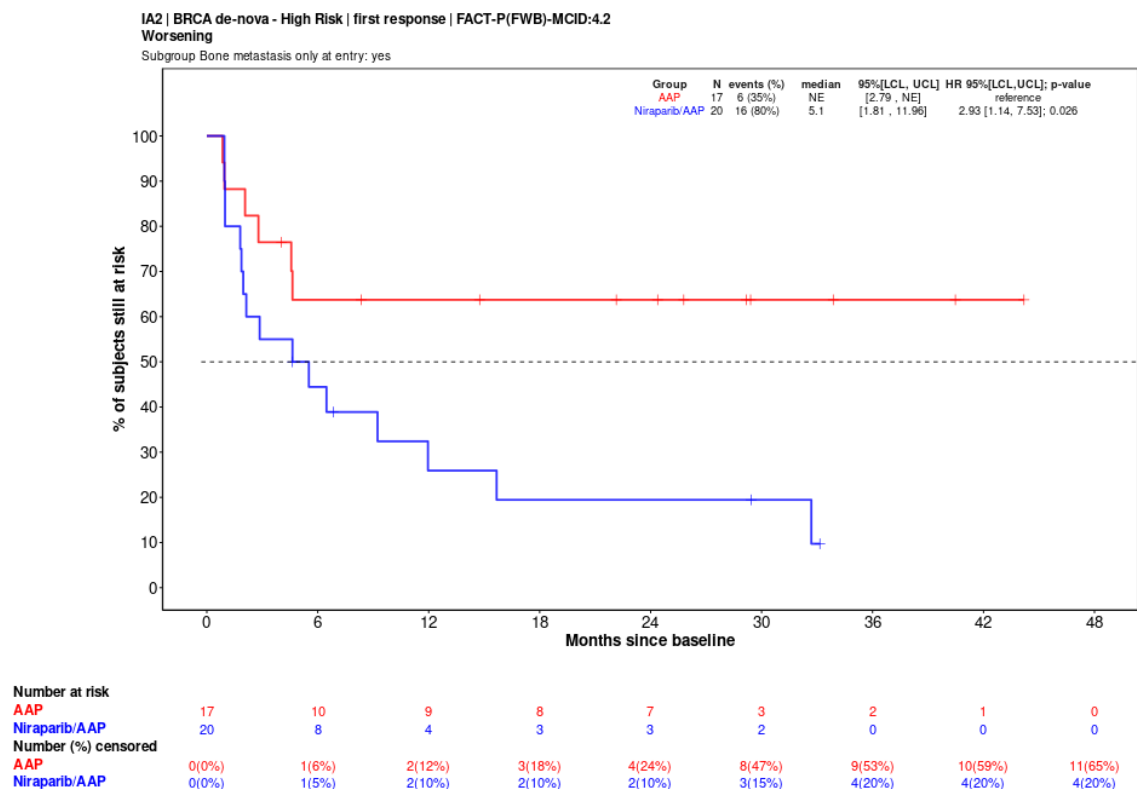


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung* Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

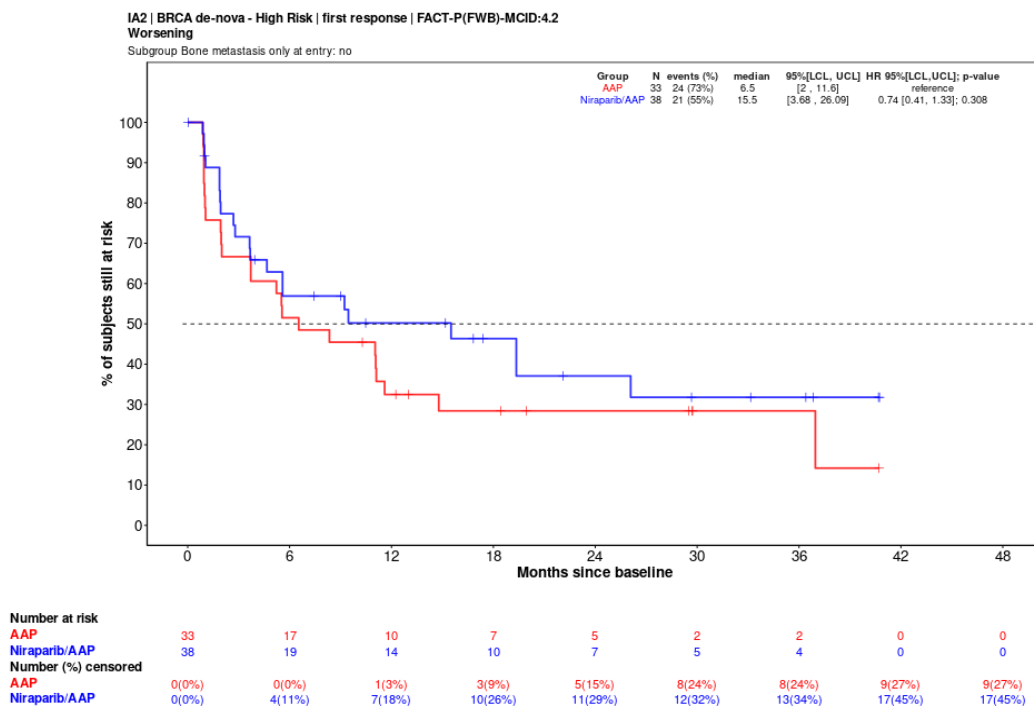


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

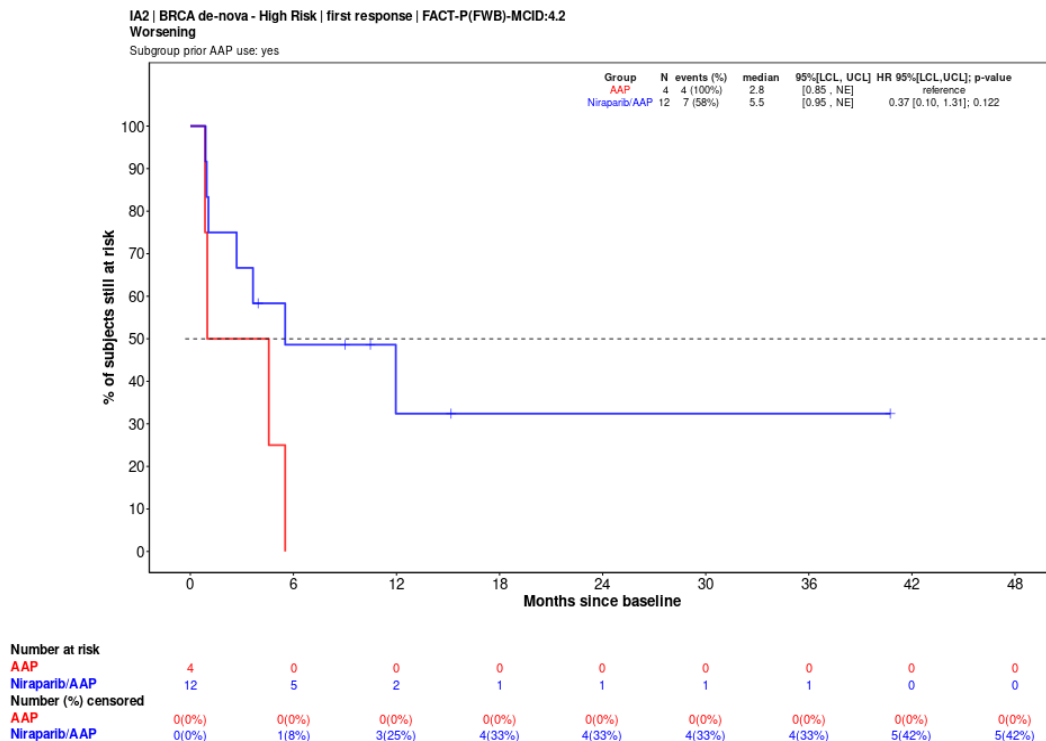


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FWB (FACT-P)* – erste Verschlechterung, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

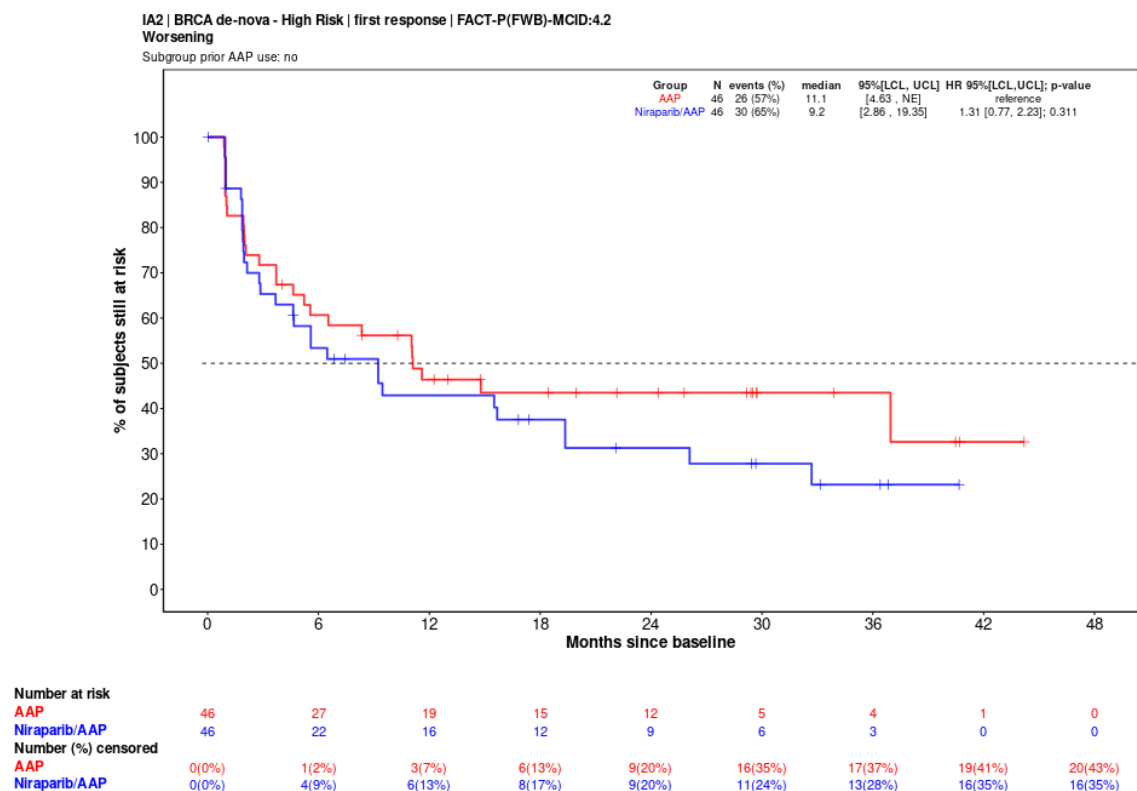


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FWB (FACT)* – *erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

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

EWB (FACT-P)

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung								
Gesamt	32/58 (55,2%)	14,98 [7,43; 29,80]	25/50 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,12 [0,52; 2,43] 0,7720	1,06 [0,73; 1,52] 0,7713	2,79% [-15,97%; 21,54%] 0,7710	1,12 [0,65; 1,93] 0,6847
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0039								
ja	5/12 (41,7%)	14,98 [1,84; NA]	3/4 (75,0%)	1,41 [0,85; NA]	0,24 [0,02; 3,01] 0,2636	0,56 [0,23; 1,33] 0,1887	-33,33% [-84,11%; 17,45%] 0,1982	0,21 [0,04; 1,06] 0,0593
nein	27/46 (58,7%)	11,99 [4,67; 29,80]	22/46 (47,8%)	25,82 [6,47; NA]	1,55 [0,68; 3,53] 0,2988	1,23 [0,83; 1,81] 0,2998	10,87% [-9,40%; 31,14%] 0,2932	1,46 [0,83; 2,56] 0,1907
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CANcer Gene 1/2, EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, , HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 3,6* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0039. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,04; 1,06]; p=0,0593). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,83; 2,56]; p=0,1907). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

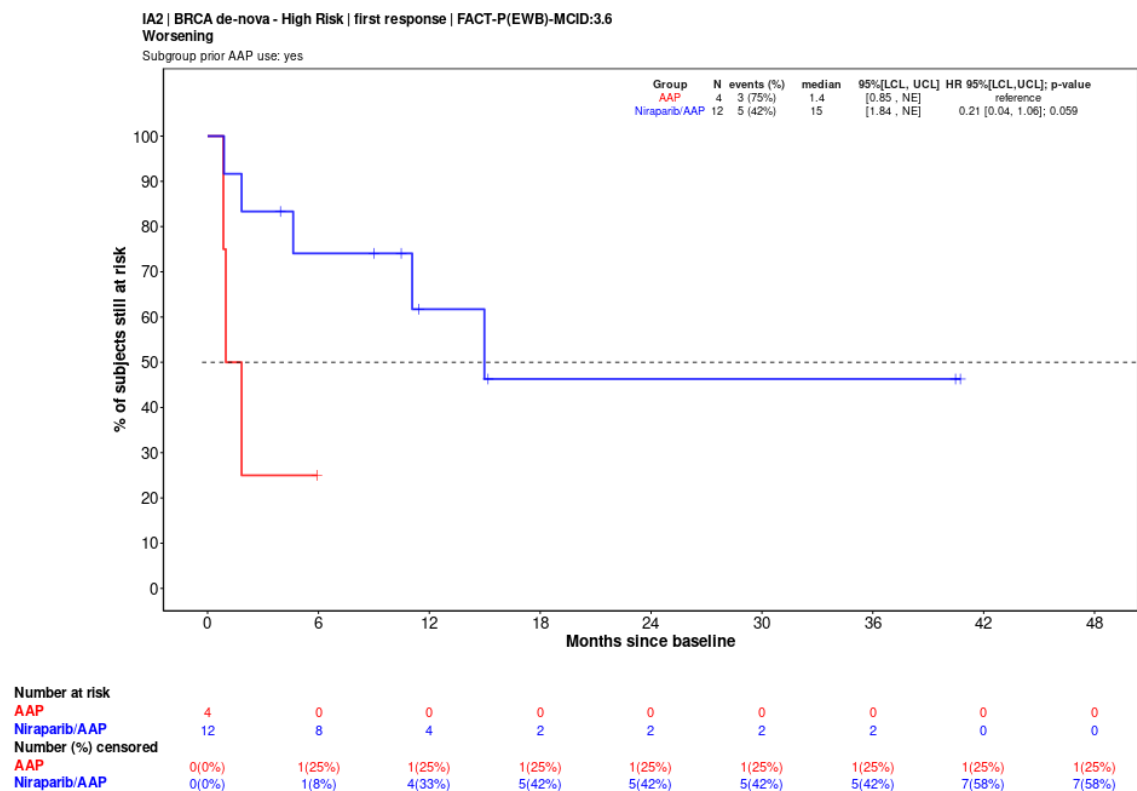


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

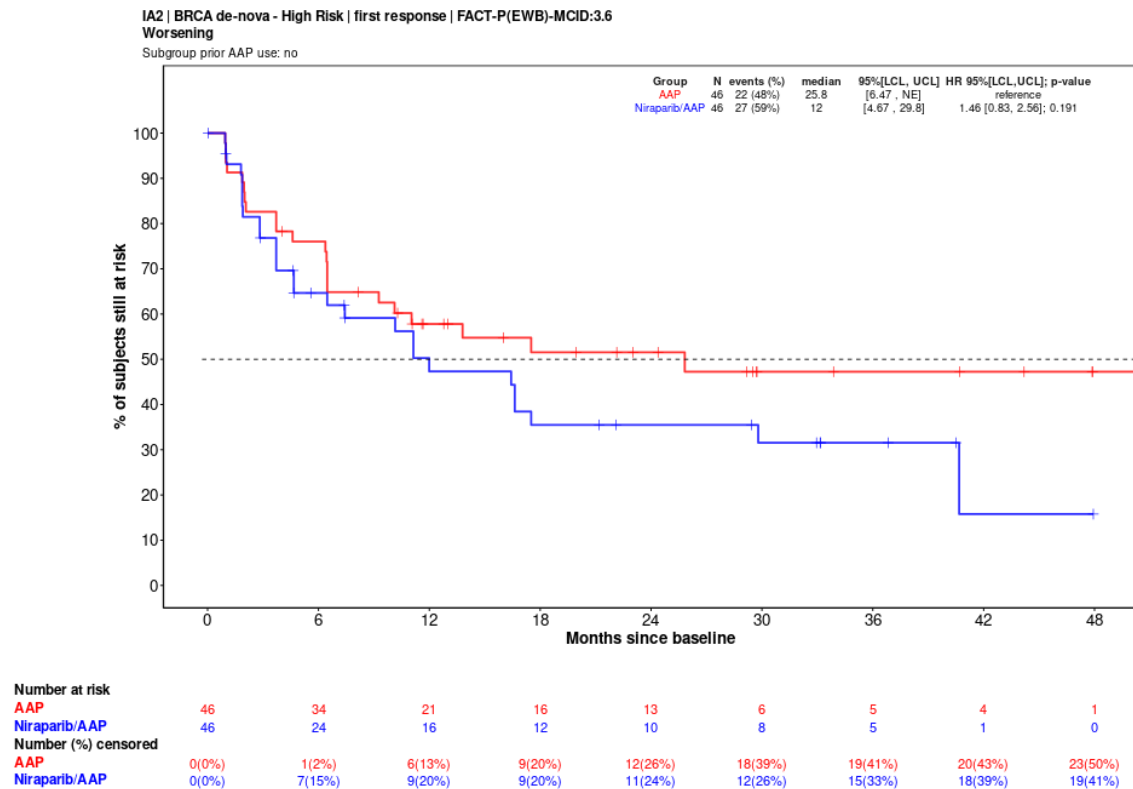


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *erste Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Nein*, für die Studie *AMPLITUDE*

PCS (FACT-P)

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung* für den zweiten Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

PRS (FACT-P)

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich für den Endpunkt *PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung* für den zweiten Datenschnitt keine signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

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

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – UE**4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalyse zu UE– Gesamtraten**

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i>								
Gesamt	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	NA [NA; NA] 0,2938	1,02 [0,98; 1,06] 0,3173	1,98% [-1,89%; 5,85%] 0,3164	1,49 [1,00; 2,23] 0,0519
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,0269</i>								
ja	38/38 (100,0%)	0,49 [0,13; 0,92]	30/31 (96,8%)	0,49 [0,36; 1,38]	NA [NA; NA] 0,2682	1,03 [0,97; 1,10] 0,3173	3,23% [-2,99%; 9,45%] 0,3094	1,21 [0,75; 1,97] 0,4378
nein	20/20 (100,0%)	0,25 [0,03; 0,56]	19/19 (100,0%)	0,76 [0,36; 5,19]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA% [NA%; NA%]	3,05 [1,46; 6,38] 0,0030
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAnCer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0269. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,75; 1,97]; p=0,4378). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,05 [1,46; 6,38]; p=0,0030). Die Effektschätzungen für die Kategorien Baseline PSA über dem Median ‘ja’/‘nein’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

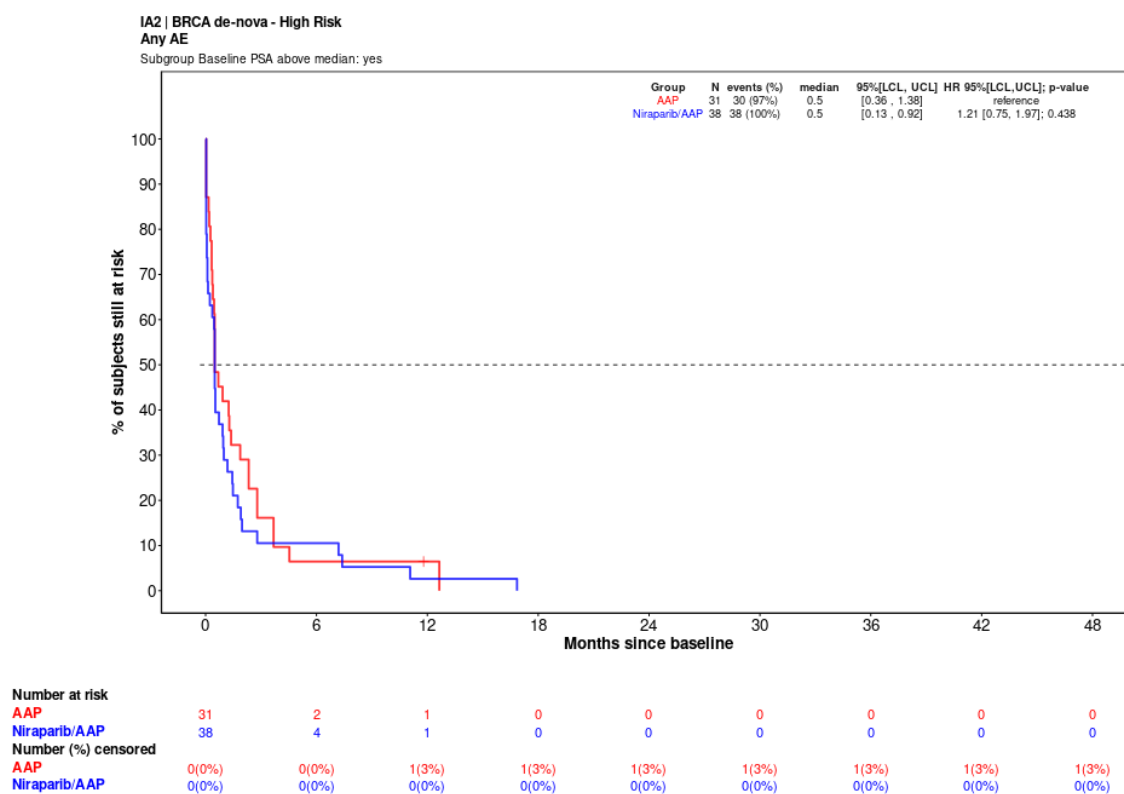


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)*, Subgruppe: *Baseline PSA über dem Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

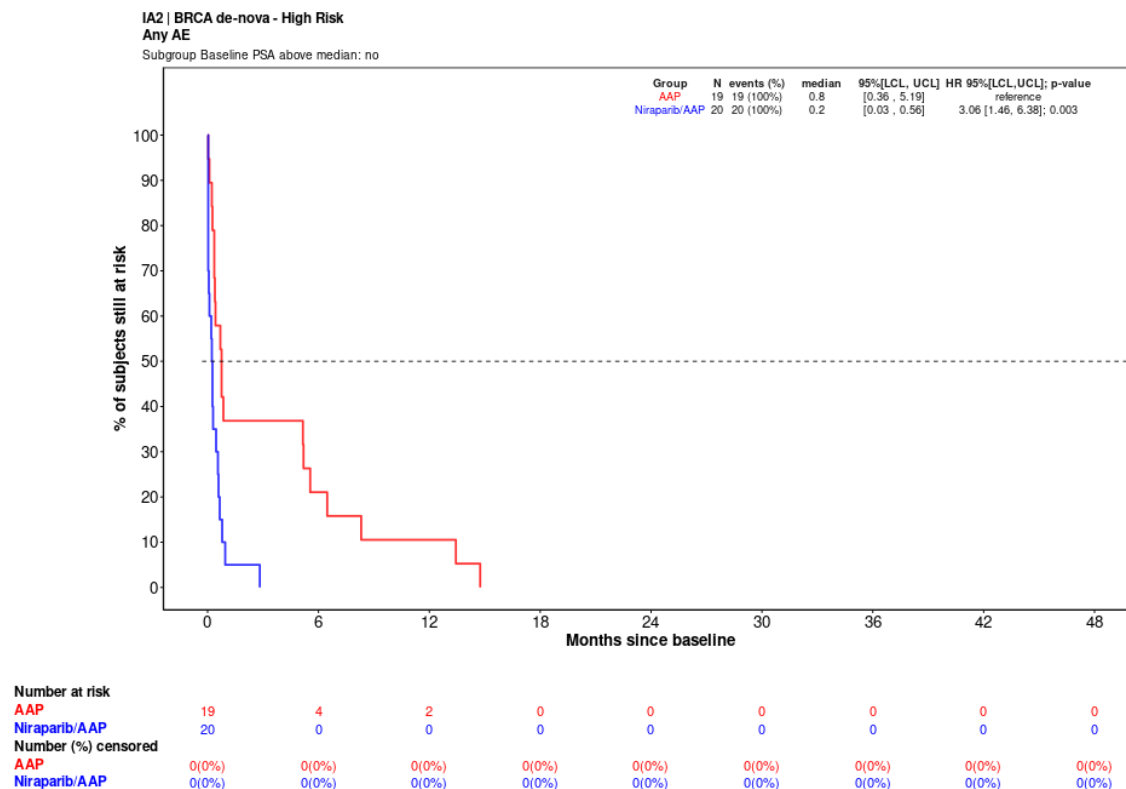


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE (ergänzend dargestellt)*, Subgruppe: *Baseline PSA über dem Median, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *SUE* keine statistisch signifikanten Subgruppen.

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

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Gesamt	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,13 [9,50; NA]	8,24 [3,11; 21,81] <0,0001	1,88 [1,38; 2,56] <0,0001	40,87% [24,53%; 57,20%] <0,0001	3,86 [2,31; 6,46] <0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0009								
Asiatisch	25/25 (100,0%)	2,79 [1,74; 4,80]	6/22 (27,3%)	NA [16,56; NA]	NA [NA; NA] <0,0001	3,67 [1,85; 7,25] 0,0002	72,73% [54,12%; 91,34%] <0,0001	14,04 [5,36; 36,74] <0,0001
Kaukasisch	22/29 (75,9%)	4,04 [0,95; 10,02]	17/28 (60,7%)	13,11 [4,50; 21,13]	2,03 [0,65; 6,36] 0,2228	1,25 [0,87; 1,79] 0,2276	15,15% [-8,72%; 39,02%] 0,2136	1,69 [0,89; 3,20] 0,1074
andere	4/4 (100,0%)	1,43 [0,72; 2,10]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA% [NA%; NA%]	NA [NA; NA]

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0009. In der Kategorie ‘Asiatisch’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=14,04 [5,36; 36,74]; $p < 0,0001$). In der Kategorie ‘Kaukasisch’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [0,89; 3,20]; $p = 0,1074$). In der Kategorie ‘andere’ kann das HR nicht berechnet werden. Die Effektschätzungen für die Kategorien Ethnie ‘Asiatisch’/‘Kaukasisch’/‘andere’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0161. In der Kategorie ‘Nordamerika’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,56; 6,11]; $p = 0,3121$). In der Kategorie ‘Europa’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [0,96; 4,37]; $p = 0,0637$). In der Kategorie ‘Asien’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=15,09 [5,42; 41,98]; $p < 0,0001$). In der Kategorie ‘Rest der Welt’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,76 [0,16; 19,57]; $p = 0,6463$). Die Effektschätzungen für die Kategorien Region ‘Nordamerika’/‘Europa’/‘Asien’/‘Rest der Welt’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

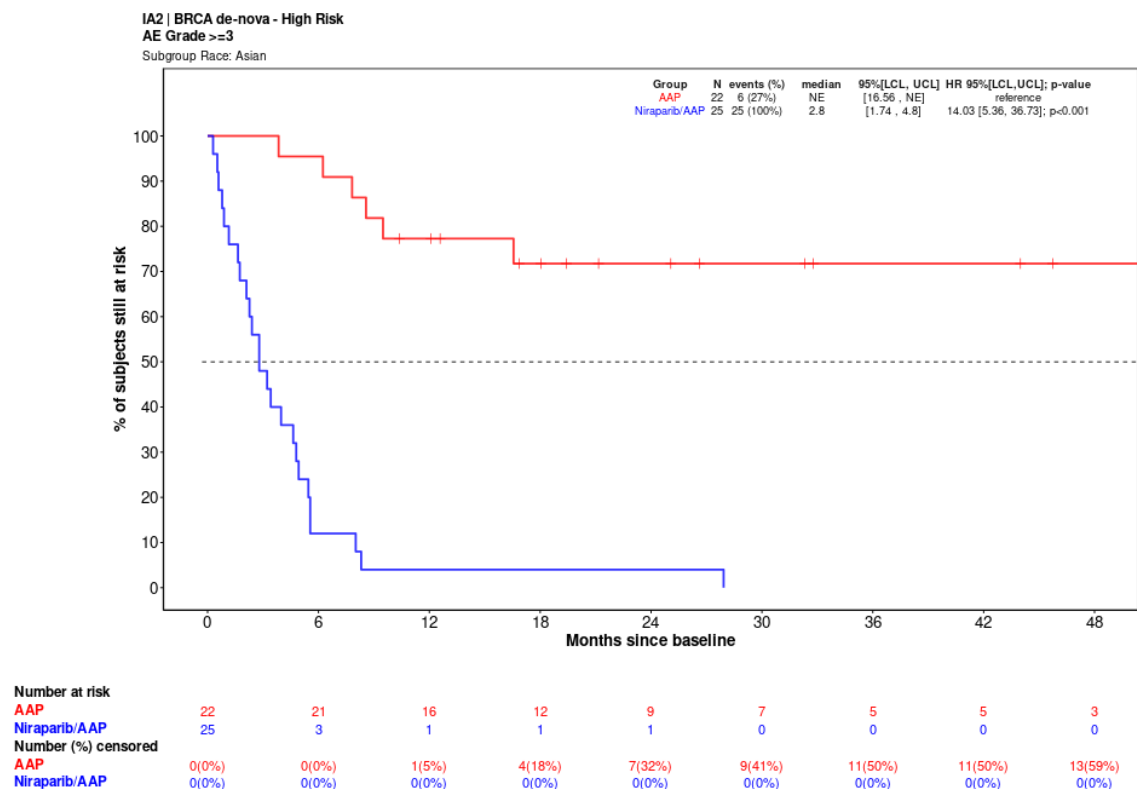


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Asiatisch*, für die Studie AMPLITUDE

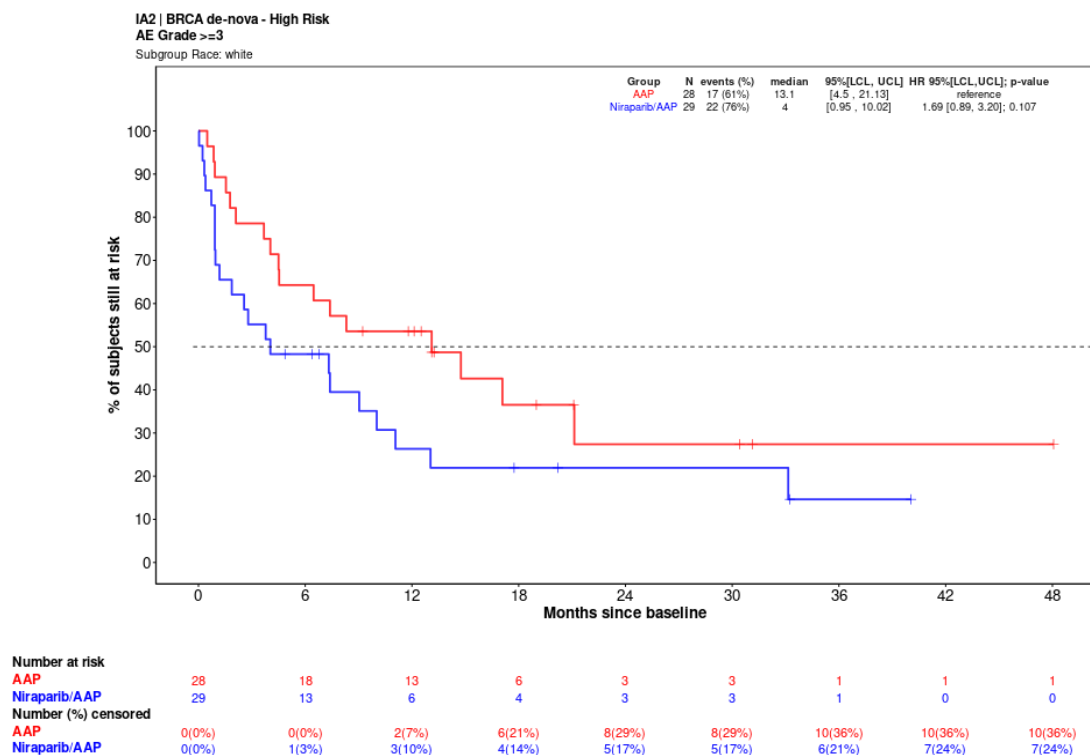


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Kaukasisch*, für die Studie AMPLITUDE

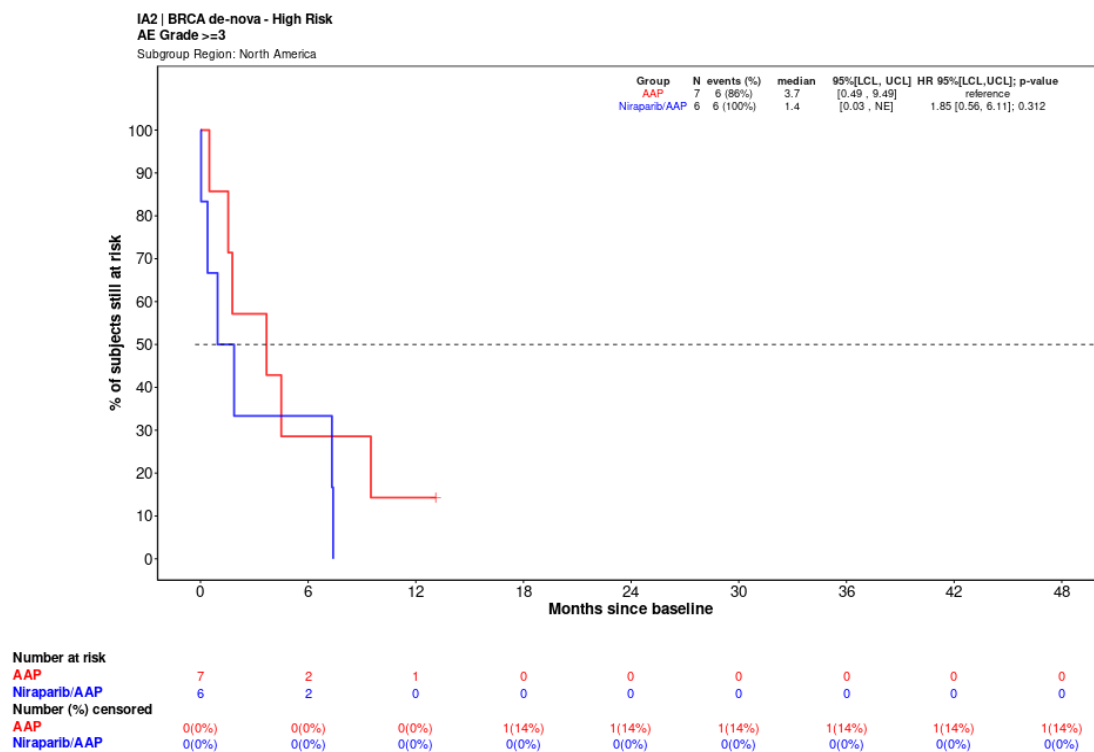


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Nordamerika*, für die Studie AMPLITUDE

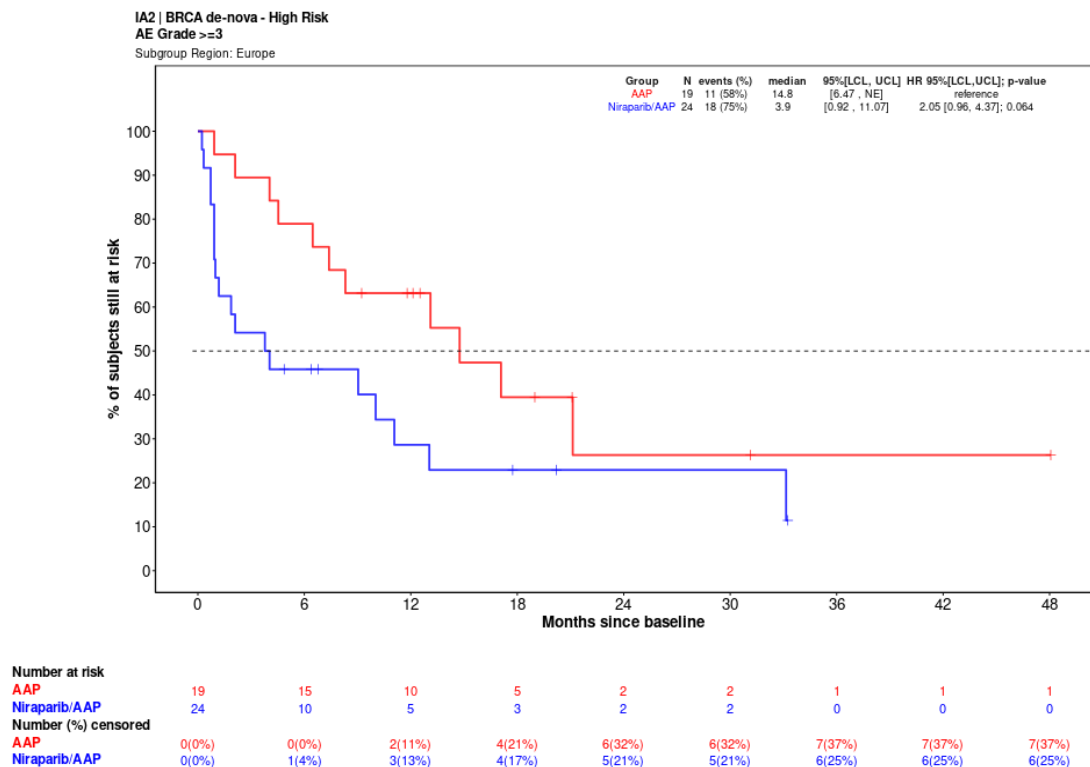


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Europa*, für die Studie AMPLITUDE

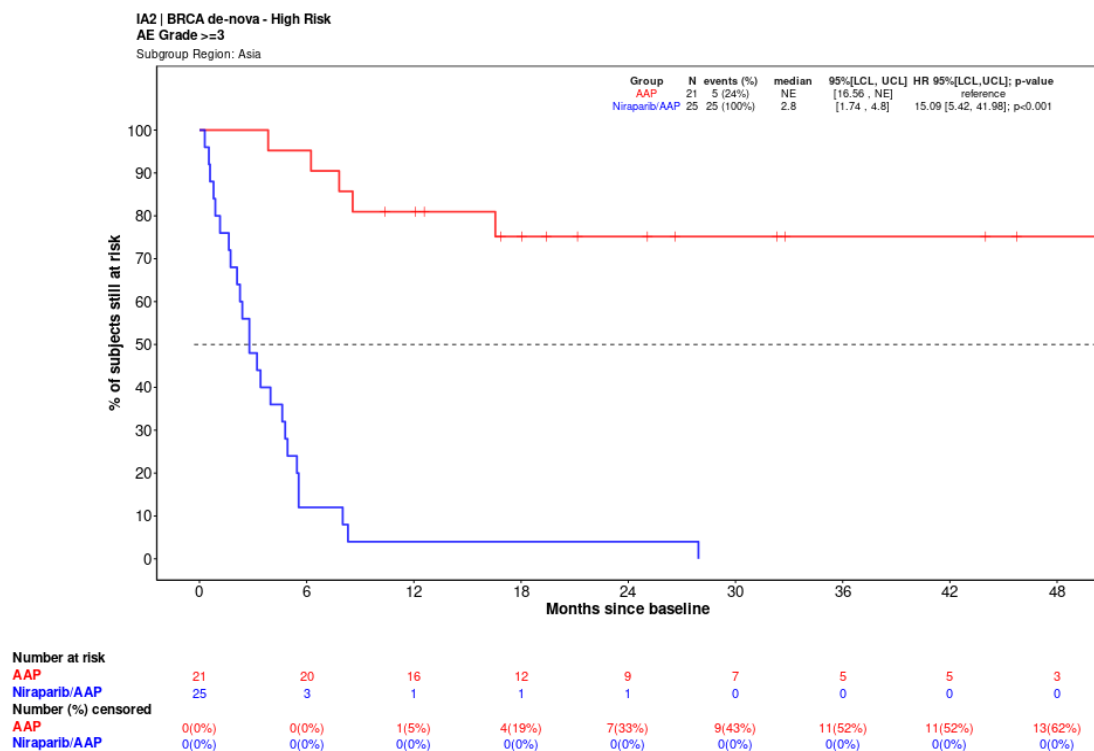


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Asien*, für die Studie AMPLITUDE

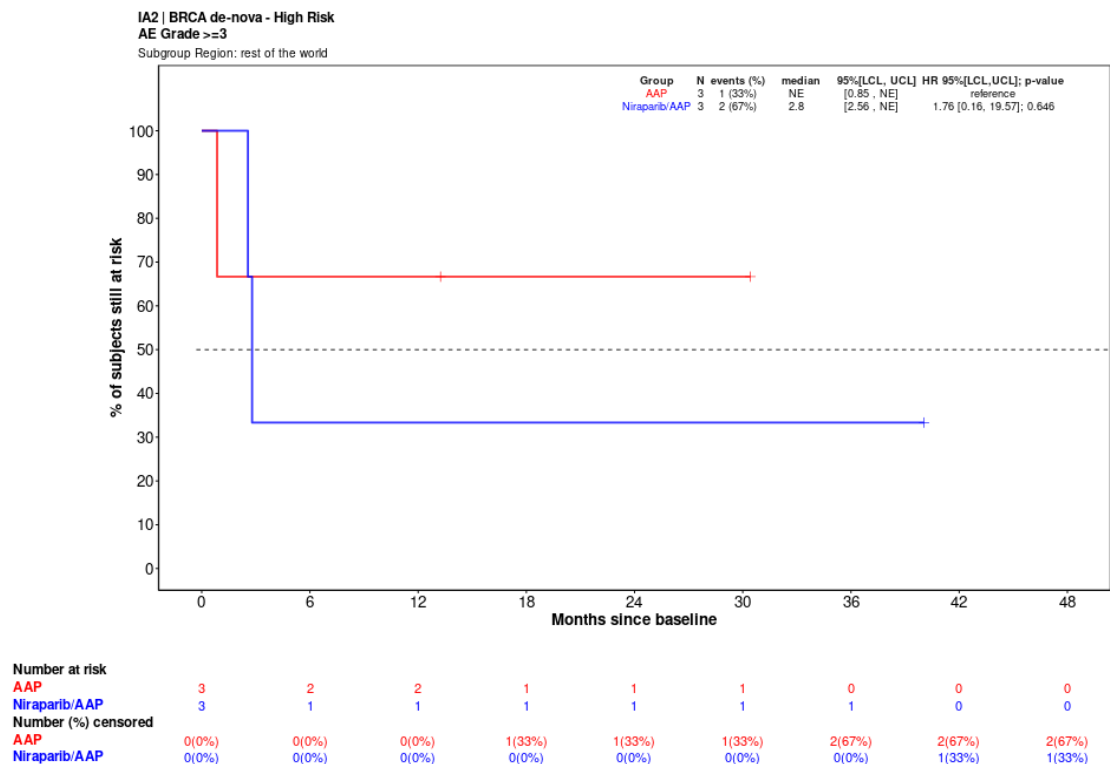


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Region, Kategorie Rest der Welt*, für die Studie AMPLITUDE

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (mind. eine Therapiekomponente) keine statistisch signifikanten Subgruppen.

4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalyse zu UE – Signifikante SOC

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE – signifikante SOC* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche UE)								
Gesamt	40/58 (69,0%)	2,79 [1,41; 10,15]	22/50 (44,0%)	NA [7,39; NA]	2,82 [1,28; 6,21] 0,0094	1,56 [1,10; 2,23] 0,0127	25,17% [6,74%; 43,61%] 0,0074	2,28 [1,34; 3,87] 0,0023
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche UE); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; Interaktion: 0,0255								
ja	8/12 (66,7%)	9,25 [0,16; 23,52]	4/4 (100,0%)	3,12 [0,49; 11,04]	0,00 [NA; NA] 0,1967	0,67 [0,45; 0,99] 0,0470	-33,33% [-60,01%; -6,66%] 0,0143	0,49 [0,14; 1,76] 0,2756
nein	32/46 (69,6%)	2,33 [1,05; 9,10]	18/46 (39,1%)	NA [9,20; NA]	3,56 [1,50; 8,43] 0,0036	1,78 [1,18; 2,67] 0,0057	30,43% [11,05%; 49,82%] 0,0021	2,62 [1,47; 4,69] 0,0011
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche UE); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0057								
Asiatisch	23/25 (92,0%)	0,79 [0,49; 2,79]	9/22 (40,9%)	NA [5,49; NA]	16,61 [3,11; 88,80] 0,0002	2,25 [1,34; 3,77] 0,0021	51,09% [27,96%; 74,23%] <0,0001	4,91 [2,22; 10,86] <0,0001
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	18,40 [2,83; NA]	13/28 (46,4%)	NA [3,68; NA]	1,08 [0,38; 3,05] 0,8899	1,04 [0,60; 1,80] 0,8890	1,85% [-24,08%; 27,77%] 0,8889	1,08 [0,51; 2,30] 0,8452
andere	3/4 (75,0%)	1,66 [0,26; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA% [NA%; NA%]	NA [NA; NA]

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)</i>								
Gesamt	25/58 (43,1%)	NA [13,47; NA]	30/50 (60,0%)	19,98 [5,36; 34,04]	0,46 [0,21; 1,02] 0,0554	0,69 [0,47; 1,01] 0,0553	-18,64% [-37,13%; -0,15%] 0,0482	0,56 [0,32; 0,97] 0,0386
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,0176</i>								
ja	7/10 (70,0%)	9,04 [0,26; 25,33]	3/8 (37,5%)	NA [0,92; NA]	3,89 [0,54; 27,87] 0,1802	1,87 [0,70; 4,99] 0,2130	32,50% [-11,46%; 76,46%] 0,1473	2,77 [0,70; 10,90] 0,1455
nein	18/48 (37,5%)	NA [22,60; NA]	27/42 (64,3%)	14,75 [5,26; 34,04]	0,33 [0,14; 0,79] 0,0117	0,58 [0,38; 0,90] 0,0138	-26,79% [-46,72%; -6,85%] 0,0085	0,44 [0,24; 0,80] 0,0073
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0446</i>								
ja	4/20 (20,0%)	NA [31,61; NA]	11/17 (64,7%)	21,65 [5,36; 34,04]	0,14 [0,03; 0,60] 0,0065	0,31 [0,12; 0,79] 0,0148	-44,71% [-73,40%; -16,01%] 0,0023	0,17 [0,05; 0,54] 0,0029
nein	21/38 (55,3%)	13,47 [6,67; NA]	19/33 (57,6%)	9,82 [3,12; NA]	0,91 [0,36; 2,33] 0,8457	0,96 [0,64; 1,45] 0,8444	-2,31 % [-25,43%; 20,80%] 0,8445	0,86 [0,46; 1,60] 0,6279
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0056</i>								
ja	9/14 (64,3%)	8,61 [1,48; NA]	5/11 (45,5%)	50,56 [0,49; NA]	2,16 [0,43; 10,84] 0,3562	1,41 [0,66; 3,01] 0,3688	18,83% [-19,84%; 57,51%] 0,3399	2,11 [0,64; 6,95] 0,2201
nein	16/44 (36,4%)	NA [22,60; NA]	25/39 (64,1%)	12,65 [5,36; 29,70]	0,32 [0,13; 0,79] 0,0122	0,57 [0,36; 0,90] 0,0148	-27,74% [-48,44%; -7,03%] 0,0086	0,35 [0,18; 0,68] 0,0017

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

Studie	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)								
Gesamt	24/58 (41,4%)	39,85 [17,25; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,24; 7,41] 0,0130	2,24 [1,13; 4,46] 0,0210	22,17% [5,46%; 38,87%] 0,0093	2,62 [1,21; 5,69] 0,0150
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscores (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0445								
0	13/28 (46,4%)	39,85 [4,11; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [1,05; 14,51] 0,0383	2,55 [0,97; 6,75] 0,0586	28,25% [3,73%; 52,76%] 0,0239	3,13 [1,02; 9,61] 0,0462
1 bis 3	9/16 (56,3%)	18,40 [1,61; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	10,29 [1,75; 60,45] 0,0057	5,06 [1,28; 20,05] 0,0209	45,14% [16,83%; 73,45%] 0,0018	7,09 [1,52; 33,07] 0,0127
>3	2/14 (14,3%)	NA [10,25; NA]	3/10 (30,0%)	NA [3,65; NA]	0,39 [0,05; 2,92] 0,3603	0,48 [0,10; 2,35] 0,3618	-15,71% [-49,52%; 18,09%] 0,3622	0,42 [0,07; 2,50] 0,3386
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0255. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,14; 1,76]; p=0,2756). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,62 [1,47; 4,69]; p=0,0011). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC 'ja'/'nein' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0057. In der Kategorie 'Asiatisch' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,91 [2,22; 10,86]; p<0,0001). In der Kategorie 'Kaukasisch' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,51; 2,30]; p=0,8452). In der Kategorie andere kann das HR nicht berechnet werden. Die Effektschätzungen für die Kategorien Ethnie 'Asiatisch'/'Kaukasisch'/'andere' sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Baseline-LDH über dem oberen Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0176. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,77 [0,70; 10,90]; p=0,1455). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,24; 0,80]; p=0,0073). Die Effektschätzungen für die Kategorien Baseline-LDH über dem oberen Normalwert 'ja'/'nein' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0446. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,17 [0,05; 0,54]; p=0,0029). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,46; 1,60]; p=0,6279). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen 'ja'/'nein' sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0056. In der Kategorie 'ja' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,11 [0,64; 6,95]; p=0,2201). In der Kategorie 'nein' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,18; 0,68]; p=0,0017). Die Effektschätzungen für die Kategorien Vorliegen von viszerale Metastasen 'ja'/'nein' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0445. In der Kategorie '0' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,13 [1,02; 9,61]; p=0,0462). In der Kategorie '1 bis 3' zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,09 [1,52; 33,07]; p=0,0127). In der Kategorie '>3' zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,07; 2,50]; p=0,3386). Die Effektschätzungen für die Kategorien BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) '0'/'1 bis 3'/'>3' sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

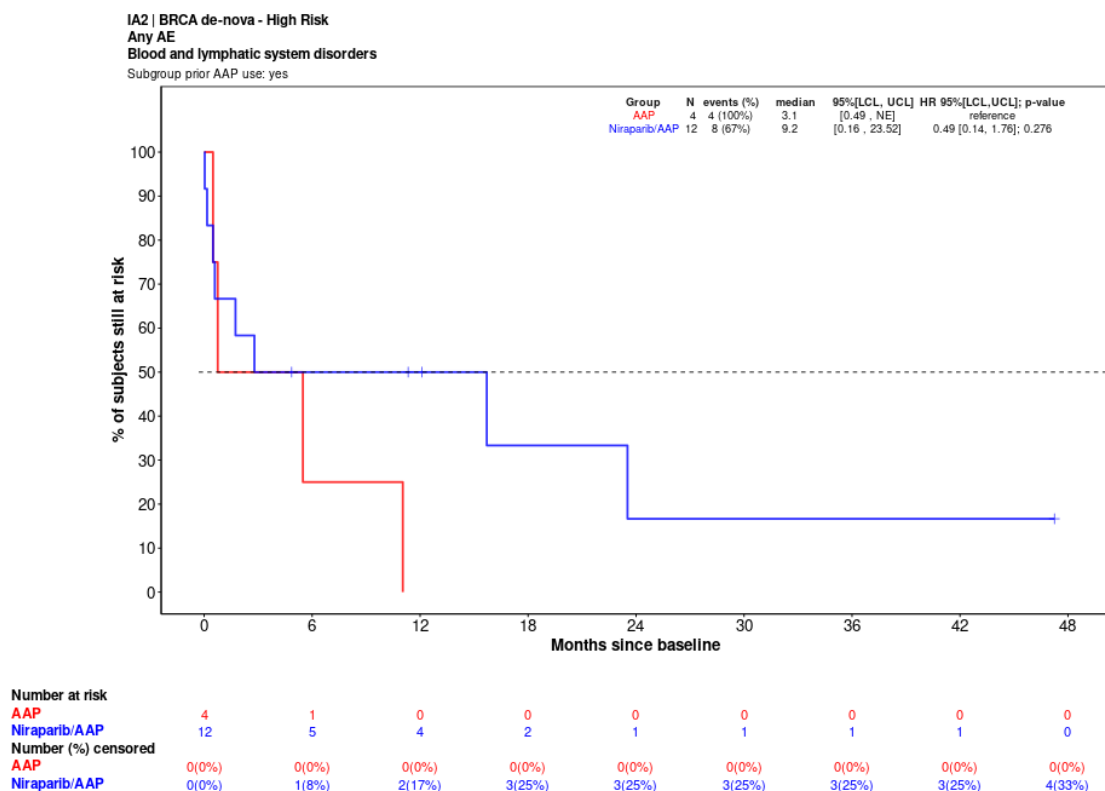


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)* Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

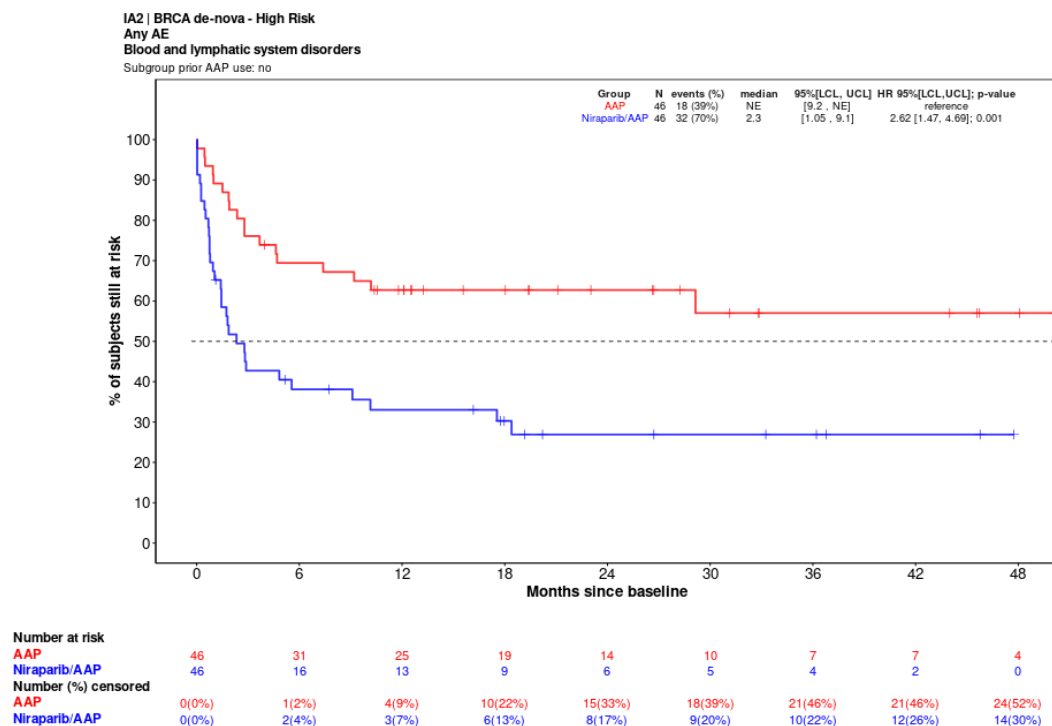


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

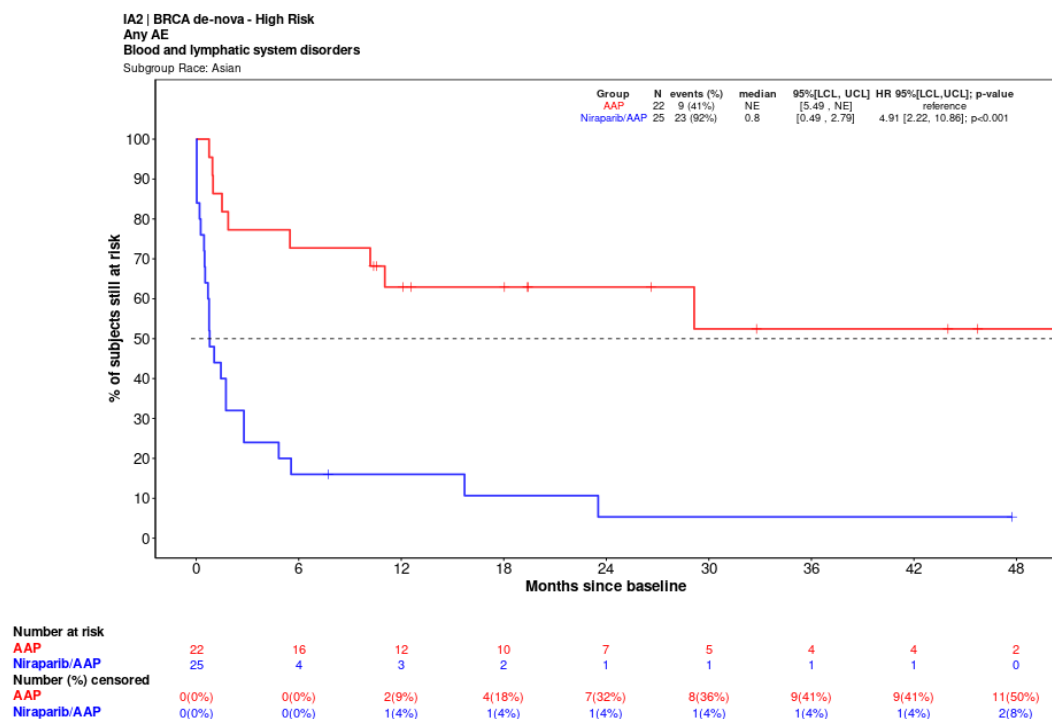


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Ethnie, Kategorie Asiatisch*, für die Studie AMPLITUDE

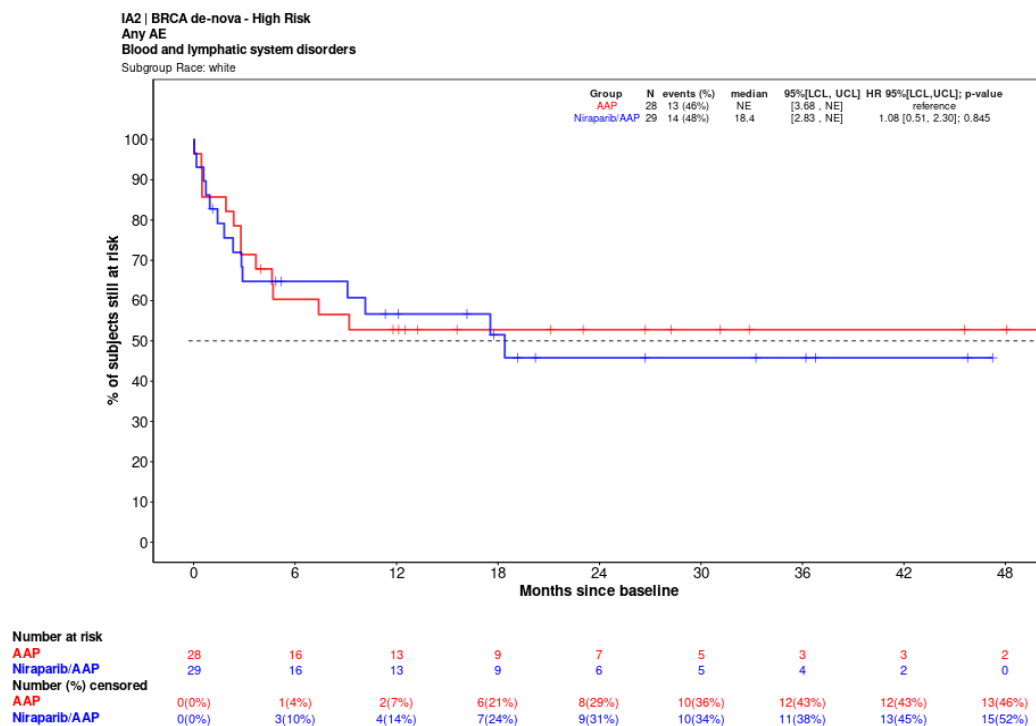


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystemerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Kaukasisch*, für die Studie AMPLITUDE

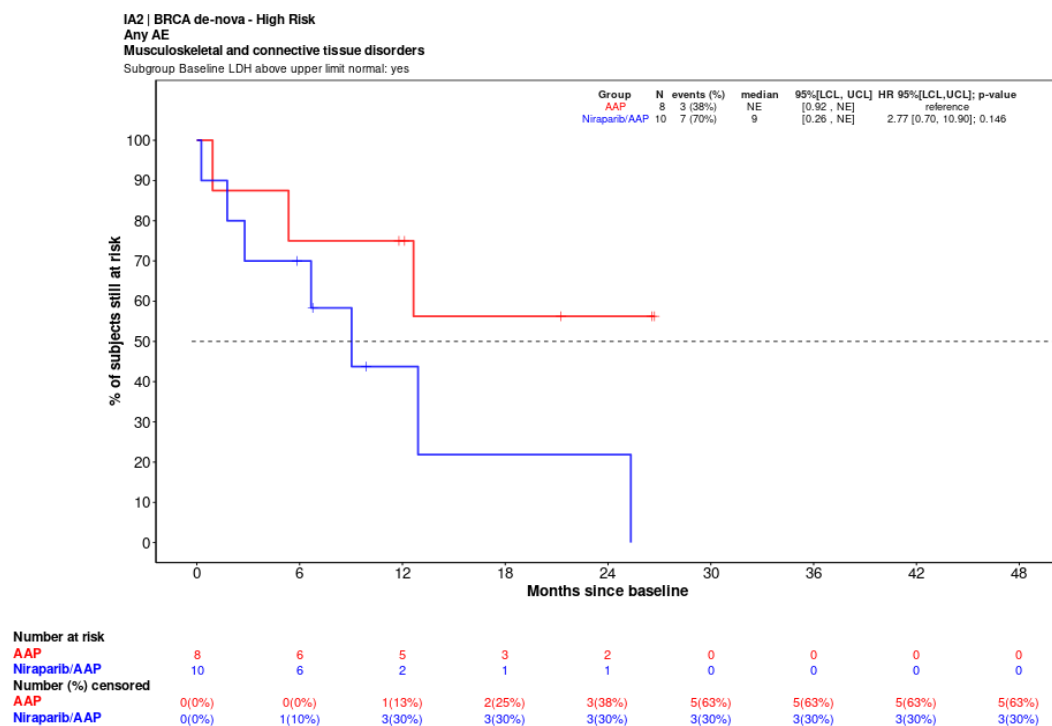


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Baseline-LDH über dem oberen Normalwert*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

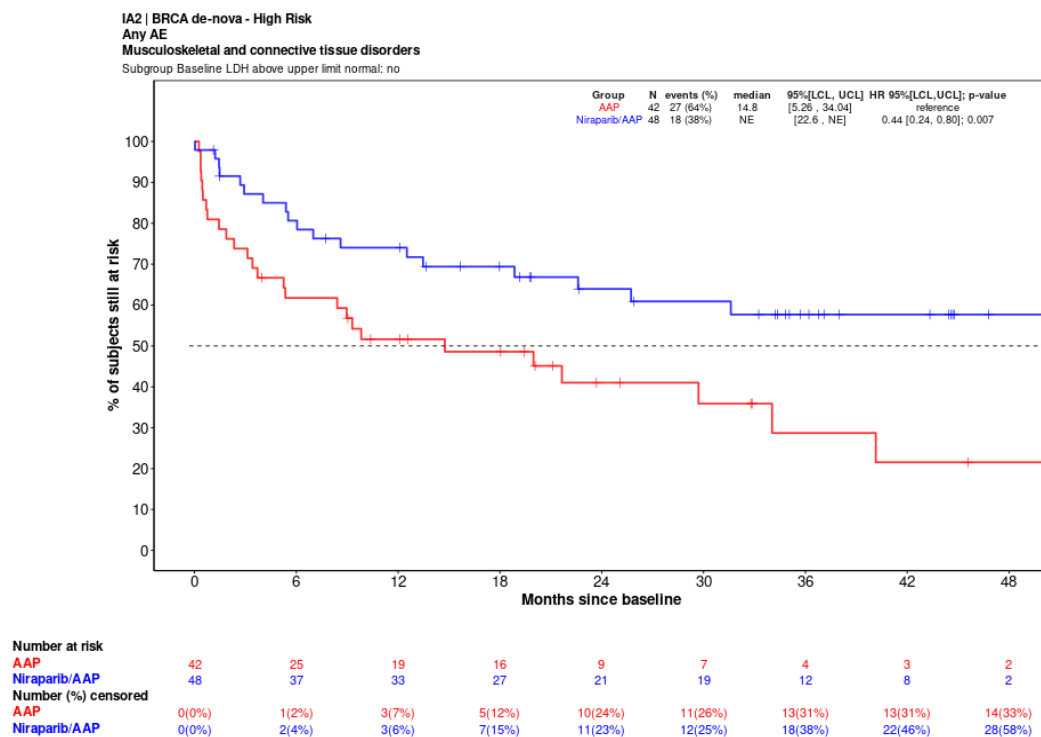


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Baseline-LDH über dem oberen Normalwert, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

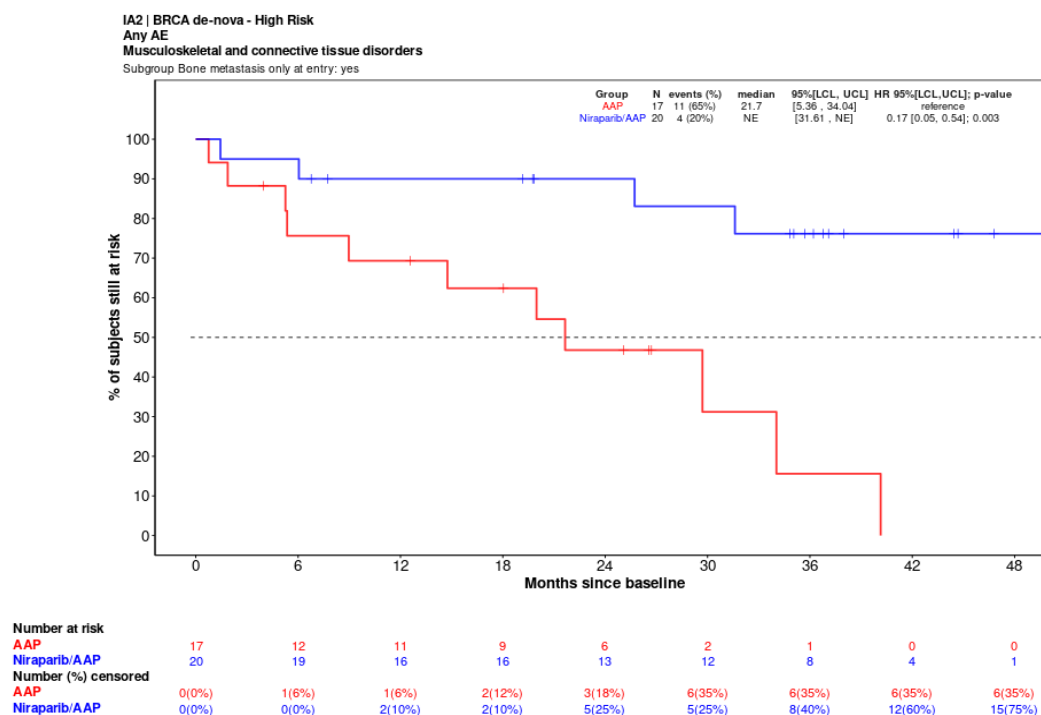


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen, Kategorie Ja*, für die Studie AMPLITUDE

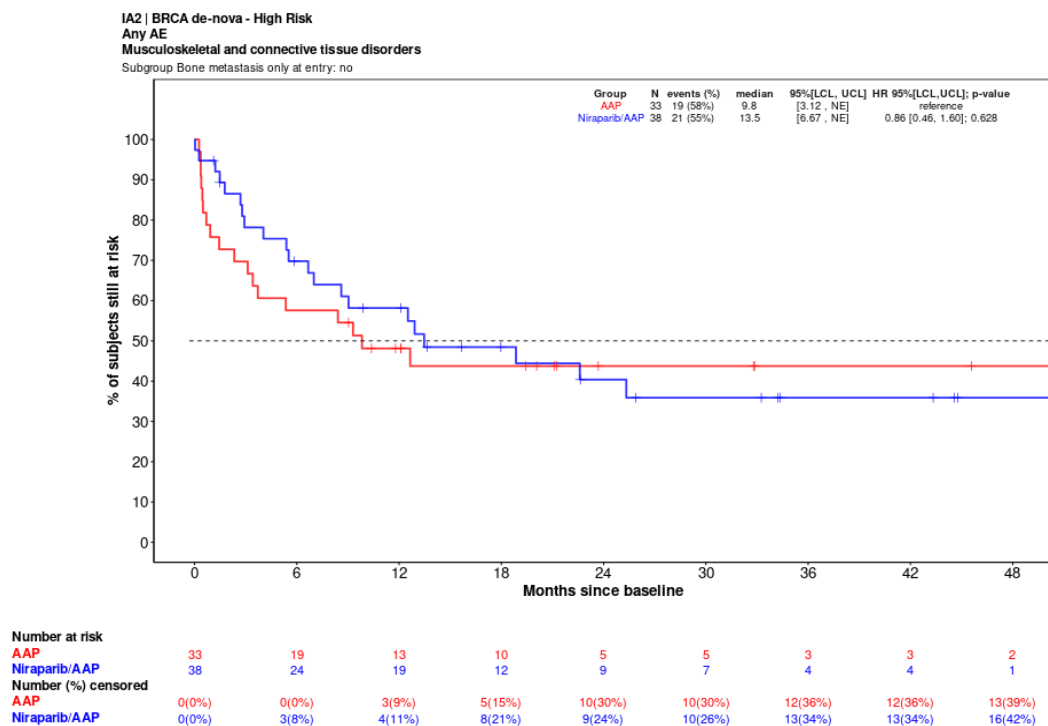


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

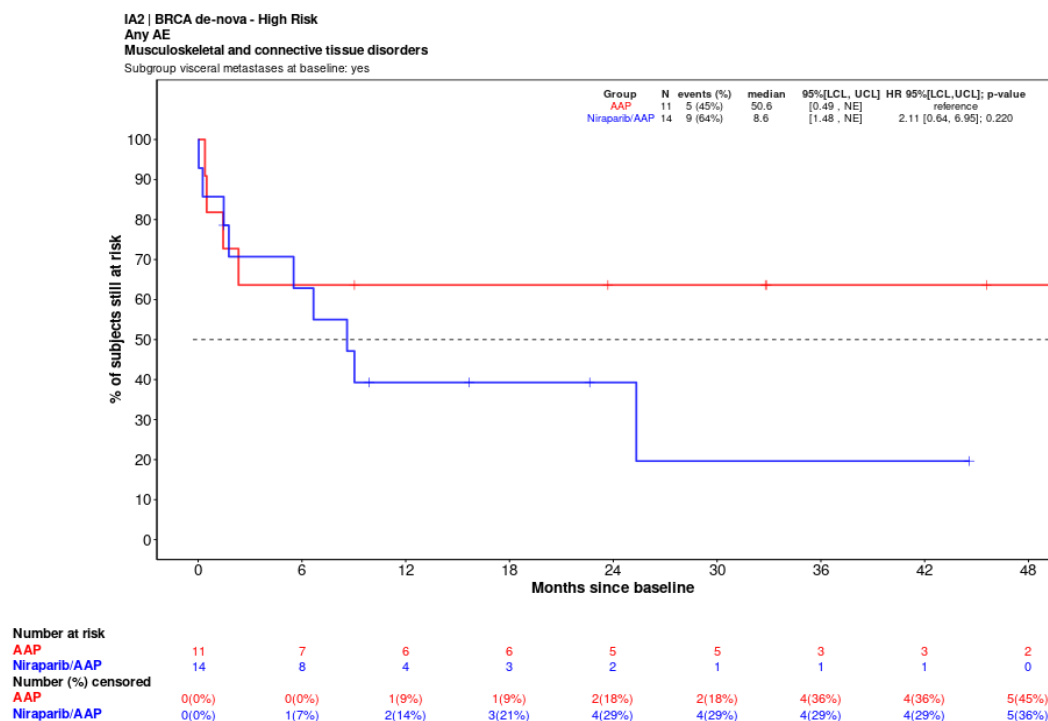


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

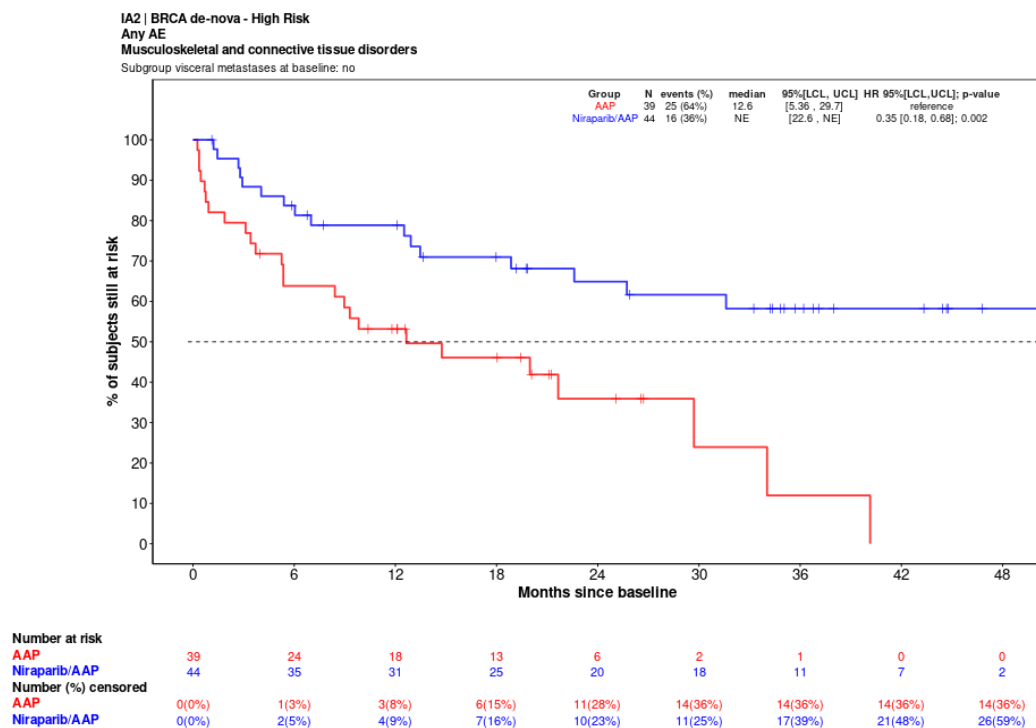


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)*, Subgruppe: *Vorliegen von viszerale Metastasen, Kategorie Nein*, für die Studie AMPLITUDE

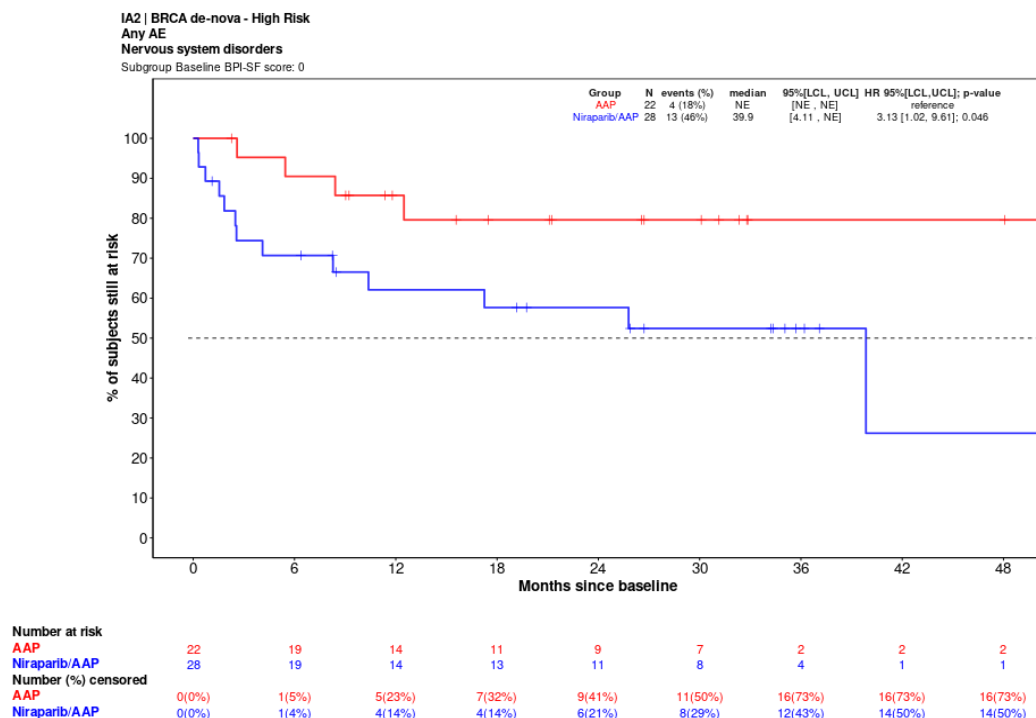


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3), Kategorie 0*, für die Studie AMPLITUDE

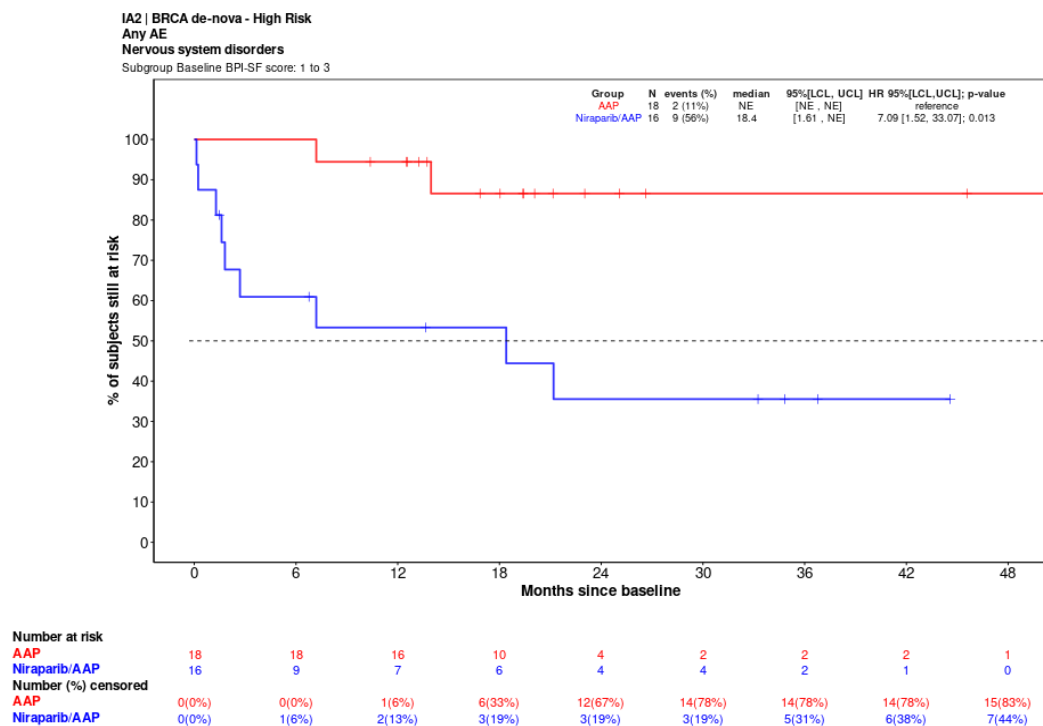


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie 1-3, für die Studie AMPLITUDE

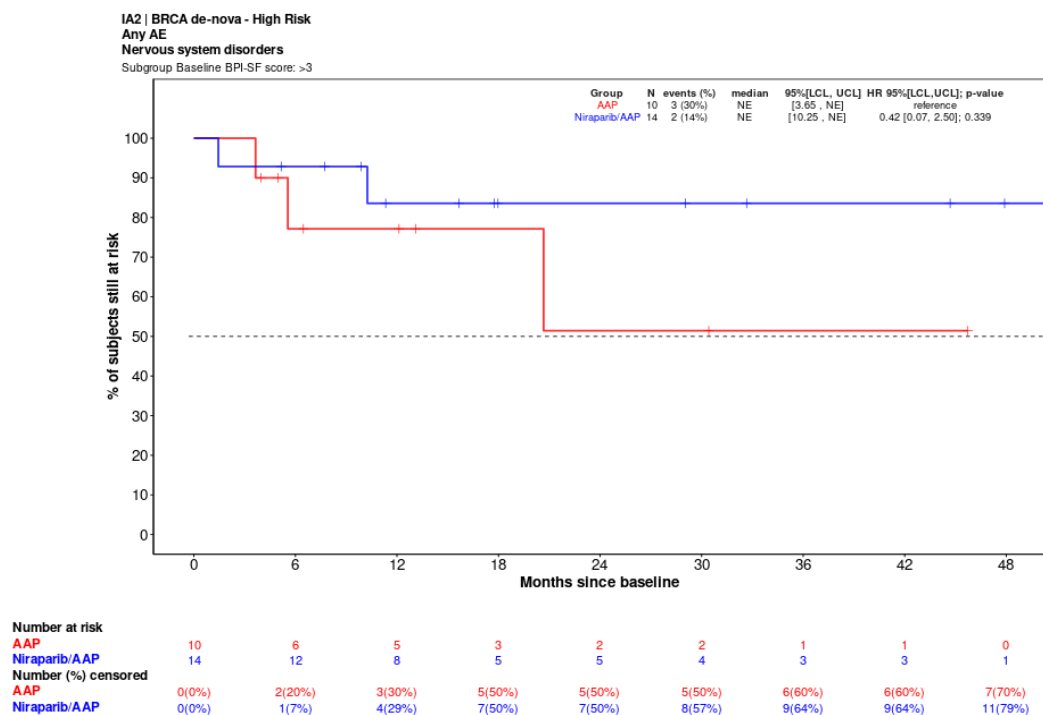


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE)*, Subgruppe: *BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)*, Kategorie >3, für die Studie AMPLITUDE

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

4.3.1.3.2.6.3 Subgruppenanalyse zu UE – Signifikante PT

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE – signifikante PT* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Analysepopulation

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Anämie (Jegliche UE); Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	35/58 (60,3%)	5,22 [2,14; 18,43]	16/50 (32%)	NA [29,14; NA]	3,15 [1,43; 6,96] 0,0041	1,86 [1,19; 2,90] 0,0066	28,07% [9,72%; 46,42%] 0,0027	2,55 [1,40; 4,65] 0,0023
Anämie (Jegliche UE); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0015								
ja	5/12 (41,7%)	NA [0,49; NA]	4/4 (100%)	3,34 [0,76; 11,04]	0,00 [NA; NA] 0,0486	0,42 [0,21; 0,81] 0,0104	-58,33% [-86,23%; -30,44%] $p < 0,001$	0,35 [0,09; 1,30] 0,1165
nein	30/46 (65,2%)	2,79 [1,87; 18,40]	12/46 (26,1%)	NA [NA; NA]	5,31 [2,17; 13,00] $p < 0,001$	2,50 [1,47; 4,25] $p < 0,001$	39,13% [20,41%; 57,85%] $p < 0,001$	3,58 [1,82; 7,03] $p < 0,001$
Anämie (Jegliche UE); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0282								
Asiatisch	21/25 (84%)	2,14 [0,76; 2,79]	7/22 (31,8%)	NA [11,04; NA]	11,25 [2,79; 45,43] $p < 0,001$	2,64 [1,40; 4,98] 0,0027	52,18% [27,99%; 76,38%] $p < 0,001$	4,94 [2,05; 11,87] $p < 0,001$
Kaukasisch	11/29 (37,9%)	NA [10,15; NA]	9/28 (32,1%)	NA [9,20; NA]	1,29 [0,43; 3,84] 0,6500	1,18 [0,58; 2,40] 0,6483	5,79% [-18,93%; 30,51%] 0,6463	1,25 [0,52; 3,01] 0,6252
andere	3/4 (75%)	1,84 [1,45; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA% [NA%; NA%]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Anämie (Jegliche UE); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,0432								
Nordamerika	5/6 (83,3%)	1,86 [0,16; NA]	1/7 (14,3%)	NA [1,18; NA]	30,00 [1,47; 611,80] 0,0168	5,83 [0,92; 37,08] 0,0616	69,05% [29,54%; 100,00%] p<0,001	8,51 [0,98; 73,49] 0,0517
Europa	7/24 (29,2%)	NA [10,15; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,79; NA]	0,71 [0,20; 2,54] 0,5981	0,79 [0,34; 1,87] 0,5934	-7,68% [-35,98%; 20,63%] 0,5951	0,81 [0,28; 2,31] 0,6944
Asien	21/25 (84%)	2,14 [0,76; 2,79]	7/21 (33,3%)	NA [11,04; NA]	10,50 [2,58; 42,68] p<0,001	2,52 [1,34; 4,72] 0,0040	50,67% [25,91%; 75,43%] p<0,001	4,71 [1,96; 11,32] p<0,001
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	18,40 [2,33; 18,40]	1/3 (33,3%)	NA [2,37; NA]	4,00 [0,13; 119,23] 0,4561	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	33,33% [-42,11%; 100,00%] 0,3865	2,30 [0,21; 25,65] 0,4977

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*) in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie ‘ja’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,09; 1,30]; p=0,1165). In der Kategorie ‘nein’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,58 [1,82; 7,03]; p=0,0002). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* ‘ja’/‘nein’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*) in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0282. In der Kategorie ‘Asiatisch’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,94 [2,05; 11,87]; p=0,0004). In der Kategorie ‘Kaukasisch’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,52; 3,01]; p=0,6252). In der Kategorie andere kann das HR nicht berechnet werden. Die Effektschätzungen für die Kategorien *Ethnie* ‘Asiatisch’/‘Kaukasisch’/‘andere’ sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*) in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie ‘Nordamerika’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,51 [0,98; 73,49]; p=0,0517). In der Kategorie ‘Europa’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,28; 2,31]; p=0,6944). In der Kategorie ‘Asien’ zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,71 [1,96; 11,32]; p=0,0005). In der Kategorie ‘Rest der Welt’ zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,30 [0,21; 25,65]; p=0,4977). Die Effektschätzungen für die Kategorien *Region* ‘Nordamerika’/‘Europa’/‘Asien’/‘Rest der Welt’ sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

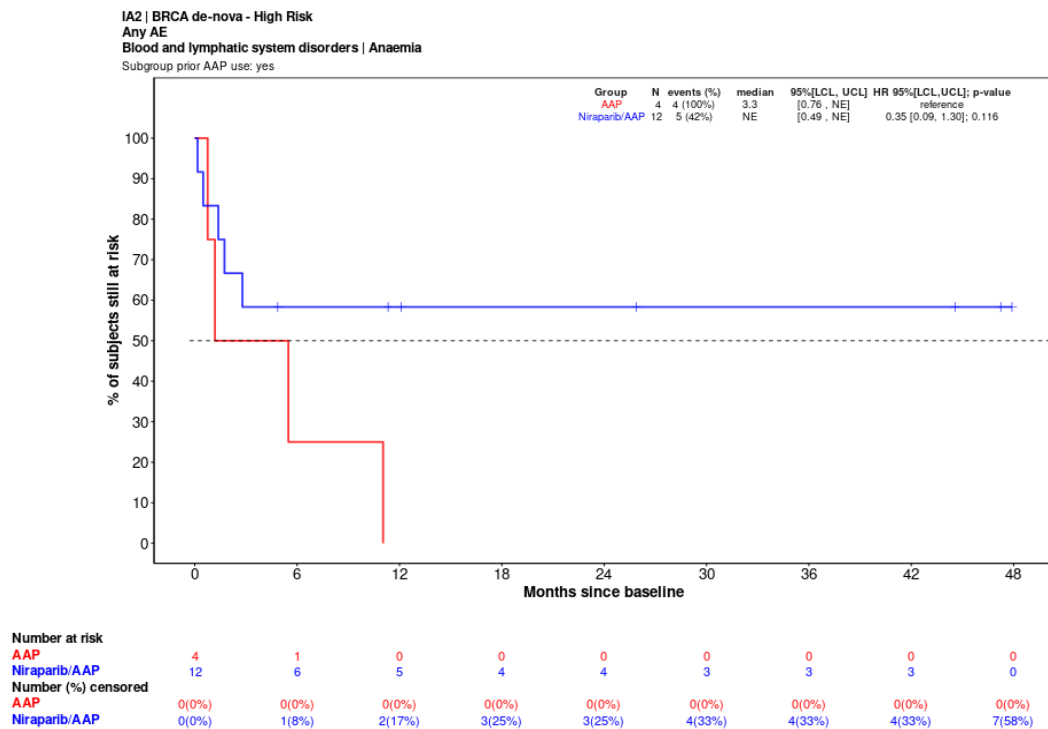


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie AMPLITUDE

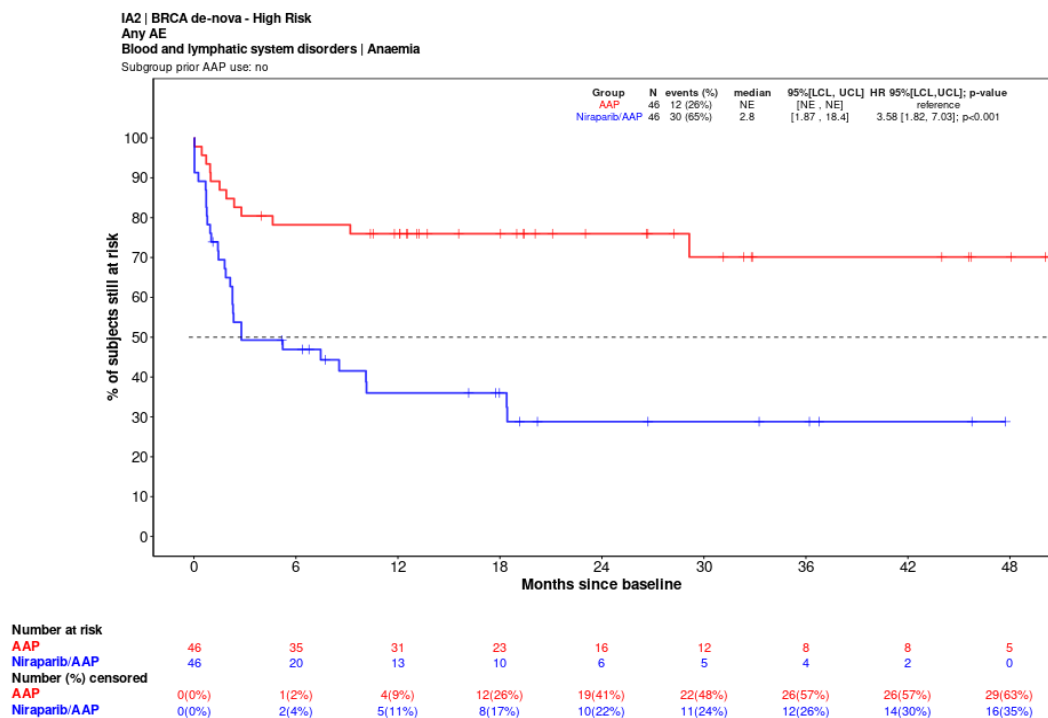


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC*, Kategorie *Nein*, für die Studie AMPLITUDE

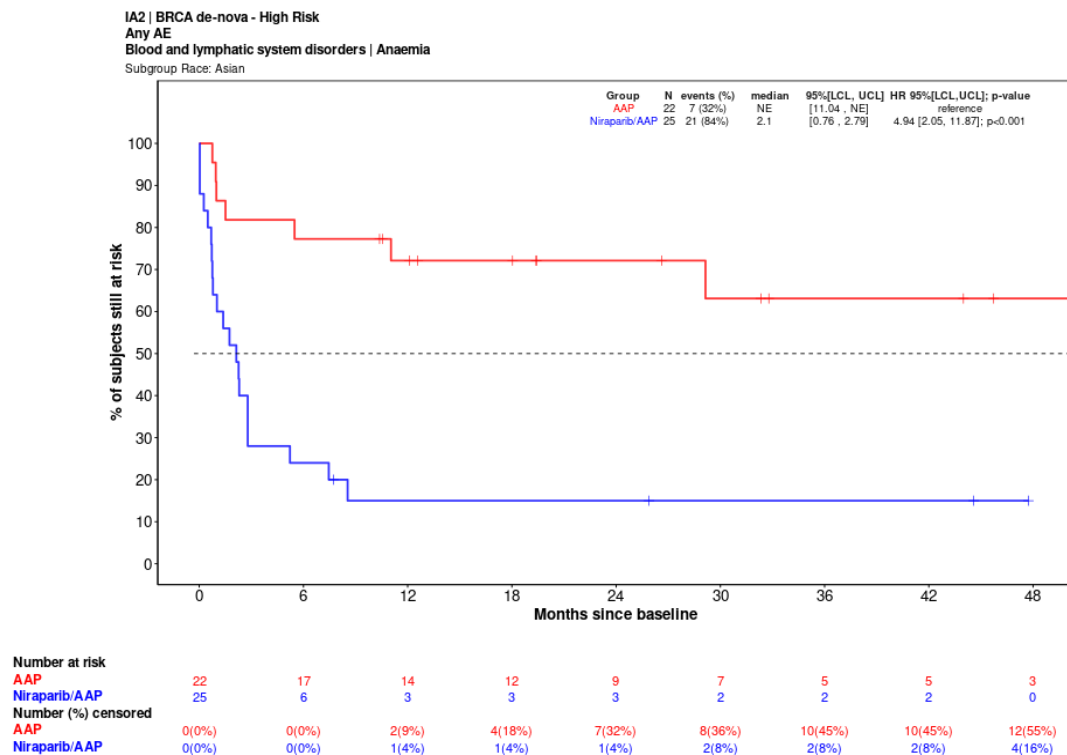


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Asiatisch*, für die Studie AMPLITUDE

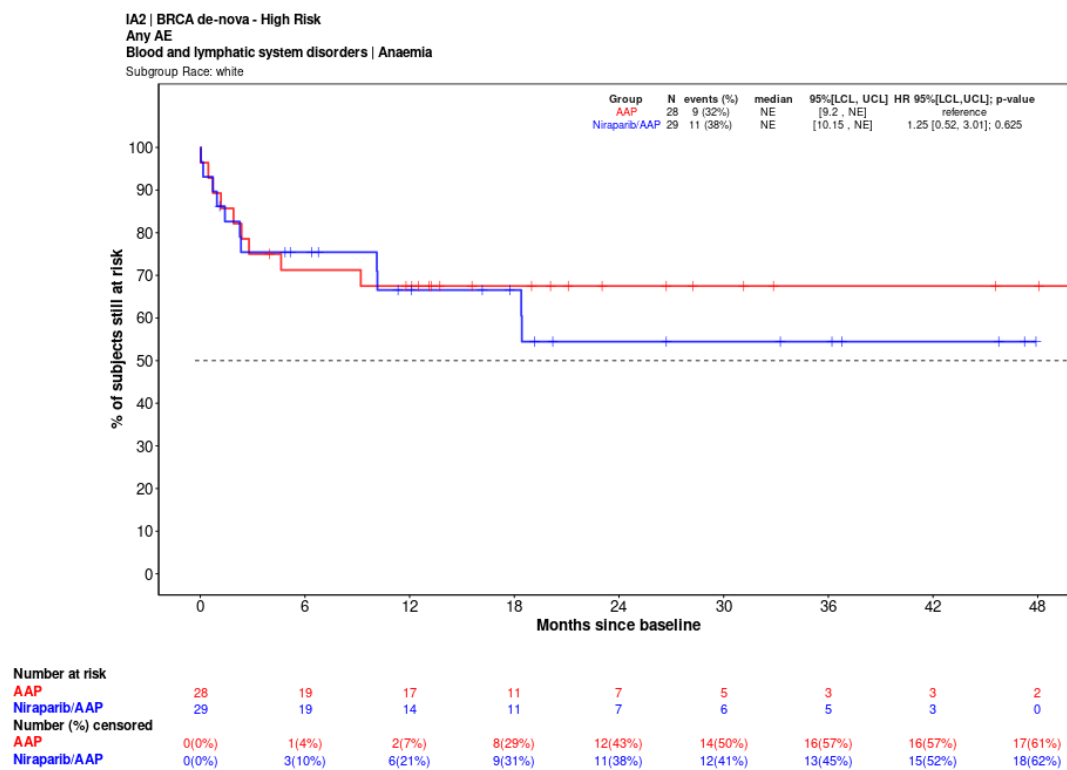


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Ethnie*, Kategorie *Kaukasisch*, für die Studie AMPLITUDE

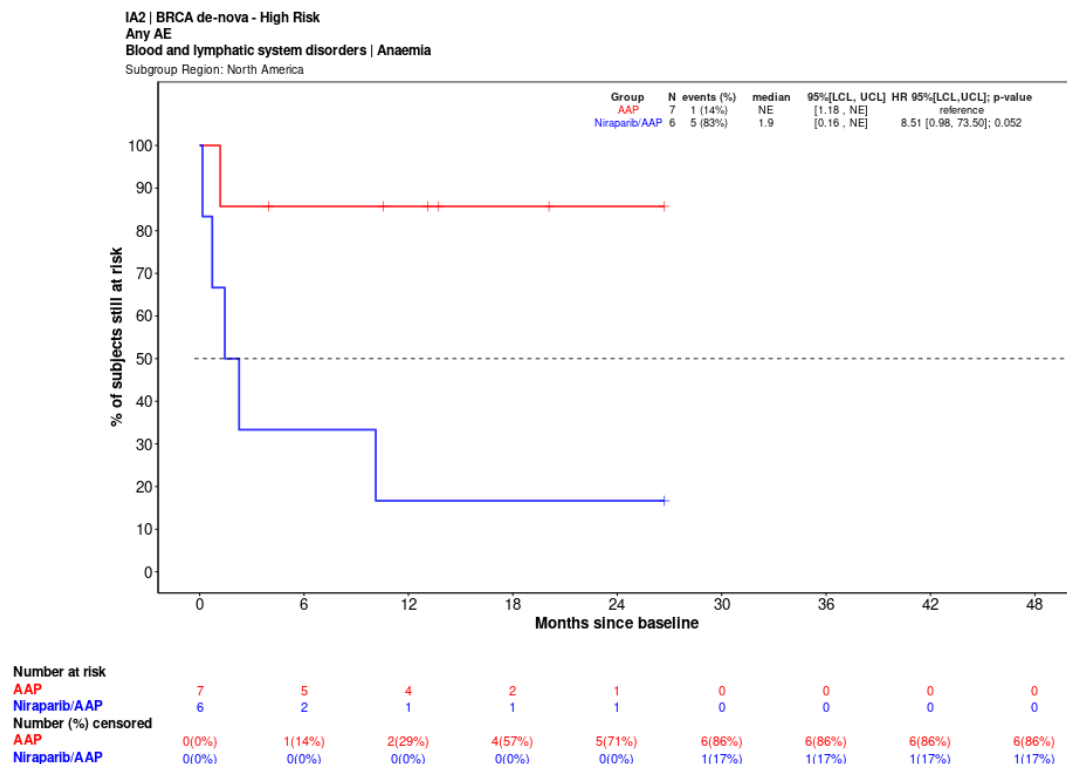


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Nordamerika*, für die Studie AMPLITUDE

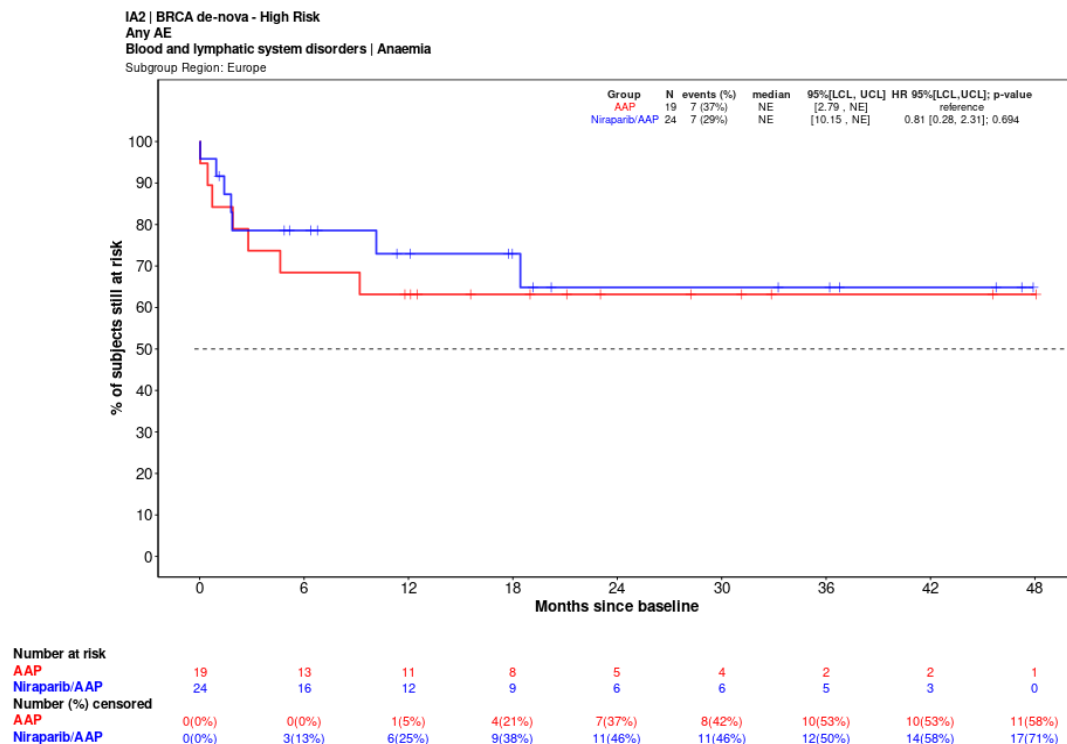


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Europa*, für die Studie AMPLITUDE

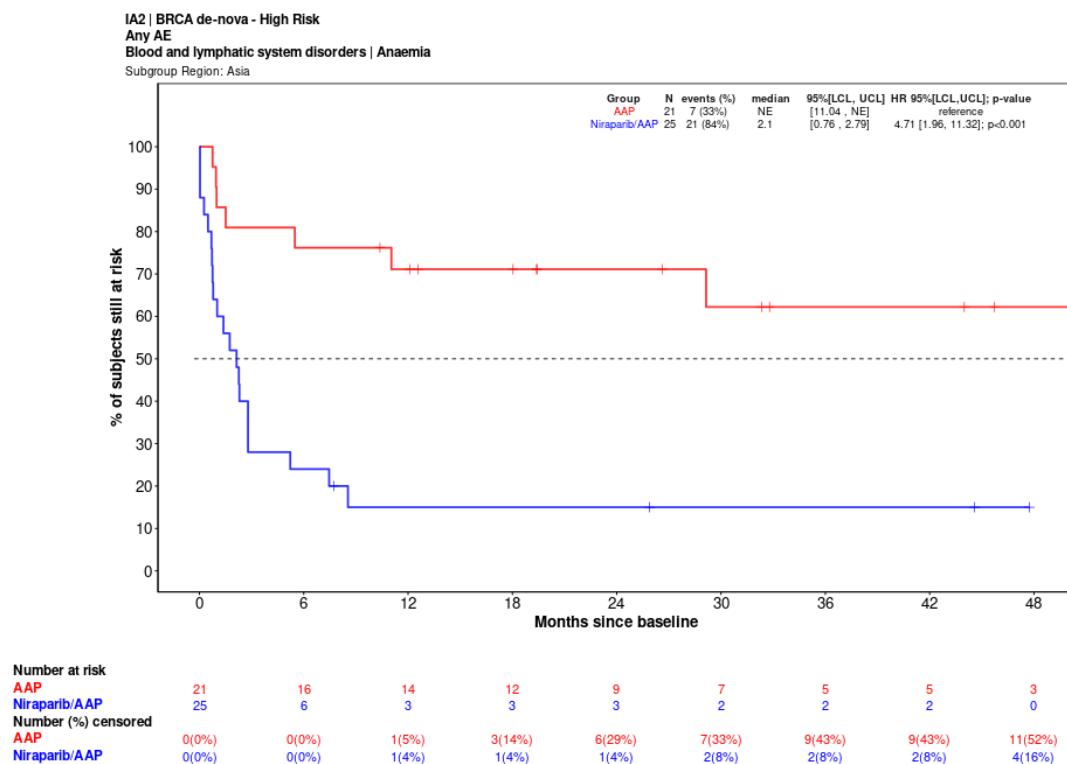


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Asien*, für die Studie AMPLITUDE

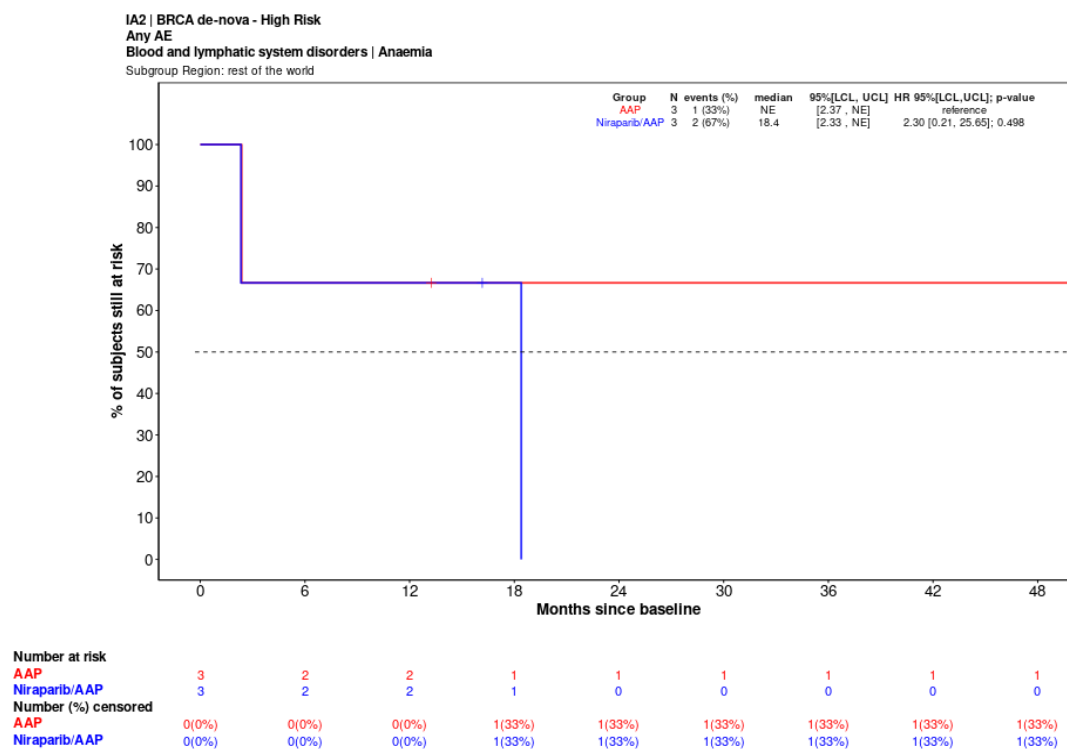


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche UE): SOC und PT-Ebene*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Rest der Welt*, für die Studie AMPLITUDE

4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung Subgruppenanalysen

In der Studie AMPLITUDE liegen bei der Betrachtung der Interaktions-p-Werte für die verschiedenen Endpunkte vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Über die meisten Endpunkte hinweg lässt sich kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen erkennen, sodass kein Effektunterschied in diesen spezifischen Subgruppe festgestellt werden kann.

Für die Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)* sind in einigen Endpunkten statistische signifikante Interaktionen zu erkennen:

- *TSP (Zeit bis zur symptomatischen Progression; Hauptanalyse),*
- *TSP- Sensitivitätsanalyse*
- *TSP - präspezifizierte Operationalisierung,*
- *FACT-P (Gesamtscore) – erste Verschlechterung,*
- *FACT-G (Gesamtscore) - erste Verschlechterung*
- *sowie die Subskalen aus dem FACT-G - erste Verschlechterung PWB, FWB und EWB*
- *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche UE)*
 - *PT Anämie (Jegliche UE)*

Für die Patienten in der Subgruppenkategorie mit einer *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* zeigen sich für die Endpunkte *TSP – Hauptanalyse, TSP – Sensitivitätsanalyse, TSP – präspezifizierte Analyse, FACT-P (Gesamtscore), FACT-G (Gesamtscore)* und *FWB (FACT-G)* statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Interventionsarms. Für die Endpunkte *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE unabhängig des Schweregrades)* und in der zugehörigen *PT Anämie (UE unabhängig des Schweregrades)* zeigen sich für die Patienten in der Subgruppenkategorie ohne einer *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Kontrollarms. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert wesentlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Niraparib/AAP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP.

Die Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC (ja vs. nein)* weist insgesamt deutliche Unterschiede in der Größe der Subgruppenkategorien (ja: n=16 vs. nein: n=92) und der Verteilung zwischen den Armen, insbesondere in der Subgruppenkategorie „ja“ auf (Niraparib/AAP: n = 12; AAP: n = 4). Gerade in dieser Subgruppenkategorie treten die statistisch signifikanten Vorteile in den Morbiditätsendpunkten auf. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hier um Zufallseffekte handelt, sodass die Ergebnisse nicht interpretierbar sind.

Die Option einer Behandlung mit AAP wurde angeboten, um insbesondere Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck, bei denen jedoch das Testergebnis auf eine Mutation noch ausstand sowie bedingt durch die mit dem Studiendesign verbundenen Wartezeiten bis zur Randomisierung, schnell eine geeignete Therapie zuführen zu können. Eine Behandlung mit

AAP durften die Patienten für einen kurzen Zeitraum (bis zu 45 Tage vor Randomisierung) erhalten. Für die Analysepopulation lag die Dauer von Beginn der Behandlung mit AAP bis zur Randomisierung im Interventionsarm im Median bei 2 Tagen und im Kontrollarm bei 2,5 Tagen. Aufgrund der sehr kurzen Dauer der vorherigen Behandlung mit AAP wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit AAP in der Subgruppe keinen interpretierbaren Einfluss auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation hat.

Für die beobachteten Interaktionen in der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* (ja vs. nein) liegt zudem keine biologische Rationale vor. Der Zusatznutzen wird ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation für die Analysepopulation der *Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen*, abgeleitet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Abkürzungen: RCT: Randomisiert kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-97 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-99: 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>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-99 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-100: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-101: 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 4-102: 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>
Abkürzungen: ITT: intention-to-treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-102 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-103: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-104: 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib/AAP in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-III-Studie AMPLITUDE, einer Zulassungsstudie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch). Die Studie hat die Evidenzstufe 1b.

Der G-BA hat Abirateron als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet „*Niraparib/Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT)*“ festgelegt. Für die Patienten wird aufgrund des Anwendungsgebietes ein Zuschnitt der Studie AMPLITUDE auf Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen vorgenommen. Zusätzlich werden auf Basis des Zulassungsgebiets von Abirateron als zVT nur Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, ausgewertet. Neudiagnostizierte Patienten umfassen Patienten, bei denen innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung das mHSPC festgestellt wurde. Die Hochrisiko-Prognose ist definiert als das Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren: Gleason-Score von ≥ 8 ; Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und wurden gemäß standardisiertem Verfahren erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Durch die Weiterentwicklung und Schärfung des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* durch vorherige Nutzenbewertungen ist die gewählte Operationalisierung geeignet, die symptomatischen Progressionsereignisse im Endpunkt hinreichend sensitiv zu erfassen. In der Studie AMPLITUDE erfolgt die Erhebung kontinuierlich und prospektiv ab Screening, ausgehend vom Auftreten von Symptomen. Der Prüfarzt bestätigt im eCRF explizit, dass ein Symptom ein Progressionsereignis darstellt, und jedes Ereignis ist zusätzlich mit einem korrespondierenden UE verknüpft. Damit wird sichergestellt, dass jedes Progressionsereignis symptomatisch begründet, patientenrelevant und vollständig dokumentiert ist. Zudem wurden alle Interventionen in der Komponente *Einsatz anderer krebserkrankungsbedingter Eingriffe* dokumentiert, sodass die damit verbundene Patientenrelevanz nachvollzogen werden kann (Anhang 4-H). Der

Endpunkt *TSP* ist somit als Grundlage für die Ableitung und Ausmaßbestimmung eines Zusatznutzens geeignet.

Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie AMPLITUDE werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* sowie der Endpunkte *TSP*, *rPFS*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)*, *Zeit bis zur PSA-Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *EQ-5D VAS*, *BPI-SF* und *FACT-P* sowie *UE (unabhängig vom Schweregrad)*, *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *SUE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* wird als niedrig eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Analysepopulation umfasst erwachsene Patienten mit neudiagnostiziertem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) mit hohem Risiko. Diese Patienten befinden sich in einer palliativen

Therapiesituation. Aufgrund der zugrunde liegenden *BRCA1/2*-Mutationen zeigt die Erkrankung unter den bisherigen Standardtherapien häufig ein schnelleres Fortschreiten. Entsprechend ist die Prognose dieser Patientengruppe ungünstig und die Überlebensrate reduziert. Für Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen besteht daher ein hoher, bislang ungedeckter Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen. Die CAPTURE-Studie belegt, dass Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen im mHSPC sowohl eine signifikant schlechtere Überlebensprognose als auch eine unzureichende Wirksamkeit der verfügbaren Standardtherapien aufweisen (12). Diese Ergebnisse unterstreichen den hohen medizinischen Bedarf an gezielten Therapien in dieser Population (12). Mit Niraparib/AAP steht erstmals im mHSPC eine zielgerichtete Therapieoption für diese Patienten zur Verfügung.

Für die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit wird der zweite Datenschnitt (IA2) betrachtet. Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *TSP*, den Symptomskalen des *BPI-SF*, *TCC* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *rPFS* (*primärer Endpunkt*), *Zeit bis zur Schmerzprogression* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt *rPFS* wird zusätzlich der erste Datenschnitt (IA1), als finale Analyse für diesen Endpunkt, betrachtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib/AAP herangezogen.

In Tabelle 4-105 werden die Ergebnisse der Studie AMPLITUDE, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-105: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie AMPLITUDE

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
Mortalität						
OS						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3457	Kein Zusatznutzen
Morbidität						
rPFS (primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Analysepopulation (1. Datenschnitt (IA1)) ^d	18/58 (31%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] 0,0093	
Analysepopulation (2. Datenschnitt (IA2)) ^e	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0021	
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)						
Analysepopulation (Hauptanalyse) ^f	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95] p=0,0354	
Sensitivitätsanalyse (Hauptanalyse mit Datum des Progressions- ereignis - UE Datum) ^g	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94] 0,0348	
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationali- sierung)	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0095	
TSP Komponente: Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen						
Analysepopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [41,92; NA]	0,48 [0,14; 1,60] p=0,2312	
TSP Komponente: Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
TSP Komponente: Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Analysepopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p=0,0538	
TSP Komponente: Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebserscheinungen						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,55] p=0,1536	
TSP Komponente: Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Analysepopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] p=0,9956	
TSP Komponente: Zeit bis zur chronischen Opioidgabe						
Analysepopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,30; 4,19] p=0,8610	
Zeit bis zur Schmerzprogression (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26] p=0,9802	
BPI-SF						
BPI-SF – Stärkster Schmerz (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8717	
BPI-SF – Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung) ^h						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,99] p=0,0477	
BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	28/58 (48,3%)	19,45 [14,52; NA]	25/50 (50,0%)	21,16 [11,01; NA]	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8503	
BPI-SF – Schmerzbeeinträchtigung (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	24/58 (41,4%)	33,22 [15,67; NA]	26/50 (52,0%)	22,01 [10,12; NA]	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5057	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
EQ-5D VAS						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	31/58 (53,4%)	16,62 [6,47; 37,78]	25/50 (50,0%)	24,38 [14,88; NA]	1,26 [0,73; 2,16] p=0,4006	
Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	20/50 (40,0%)	NA [23,75; NA]	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2104	
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	30/50 (60,0%)	16,56 [11,07; 29,04]	0,36 [0,19; 0,67] p=0,0014	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						Kein Zusatznutzen
FACT-P						
FACT-P Gesamt (erste Verschlechterung)						
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1798	
Sicherheit und Verträglichkeit						Kein Zusatznutzen
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)						
Analysepopulation	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	1,49 [1,00; 2,23] p=0,0519	
SUE						
Analysepopulation	29/58 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	12/50 (24,0%)	NA [29,34; NA]	2,10 [1,07; 4,13] p=0,0321	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,12 [9,49; NA]	3,86 [2,31; 6,46] p<0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)						
Analysepopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,81; 7,75] p=0,1102	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	27/58 (46,6%)	23,52 [5,55; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	10,85 [3,27; 35,98] <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	19/58 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	9,96 [2,30; 43,04] 0,0021	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9933	
SOC: Gefäßerkrankungen						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
Analysepopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021	

[illegible]

4.4.2.1 Mortalität

Das mHSPC ist eine bösartige Krebserkrankung. Besonders Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen haben häufig einen aggressiven Krankheitsverlauf. Die Verlängerung des OS ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Das OS stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen validen Endpunkt dar und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Zum zweiten Datenschnitt sind in der Analysepopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,5 Monaten insgesamt 23 Todesfälle (39,7 %) im Niraparib/AAP-Arm und 28 Todesfälle (56,0 %) im AAP-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,766 [0,44; 1,33]; p=0,3457). Das mediane Überleben wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm liegt das mediane Überleben bei 36,0 Monaten.

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Trend im *OS* zugunsten des Interventionsarms, insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Kaplan-Meier Kurve erkennbar ist, dass sich die Überlebenskurven zwischen Interventions- und Kontrollarm nach ca. 24 Monaten deutlich trennen. Das mediane *OS* für den Interventionsarm ist selbst bei einer Beobachtungszeit von ca. über 40 Monaten noch nicht erreicht. Mehr als 28 % der Patienten im Kontrollarm haben bereits eine Folgetherapie mit einem PARP-Inhibitor wie z.B. Olaparib bekommen. Unter Berücksichtigung dieser leitlinienkonformen Gabe von PARPi in der nachfolgenden Therapielinie im Kontrollarm zeichnet sich dennoch ein deutlicher Trend im *OS* von Niraparib/AAP ab.

Das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts *OS* ist insgesamt niedrig. Angesichts der im Vergleich zu Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen schlechteren Prognose von mHSPC-Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation stellt der von Niraparib/AAP gezeigte numerische Vorteil im Gesamtüberleben einen positiven Trend in der Verlängerung der Lebensdauer und damit eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Aufgrund der bisher nicht erreichten statistischen signifikanten Verlängerung der Lebensdauer ergibt sich in der Kategorie **Mortalität** für die relevante Analysepopulation für Niraparib/AAP **kein Zusatznutzen** gegenüber Abirateron.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *TSP*, den Items der Symptomskalen des *BPI-SF* (*Stärkster Schmerz* und *Schmerzbeeinträchtigung*), *TCC* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *rPFS* (*primärer Endpunkt*), *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz* und *Zeit bis zur PSA-Progression* ergänzend dargestellt.

4.4.2.2.1 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mHSPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome, wie z. B. Schmerzen einher. Diese werden durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht.

In der Studie AMPLITUDE wurden unter dem kombinierten Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* (*TSP – präspezifiziert*) folgende patientenrelevante Komponenten erhoben:

- Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen
- Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer morbidierender Ereignisse
- Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff

- Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen
- Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe

Die für den Endpunkt *TSP* durchgeführte Hauptanalyse berücksichtigt zusätzlich zu den ersten fünf genannten Komponenten die *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe*, welche bereits im Verfahren zur Studie MAGNITUDE berücksichtigt wurde.

- *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe (nicht präspezifiziert)*

Insbesondere Patienten, die nach einem symptomatischen Progress aufgrund von Krebs schmerzen nicht unmittelbar einen Wechsel der systemischen Krebstherapie erhalten, sondern eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden), werden dadurch erfasst.

Diese Komponenten bilden häufige erkrankungsbedingte Komplikationen und damit verbundene reguläre medizinische Interventionen ab. Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Relevanz des Endpunktes *TSP* leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebsbedingten Symptomatik ab. Aus dieser tumorassozierten Symptomatik kann aufgrund der Art und Schwere der Symptomatik ein Bedarf für eine supportive Therapie mit Einsatz klinisch relevanter Interventionen folgen, wie z. B. die notwendige Bestrahlung aufgrund von skelettalen Symptomen oder Krebs schmerzen oder die Anlage einer Nephrostomie oder die Anlage eines Blasenkatheters. Durch die Definition einer Relevanzschwelle in Form symptomassoziierter Interventionen gehen symptomatische Progressionsereignisse nur dann in die Auswertung ein, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert, sodass sichergestellt ist, dass alle auswertungsrelevanten Ereignisse in den Komponenten patientenrelevant und von vergleichbarer Schwere sind. Diese eingegangenen Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten, so dass insgesamt der Endpunkt *TSP* der Endpunktkategorie schwer bzw. schwerwiegend zuzuordnen ist.

Die Komponente *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* wurde entsprechend der Anmerkungen des IQWiG im Rahmen der MAGNITUDE Nutzenbewertung hinsichtlich solcher Ereignisse geprüft, die ggf. aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz als weniger schwer eingeschätzt werden könnten (18). Mit Ausnahme eines Ereignisses handelt es sich in der Komponente *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* ausschließlich um Frakturen oder Rückenmarkskompression. Die Ausnahme bildet eine Harnwegsobstruktion vom *CTCAE-Grad 3*. Eine Harnwegsobstruktion mit Grad 3 ist eine schwere Blockade des Urinabflusses, die eine dringende medizinische Maßnahmen, wie eine stationäre Aufnahme, eine radiologische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff, erfordert (Anhang 4-H). Vor dem Hintergrund der Schwere des Symptoms, wurden alle Ereignisse in der Komponente *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* zur Auswertung des Endpunktes *TSP* berücksichtigt.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse)* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP mit einem HR von 0,45 [0,22; 0,95]; $p=0,0354$. Demnach verringert Niraparib/AAP das Risiko, eine symptomatische Krankheitsprogression zu erleiden, statistisch signifikant um 55 % im Vergleich zu Abirateron. Der Median im Kontrollarm liegt bei 41,9 Monaten. Im Interventionsarm ist der Median bisher noch nicht erreicht. Für die Einzelkomponenten des Endpunkts *TSP* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt in der Analysepopulation konsistente gleichgerichtete Effekte. Für die präspezifizierte Analyse des *TSP* liegt das HR bei 0,31 [0,13; 0,75]; $p=0,0095$.

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *TSP* zeigt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,45 [0,22; 0,94]; $p=0,0354$). Die Sensitivitätsanalyse zeigt die Auswertung der Hauptanalyse für den Endpunkt *TSP* unter Berücksichtigung des Datums für das Auftreten der Symptome (UE-Datum) anstelle des Datums der Durchführung der Intervention. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zur Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

Die in der Studie AMPLITUDE erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die so schwer sind, dass sie in den meisten Fällen einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen zu betrachten. Die zusätzlichen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt *TSP* zeigen eine sehr hohe Konsistenz zu den Ergebnissen der Hauptanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere von Schmerzen), eine Verlängerung der Zeit bis zur Symptomatischen Progression ohne krankheitsspezifische Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung.

4.4.2.2.2 Zeit bis zum rPFS

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mHSPC ist die möglichst lange Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und das Hinauszögern der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen. Eine Krankheitsprogression geht in der Regel mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome oder aber mit dem Auftreten neuer Symptome einher. Diese werden durch das Wachstum des Tumors und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht.

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum ersten Datenschnitt (finale Analyse (IA1) für den Endpunkt *rPFS*) für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,46 [0,25; 0,82]; $p=0,0093$). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 54,5 % gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (31,0 %) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (58,0 %).

Für die *Zeit bis zum rPFS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % ($HR=0,41$ [0,23; 0,72]; $p=0,0021$). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 59 % gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (32,8 %) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (66 %). Für Patienten im Niraparib/AAP-Arm wurde das mediane rPFS noch nicht erreicht, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 20,27 Monaten erreicht wurde.

4.4.2.2.3 Zeit bis zur PSA-Progression

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Niraparib/AAP konnte ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur PSA-Progression beobachtet werden.

Die PSA-Progression dient unter definierten Bedingungen zur biochemischen Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung vom mHSPC bis zum finalen Stadium des mCRPC und ist damit der erste Marker eines möglichen beginnenden Therapieversagens. Für den Patienten ist ein späterer PSA-Progress unmittelbar mit der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung verbunden. Das Fortschreiten der Erkrankung führt auch in diesem Zusammenhang zu erwartbarer negativer Veränderung auf die Lebensqualität und tumorbedingte Komplikationen.

Für die *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation ein signifikanter Unterschied zum Signifikanzniveau 5 % ($HR=0,36$ [0,19; 0,67]; $p=0,0014$). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 64,0 % gegenüber der zVT Abirateron.

4.4.2.2.4 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie bedeutet regulär einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten und steht im direkten Zusammenhang mit der vorangegangenen Krankheitsprogression. Neben den physischen und psychischen Belastungen, welche u. a. aus den Zyklen einer taxanhaltigen Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potenziell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikationen mit sich bringen können und die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen. Das Hinauszögern einer zytotoxischen Chemotherapie und dem damit verbundenen Erhalt der Lebensqualität sowie der Vermeidung von neu auftretender Symptomatik und Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Die TCC konnte in der Analysepopulation unter Niraparib/AAP numerisch im Vergleich zum Kontrollarm zum zweiten Datenschnitt verlängert werden ($HR=0,65$ [0,33; 1,27]; $p=0,2104$).

4.4.2.2.5 Schmerz

Ein wichtiger Aspekt einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung des mHSPC sind Schmerzen, welche die Patienten in ihrem Alltag beeinträchtigen. Vor allem Knochenmetastasen (70-90 % der Patienten) sind oft mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression verbunden. Die Kontrolle von Knochenschmerzen wird von Patienten mit mHSPC als sehr wichtig empfunden, da durch die verursachenden Schmerzen der Alltag der Patienten, wie z. B. die Mobilität, Selbständigkeit und Arbeitsfähigkeit, und damit deren Lebensqualität beeinträchtigt wird. In der Studie AMPLITUDE wurde der Endpunkt Schmerz mittels des validierten Fragebogens *BPI-SF* erhoben. In der Studie AMPLITUDE wurden für den *BPI-SF* zur Erhebung der Schmerzen die Analysen der Schmerzprogression, Verschlechterung des Schmerzes und Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms entstehen durch den Tumorprogress starke Schmerzen bzw. die bereits vorhandenen Schmerzen verschlimmern sich, was die Patienten in ihrem Alltag wiederum stark beeinträchtigt und unmittelbar patientenrelevant ist. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* wird dabei in der Studie AMPLITUDE ein Anstieg um mindestens 2 Punkte zu Baseline in dem Item 3 des BPI-SF Fragebogen (stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) definiert.

Für die *Zeit bis zur Schmerzprogression* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5 % (HR=0,99 [0,43;2,26]; p=0,9802).

BPI-SF

In der Studie AMPLITUDE wurden für den *BPI-SF* zur Erhebung der Schmerzen die Analysen zur Verschlechterung der stärksten sowie durchschnittlichen Schmerzen und zur Verschlechterung der Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt. Der *BPI-SF* wird mit der Relevanzschwelle von 1,5 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,96 [0,56; 1,63]; p=0,8717). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,8 Monate im Behandlungsarm und 21,2 Monate im Kontrollarm.

Für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,83 [0,47; 1,45]; p=0,5057). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 33,2 Monate im Behandlungsarm und 22,0 Monate im Kontrollarm.

Die Ereignisse der *ersten Verschlechterung* treten im Median sehr früh auf. Wie oben gezeigt, treten im Vergleich hierzu beim Endpunkt *TSP* die Schmerzereignisse, die mit einer symptomatischen Progression verbunden sind, deutlich später im Therapieverlauf auf (s. Abschnitt 4.4.2.2.1). Dies weist darauf hin, dass die Ereignisse des Endpunkts *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung* sich von denen des Endpunkts *TSP* unterscheiden und macht plausibel, warum trotz des deutlichen Vorteils beim Endpunkt *TSP* kein signifikanter Unterschied in den Schmerzendpunkten zum BPI-SF (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) beobachtet wird. In Anhang 4-G ist ergänzend der Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz - bestätigte Verschlechterung* dargestellt, der die Verschlechterung zeigt, bei der der Schwellenwert bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. In dieser Auswertung treten die Schmerzereignisse später im Studienverlauf auf (in beiden Armen ist der Median noch nicht erreicht) und zeigen, ähnlich wie beim Endpunkt *TSP*, einen signifikanten Vorteil für den Interventionsarm (HR=0,27 [0,07; 0,99]; p=0,0477; Niraparib/AAP: n=3 (5,2 %) vs. AAP: n=10 (20 %)). Wie im Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert, wurde dieser Endpunkt zwar zusätzlich ausgewertet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.2.6 EQ-5D VAS

In der *VAS* des *EQ-5D* schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Der *EQ-5D VAS* wird mit der Relevanzschwelle von 15 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Die *VAS* des patientenberichteten generischen Fragebogens *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* zeigt sich zum zweiten Datenschnitt für die Analysepopulation kein Unterschied zwischen den Interventionsarmen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=1,26 [0,73;2,16]; p=0,4006).

4.4.2.2.7 Fazit der Nutzenkategorie Morbidität

Für Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen besteht ein hoher, derzeit ungedeckter Bedarf an gut wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen. Dies unterstreicht den medizinischen Bedarf für gezielte Therapien wie Niraparib/AAP, die insbesondere das Fortschreiten der Krankheit in dieser Hochrisikogruppe verzögern.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität für die patientenrelevanten Endpunkte eine Überlegenheit von Niraparib/AAP gegenüber der zVT. Die Patienten in der Analysepopulation profitieren von der Therapie mit Niraparib/AAP im Sinne einer deutlichen und signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemessen über den Endpunkt *TSP*. Unter Berücksichtigung der Schwere der durch ein Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Ebenso zeigt sich eine nachhaltige auch statistisch signifikante Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Der Vorteil in der Morbidität wird zusätzlich durch die numerischen Vorteile in den Endpunkten *BPI-SF* und *Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (TCC)* bestätigt. Diese Vorteile in den Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* führen zu einem Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Die ergänzenden Analysen werden supportiv dargestellt und unterstützen die Relevanz und Robustheit der oben genannten Ergebnisse.

Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Niraparib/AAP durch eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext. Sie stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie AMPLITUDE mit Hilfe der validierten krankheitsspezifischen bzw. generischen Fragebögen *FACT-P* und *FACT-G* erhoben.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (32,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 22,11 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1798). Bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung* treten im Behandlungsarm 26 Ereignisse (44,8 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (48,0 %) auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,09 Monate im Behandlungsarm und 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,51; 1,61]; p=0,7294).

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die erste Verschlechterung im Hinblick auf den *FACT-G* und *FACT-P* nach Behandlung mit Niraparib/AAP verzögert wird, jedoch ohne statistische Signifikanz. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

4.4.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Niraparib/AAP gegenüber Abirateron in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

4.4.2.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Jegliche UE (ergänzend dargestellt)

Ergebnisse zum Endpunkt *UE Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *jeglichen UE*. Das HR beträgt 1,49 [1,00;2,23]; p=0,0519.

SUE

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *SUE*. Das HR beträgt 2,10 [1,07;4,13]; p=0,0321.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Das HR beträgt 3,86 [2,31;6,46], p<0,0001.

UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *UE, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen*. Das HR beträgt 2,51 [0,81;7,75]; p=0,1102.

Einordnung SUE

In der Analysepopulation zeigt sich für die Gesamtrate der *SUE* ein statistisch signifikanter Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP gegenüber der Kontrolltherapie mit AAP. Insgesamt wurden auf der Ebene der Gesamtraten der *SUE* in der Analysepopulation 41 Patienten mit *SUE* dokumentiert, davon 29 im Interventionsarm und 12 im Kontrollarm.

Das mediane Alter der Patienten liegt im Interventionsarm bei 68 Jahren und im Kontrollarm bei 65 Jahren. Der Anteil älterer Patienten (≥ 75 Jahre) ist im Interventionsarm höher ausgeprägt (29,3 % vs. 12 %), während im Kontrollarm der Anteil jüngerer Patienten (< 65 Jahre) viel höher liegt (34,5 % vs. 48 %). In der Regel ist ein höheres Alter z. B. durch verminderte physiologische Reserven, Komorbiditäten oder schwächere Immunantwort auch mit einem höheren Risiko für *schwerwiegende UE* verbunden (65). Die in der Studie AMPLITUDE beobachteten häufigsten *SUE* betreffen solche Ereignisse, die ebenfalls auf ein höheres Alter zurückgeführt werden können, insbesondere Infektionen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Herzerkrankungen. Für Infektionen wies die Mehrheit der betroffenen Patienten zudem bereits zu Baseline bekannte Risikofaktoren auf, die die Entwicklung dieser Infektionen begünstigten (62).

Tabelle 4-106: Übersicht der *SUE* in beiden Studienarmen unter Angabe zum Genesungsstatus

SUE	Niraparib/AAP	AAP
Gesamt SUE	29 ^a	12 ^a
davon vollständig ausgeheilt / abgeklungen	16 (55,8%)	3 (25,00%)
davon nicht ausgeheilt / abgeklungen	4 (13,8%)	4 (33,3%)
davon abklingend	8 (27,6%)	4 (33,3%)
a: In den Patient Narratives liegen für jeweils einen Patienten in jedem Studienarm zum IA2 Datenschnitt noch keine Informationen zu den SUE vor, sodass zum Genesungsstatus keine Aussagen getroffen werden können.		

Die in die Gesamtraten der *SUE* eingegangenen Ereignisse werden nachfolgend nach Genesungsstatus dargestellt. Tabelle 4-106 zeigt, dass die meisten der *SUE* im Studienverlauf vollständig ausgeheilt und abgeklungen sind. Im Interventionsarm konnte bei 16 von 29 Patienten eine vollständige Genesung des jeweils ersten *SUE* dokumentiert werden, im Kontrollarm bei insgesamt 3 von 12 Patienten. Diese *SUE* waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen. Für jeweils 4 Patienten im Interventions- und Kontrollarm konnte keine Genesung des ersten *SUE* dokumentiert werden. Insgesamt sind für drei Todesfälle im Interventionsarm (plötzlicher Tod, Covid-19 Pneumonie, Herz-Kreislauf-Stillstand) und einen Todesfall im Kontrollarm (Herzstillstand) *SUE* als Todesursache dokumentiert.

Das neu zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Niraparib/AAP umfasst alle Patienten mit mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen und basiert auf den BRCA-Patienten der Studie AMPLITUDE. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den spezifischen Zuschnitt auf Patienten mit *neudiagnostiziertem* mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, der ca. 28 % des AWG umfasst. Auch wenn in diesem Zuschnitt die Patientencharakteristika weitgehend ausgeglichen sind (Abschnitt 4.3.1.2.1.4), können zufällige Schwankungen, wie in der Altersverteilung, nicht ausgeschlossen werden. Der Studienkomparator Abirateron ist für neudiagnostizierte Patienten im mHSPC zugelassen. Bezogen auf das gesamte neue AWG von Niraparib/AAP (mHSPC unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose²³) zeigt sich im Vergleich zu Abirateron (AWG: mHSPC bei neudiagnostizierten Patienten) bei den *SUE* kein signifikanter Unterschied (Interventionsarm: n=79/191 (41,4 %) vs. Kontrollarm n=59/196 (30,1 %) mit einem HR=1,23 [0,875; 1,722]; p=0,2358 (Anhang 4-I).

²³ In der Studie AMPLITUDE sind 11,9% der Patienten nicht neudiagnostiziert.

4.4.2.4.2 UE auf Ebene der SOC und PT

SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* und der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP.

Das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* beträgt 2,28 [1,34; 3,87]; $p=0,0023$. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 10,85 [3,27; 35,98], $p<0,0001$. Bei den *SUE* und *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

PT: Anämie

Unter die *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT: Anämie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)*, der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT: Anämie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* 2,55 [1,40; 4,65]; $p=0,0023$. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 9,96 [2,30; 43,04]; $p=0,0021$. Bei den *SUE* und *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Anämien können als hämatologische Ereignisse des mHSPC durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch die Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden (66). In der Vergangenheit wurden Anämien bereits beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind (67-70). Sie stellen eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung der Patienten mit mHSPC dar, insbesondere aufgrund des fortgeschrittenen Alters dieser Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (71) sowie durch den Wegfall der stimulierenden Wirkung durch Androgene auf die Erythropoese aufgrund der therapeutischen Kastration (71).

Die Fachinformation von Akeega sowie klinische Algorithmen definieren eine klare Vorgehensweise bei Auftreten einer PARP-Inhibitor-vermittelten Anämie aus der Erfahrung im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) (72). In der Therapie der Anämie gibt es ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten zum einfachen und schnellen Management durch z. B. Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion. Hierbei wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten insbesondere bei symptomatischer Anämie, eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung alle 7–14 Tage sowie eine Unterbrechung des PARP-Inhibitors abhängig von der Ausprägung der Anämie als primäre Maßnahmen empfohlen. Eine Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Anämie nach Durchführung dieser Maßnahmen persistiert.

Unter Anwendung dieser Maßnahmen musste die Behandlung mit Niraparib/AAP im Anwendungsgebiet der *BRCA1/2*-mutierten Patienten in der Studie AMPLITUDE nur in 2,1 % bzw. mit Placebo/AAP in 0,5 % der Studienpopulation aufgrund von Anämie beendet werden. Im Median trat eine Anämie unter Niraparib/AAP in der AMPLITUDE-Studie innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf (Gesamtkohorte: 65 Tage) (4). Nach den Empfehlungen in der Fachinformation für Akeega soll bis zum dritten Behandlungsmonat eine laborchemische Kontrolle auf Anämie mittels großen Blutbildes mind. zweiwöchentlich erfolgen. Dieses Kontrollintervall ermöglicht eine zuverlässige und zeitgerechte Diagnosestellung der Anämie sowie eine adäquate Therapieeinleitung. Zu Studienbeginn wiesen im Anwendungsgebiet der *BRCA1/2*-mutierten Patienten in der Studie AMPLITUDE bereits 41,4 % der Patienten im Interventionsarm und 34,7 % der Patienten im Kontrollarm eine leichtgradige bis mäßige Anämie auf. Von den Patienten, die dann im Studienverlauf ein *Schweres UE* (*CTCAE-Grad* ≥ 3) oder *SUE* entwickelten, hatten bereits fast die Hälfte der Patienten eine Anämie zur Baseline (*UE CTCAE-Grad* ≥ 3 : 49,1 %; *SUE*: 66,7 %).

In der Analysepopulation trat im Median eine Anämie im Interventionsarm nach 53 Tagen bei Patienten mit einem Ereignis auf. Im Kontrollarm wurde der Median noch nicht erreicht. Zu Studienbeginn wiesen in der Analysepopulation bereits 48,3 % der Patienten im Interventionsarm und 34 % der Patienten im Kontrollarm eine leichtgradige bis mäßige Anämie auf. Von den Patienten, die im Studienverlauf ein *Schweres UE* (*CTCAE-Grad* ≥ 3) oder *SUE* entwickelten, hatten bereits über 60 % der Patienten eine Anämie zur Baseline (*UE CTCAE-Grad* ≥ 3 : 57,9; *SUE*: 75 %). Das Auftreten einer Anämie führte in der Analysepopulation im Interventionsarm bei 36,2 % der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei 17,2 % der Patienten zu einer fachinformationskonformen Dosisreduktionen. Aufgrund einer Anämie erfolgte im Interventionsarm in n=14 (24,1 %) Fällen eine Transfusion und im Kontrollarm bei n=1 Patienten. Das Auftreten einer Anämie führte lediglich bei einem Patienten (1,7 %) im Interventionsarm zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

PT: Neutropenie

Unter die *SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT: Neutropenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE* (*unabhängig vom Schweregrad*) und *Schwere UE* (*CTCAE-Grad* ≥ 3) zeigt. Für das *PT Neutropenie* beträgt das Hazard Ratio für die Kategorie *jegliche UE* (*unabhängig vom Schweregrad*) 6,08 [1,78; 20,77]; $p=0,0040$. In der Analysepopulation wurde in beiden Armen der Median noch nicht erreicht. In der Kategorie *Schwere UE* (*CTCAE-Grad* ≥ 3) traten 7 im Interventionsarm und keine Ereignisse im Kontrollarm auf ($HR=NA$ [0,00; NA]; $p=0,9933$; Log Rank p -Wert=0,0008). In den *SUE* sowie bei den *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Die Fachinformation von Akeega sowie klinische Algorithmen definieren eine klare Vorgehensweise bei Auftreten einer PARP-Inhibitor-vermittelten Neutropenie aus der Erfahrung im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) (4). Hierbei

wird eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung mindestens alle 7 Tage sowie eine Unterbrechung des PARP-Inhibitors abhängig von der Ausprägung der Neutropenie als primäre Maßnahmen empfohlen. Bei Auftreten von Fieber oder einer Infektion sollte die Therapie pausiert werden sowie eine dringliche antimikrobielle Therapie und Diagnostik eingeleitet werden. Als supportive Therapie kann insbesondere bei höhergradiger Neutropenie, eine Knochenmarksstimulation mittels G-CSF erwogen werden, eine generelle G-CSF Prophylaxe unter PARP-Inhibitoren ist jedoch nicht notwendig. Eine Dosisreduktion wird empfohlen, wenn eine höhergradige Neutropenie aufgetreten ist. Unter Beachtung dieser Maßnahmen trat in der AMPLITUDE Studie kein Fall einer Grad ≥ 3 febrilen Neutropenie auf. Die Behandlung mit Niraparib/AAP musste bei den *BRCA1/2*- mutierten Patienten im Rahmen des Anwendungsgebietes bei keinem Patienten aufgrund von Neutropenie beendet werden. Im Median trat eine Neutropenie unter Niraparib/AAP in der AMPLITUDE-Studie innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf (Gesamtkohorte: 58 Tage) (4). Nach den Empfehlungen in der Fachinformation für Akeega soll in diesem Zeitraum eine laborchemische Kontrolle auf Neutropenie mittels großen Blutbildes zweiwöchentlich erfolgen. Dieses Kontrollintervall ermöglicht eine zuverlässige und zeitgerechte Diagnosestellung der Neutropenie sowie eine adäquate Therapieeinleitung.

In der Analysepopulation trat im Median eine Neutropenie im Interventionsarm nach 57 Tagen bei Patienten mit Ereignis auf. Das Auftreten einer Neutropenie führte in der Analysepopulation bei $n=5$ (8,6 %) der Patienten zu Dosisunterbrechungen (alle im Interventionsarm). Bei keinem Patienten musste aufgrund einer Neutropenie die Dosis reduziert werden. Ebenfalls führte das Absetzen der Neutropenie bei keinem Patienten zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Neutropenie insb. bei Behandlung mit taxanhaltigen Chemotherapien im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt, gut behandelbar und wird – sofern isoliert als Laborwertveränderung auftretend – von den Patienten nicht wahrgenommen.

Zusammenfassung Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Fachinformation und dem European Union Risk Management Plan (EU-RMP) zu Akeega werden Anämie und Neutropenie als mögliche Nebenwirkung aufgeführt. In der Vergangenheit wurden diese Nebenwirkungen bereits beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, insbesondere aufgrund des fortgeschrittenen Alters dieser Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (71). In der Therapie gibt es ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten zum einfachen und schnellen Management durch z. B. Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion. Diese sind im klinischen Alltag gut behandelbar (67-70).

SOC: Gefäßerkrankungen

Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Gefäßerkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 4,62 [1,74; 12,22]; $p=0,0021$. Bei den *jeglichen UE (unabhängig vom*

Schweregrad), den *SUE* und den *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese SOC kein signifikanter Unterschied.

PT: Hypertonie

Unter die *SOC: Gefäßerkrankungen* fällt die *PT: Hypertonie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das *PT: Hypertonie* beträgt das HR für die Kategorie *jegliche UE (unabhängig des Schweregrades)* 3,05 [1,53;6,09]; $p=0,0015$ und für die Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* 4,62 [1,74; 12,22]; $p=0,0021$. Bei den *SUE* und den *UE*, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Hypertonie ist eine bekannte Nebenwirkung von Niraparib/AAP und wird in der Fachinformation und dem EU-RMP zu Akeega als mögliche Nebenwirkungen aufgeführt (4, 73). Abirateron ist mit einer erhöhten Produktion von Mineralokortikoiden in den Nebennieren verbunden, die zu Hypertonie führen kann. Prednison/Prednisolon wird zusammen mit Abirateron verabreicht, um die Wirkung der Mineralokortikoide zu mildern. Das Risiko für neu auftretende oder sich verschlimmernde Hypertonie ist primär therapiebedingt und insbesondere mit der zusätzlichen Gabe von Androgenrezeptorgerichteten Substanzen assoziiert (74).

Zur Einordnung der Studienergebnisse ist wichtig, dass eine Grad ≥ 3 Nebenwirkung bereits dokumentiert wurde, wenn eine neue antihypertensiv wirksame Therapie initiiert wurde oder eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden antihypertensiv wirksamen Therapie erfolgte, selbst wenn die Blutdruckwerte 160 mmHg systolisch bzw. 100 mmHg diastolisch nicht überschritten wurden. In der AMPLITUDE-Studie wurde kein Grad 4 oder 5 Ereignis für den PT *Hypertonie* dokumentiert, ebenfalls trat kein Fall einer hypertensiven Krise auf. Ein hoher Anteil der Patienten erhielt zu Studienbeginn und über den Studienzeitraum von AMPLITUDE hinweg eine begleitende antihypertensive Therapie (52).

Hypertonie trat erstmals innerhalb der ersten zwei bis drei Therapiezyklen auf, was die Empfehlung zur regelmäßigen Blutdrucküberwachung bestätigt. Die meisten Fälle von Hypertonie wurden mit Dosisanpassungen und unterstützender Therapie, einschließlich blutdrucksenkender Medikamente, behandelt. Im Median trat eine Hypertonie unter Niraparib/AAP in der AMPLITUDE-Studie bei den *BRCA1/2*-mutierten Patienten im Rahmen des Anwendungsgebietes innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf (Gesamtkohorte 71,0 Tage). Nach den Empfehlungen in der Fachinformation für Akeega soll in den ersten zwei Behandlungsmonaten eine Blutdruckmessung wöchentlich und ab dem dritten Monat monatlich erfolgen (4). In der Analysepopulation trat im Median eine Hypertonie im Interventionsarm nach 85 Tagen bei Patienten mit Ereignis auf.

Das Auftreten einer Hypertonie führte in der Analysepopulation im Interventionsarm bei $n=11$ (19,0 %) der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei einem Patienten (2,0 %) im Kontrollarm. Bei einem Patienten (1,7 %) im Interventionsarm musste aufgrund einer Hypertonie die Dosis reduziert werden. Ebenfalls führte das Auftreten einer Hypertonie bei keinem Patienten zum Absetzen der Behandlung. Insgesamt ist die Nebenwirkung Hypertonie

im mHSPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

Weitere SOC und PT mit jeglichen UE (unabhängig vom Schweregrad)

Für folgende SOC und PT traten für *jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms auf.

- SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* HR 2,18 [1,19;3,98]; p=0,0113
 - SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | PT: *Peripheres Ödem* HR 3,81 [1,08; 13,46]; p=0,0375
- SOC: *Untersuchungen* | PT: *Gewichtszunahme* HR 0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0119
- SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* HR 0,56 [0,32; 0,97]; p=0,0386
- SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* HR 2,62 [1,21;5,69]; p=0,0150
- SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* HR 2,78 [1,01;7,69]; p=0,0486

4.4.2.4.3 Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Das in der Studie AMPLITUDE gezeigte Nebenwirkungsprofil der Kombination aus Niraparib und Abirateron umfasst primär PARP-Inhibitor bezogene unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Neutropenie als auch Hypertonie. Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Insbesondere die *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *SUE* zeigen hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP. In Bezug auf die *schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *SUE* stellte die EMA fest, dass diese Nebenwirkungen durch Dosisanpassungen, -unterbrechungen und supportive Maßnahmen kontrollierbar sind und bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP darstellen (62). Sowohl die PT *Anämie*, die PT *Neutropenie* als auch die PT *Hypertonie* sind bekannte Nebenwirkungen von Niraparib/AAP bei Patienten mit mCRPC (4). Diese Ereignisse waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Unterbrechungen/Reduzierung) und unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Die meisten Patienten, die Niraparib/AAP erhielten, konnten die volle Dosis der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Analysepopulation in der Studie AMPLITUDE fortsetzen.

Die aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Ein hohes Maß an Sensibilisierung des medizinischen Personals für Anzeichen des Auftretens unerwünschter Ereignisse und Erfahrung in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das

Risiko für einen schweren Verlauf im Praxisalltag. Zudem zeigt sich in der Studie AMPLITUDE kein Nachteil in den patientenberichteten Endpunkten und signifikanten Unterschiede in der Nutzenkategorie der Verträglichkeit führen zu keinem Nachteil in der Lebensqualität. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Für die beobachteten Interaktionen in der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC* (ja vs. nein) lässt sich kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen erkennen, sodass kein Effektunterschied in einer spezifischen Subgruppe festgestellt werden kann.

Die Option einer Behandlung mit AAP wurde angeboten, um insbesondere Patienten mit einem höheren Behandlungsdruck, bei denen jedoch das Testergebnis auf eine Mutation noch ausstand sowie bedingt durch die mit dem Studiendesign verbundenen Wartezeiten bis zur Randomisierung, schnell eine geeignete Therapie zuführen zu können. Eine Behandlung mit AAP durften die Patienten für einen kurzen Zeitraum (bis zu 45 Tage vor Randomisierung) erhalten. Für die Analysepopulation lag die Dauer von Beginn der Behandlung mit AAP bis zur Randomisierung im Interventionsarm im Median bei 2 Tagen und im Kontrollarm bei 2,5 Tagen. Aufgrund der sehr kurzen Dauer von wenigen Tagen mit einer vorherigen Behandlung mit AAP wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit AAP in der Subgruppe keinen interpretierbaren Einfluss auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation hat.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert wesentlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Niraparib/AAP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation für die Analysepopulation der *Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen*, abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Bei mHSPC-Patienten mit einer *BRCA1/2-Mutationen* schreitet der Tumor unter der bisherigen Standardtherapie schneller voran, woraus sich ein besonderer Bedarf für eine zielgerichtete Therapie ergibt. Aufgrund der Schwere der durch das Prostatakarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Die Daten der Studie AMPLITUDE haben gezeigt, dass bei Patienten in der Analysepopulation unter der Therapie mit Niraparib/AAP, krankheitsbedingte Symptome wie z. B. Krebs Schmerzen, Frakturen und Rückenmarkskompressionen, gemessen über den Endpunkt *TSP*, signifikant später auftreten. Darin besteht eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Dieser Vorteil in der Morbidität wird sowohl dadurch gestützt, dass die patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität sowie *TCC, Zeit bis zur*

Schmerzprogression und *BPI-SF* der Kategorie Morbidität und *FACT-P* in der Kategorie Lebensqualität einen zumindest numerischen Vorteil ausweisen als auch die klinisch relevanten Endpunkte *Zeit bis zum rPFS* und *Zeit bis zur PSA-Progression* signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Niraparib zeigen. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Zudem zeigen sich keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht. Daher sind die Nachteile in der Kategorie *Sicherheit und Verträglichkeit* nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzen führen. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP.

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 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die ein hohes Risiko aufweisen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i> : BReast Cancer Gene 1/2, mHSPC: metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁴, Molenberghs 2010²⁵).

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 STE (Burzykowski 2006²⁶) 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 2006²⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁴ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁵ 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.

²⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-154 Niraparib/Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (Datum: 26.08.2025).* 2025.
2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. September 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2026 B4 in Kraft getreten am 20. Februar 2026.* 2026 [abgerufen am: 10.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf.
3. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen AMPLITUDE.* 2026.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Akeega® 50mg/500mg oder 100mg/500mg Filmtabletten [Stand: März 2026].* 2026.
5. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R LA, Metzendorf M-I, , Noel-Storr A PR, Rader T, Thomas J, Wieland LS,. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024].* In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5.* Cochrane,. 2024 [abgerufen am: 11.03.2026]. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.
6. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association. 2006;94:451-455.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Int J Surg. 2011;9(8):672-677.
8. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025.* 2025 [abgerufen am: 23.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
9. Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities.* Oncologist. 2016;21(8):940-945.
10. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. *DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications.* Eur Urol. 2017;71(3):417-425.
11. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. *Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making.* JCO Precision Oncology. 2017(1):1-26.
12. Olmos D, Lorente D, Jambrina A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sanchez M, Gonzalez-Ginel I, et al. *BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes.* Ann Oncol. 2025;36(10):1190-1202.

13. EMA. *European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.* 2012 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
14. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)).* 2018 [abgerufen am: 26.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
15. FDA. *Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry.* 2018 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.* 2013 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
17. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Bericht - Nr. 941. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung).* 2020 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184482.
18. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1719. Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-107_niraparib-abirateronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
19. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRAC1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch induziert, Kombination mit Prednis(ol)on).* Vom 2. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6588/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_BAnz.pdf.
20. 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 Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)).* 2020 [abgerufen am: 13.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.

21. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)*. J Urol. 2010;184(1):162-167.
22. Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarró MS, Stattin P, et al. *Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer*. PLoS One. 2020;15(2):e0227552.
23. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Hum Pathol. 2000;31(5):578-583.
24. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. *Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(14):1652-1659.
25. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. *Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;37(1):61-71.
26. Almeida P, Jorge Pereira B. *Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far?* Prostate Cancer. 2018;2018:2654572.
27. So A, Chin J, Fleshner N, Saad F. *Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice*. Can Urol Assoc J. 2012;6(6):465-470.
28. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. *Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement*. Support Care Cancer. 2015;23(1):237-247.
29. Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, Chung K. *Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013;16(1):23-27.
30. Droz JP, Flechon A, Terret C. *Prostate cancer: management of advanced disease*. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:89-94.
31. Friedlander JL, Duty BD, Okeke Z, Smith AD. *Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies*. J Endourol. 2012;26(2):102-109.
32. Oefelein MG. *Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer*. Urology. 2004;63(6):1117-1121.
33. Cheng KKF, Lee DTF. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer*. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011;78(2):127-137.
34. Gonzalez JM, Ganguli A, Morgans AK, Tombal BF, Hotte SJ, Suzuki H, et al. *Discrete-Choice Experiment to Understand the Preferences of Patients with Hormone-Sensitive Prostate Cancer in the USA, Canada, and the UK*. Patient. 2023;16(6):607-623.
35. de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, et al. *Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries*. Adv Ther. 2019;36(2):318-332.

36. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Enzalutamid*. 2019 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf.
37. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. *Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(12):1402-1418.
38. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII -Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on) vom 2. Mai 2024*. 2024 [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf.
39. EAU Guidelines. *Guidelines on Prostate Cancer*. 2025 [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_updated.pdf.
40. Gebrael G, Jo Y, Swami U, Plets M, Hage Chehade C, Narang A, et al. *Bone Pain and Survival Among Patients With Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the SWOG-I216 Trial*. JAMA Netw Open. 2024;7(7):e2419966.
41. Cleeland CS, Ryan KM. *Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory*. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1994;23(2):129-138.
42. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. *Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)*. Qual Life Res. 2011;20(10):1727-1736.
43. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0*. 2019 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: <https://documents.uow.edu.au/content/groups/public/@web/@chsd/@aroc/documents/doc/uow276321.pdf>.
44. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-343.
45. 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 Apalutamid*. 2019 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
46. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Rheumatology. 1997;36(5):551-559.
47. Facit.org. *FACT-P (Version 4)*. 2007 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.facit.org/files/ugd/626819_bcdd612dbf734297a32172aa2873d7f4.pdf.

48. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the Functional Assessment of Cancer Therapy-prostate instrument*. Urology. 1997;50(6):920-928.
49. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health and Quality of Life Outcomes. 2003;1(1):79.
50. Sitlinger A, Zafar SY. *Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality*. Surg Oncol Clin N Am. 2018;27(4):675-684.
51. Janssen Research Development L. L. C. *Clinical Protocol. 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 Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Hormon-Sensitive prostate Cancer (mCSPC). AMPLITUDE. Amendment 5*. 2025.
52. Janssen Research Development L. L. C. *Clinical Study Report - Second Interim Analysis (IA2) - 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 Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer - AMPLITUDE - Protocol 67652000PCR3002; Phase 3 - CJNJ-67652000 (niraparib)*. 2026.
53. Janssen Research Development L. L. C. *Primary Analysis Clinical Study Report - First Interim Analysis (IA1) - 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 Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer - AMPLITUDE - Protocol 67652000PCR3002; Phase 3 - CJNJ-67652000 (niraparib)*. 2025.
54. Janssen Research Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan - 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 Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) - AMPLITUDE - Protocol 67652000PCR3002; Phase 3 - CJNJ-67652000 (niraparib)*. 2025.
55. Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Ozguroglu M, et al. *Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial*. Nat Med. 2025;31(12):4109-4118.
56. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrial.gov - 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 Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) (AMPLITUDE)*. 2026 [abgerufen am: 11.03.2026]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497844?intr=NCT04497844&rank=1&tab=researcher>.

57. Janssen-Cilag International NV. *EudraCT - 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 Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)*. 2026 [abgerufen am: 02.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002209-25+>.
58. Janssen-Cilag International NV. *CTIS EUCT2023-506365-64-00. A Phase 3 Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)*. 2026 [abgerufen am: 02.02.2026]. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506365-64-00>.
59. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)*. 2013 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf.
60. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 8.1, 2025, AWMF Registernummer: 043/022OL*. 2025 [abgerufen am: 10.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/2025-08-22_LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.1.pdf.
61. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360.
62. EMA. *European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate*. [Stand: Januar 2026]. 2026.
63. Wenzel M, Banek S, Chun FKH, Mandel P. *[Contemporary treatment standards and trends of systemic therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer-implementing study data in clinical practice]*. Urologie. 2024;63(12):1259-1265.
64. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.
65. Morgans AK, Roy S, Jia AY, Barata P, Zaorsky NG, Garcia JA, et al. *Age and Treatment Intensification in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. NEJM Evid. 2025;4(11):EVIDoa2500109.
66. Nalesnik JG, Mysliwiec AG, Canby-Hagino E. *Anemia in men with advanced prostate cancer: incidence, etiology, and treatment*. Rev Urol. 2004;6(1):1-4.
67. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Olaparib (D-581)*. 2021 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-580/2021-04-26_Wortprotokoll_Olaparib_D-581.pdf.

68. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Olaparib (D-615)*. 2021 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-627/2021-04-27_Wortprotokoll_Olaparib_D-615.pdf.
69. Shu Y, Ding Y, He X, Liu Y, Wu P, Zhang Q. *Hematological toxicities in PARP inhibitors: A real-world study using FDA adverse event reporting system (FAERS) database*. Cancer Med. 2023;12(3):3365-3375.
70. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Talazoparib (D-1026)*. 2024 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1058/2024-06-24_Wortprotokoll_Talazoparib_D-1026.pdf.
71. Grossmann M, Zajac JD. *Hematological changes during androgen deprivation therapy*. Asian J Androl. 2012;14(2):187-192.
72. Retz M, Borkowetz A, Wittenzellner K, Aga-Barfknecht H, Amsberg Gv. *Therapiemanagement des mCRPC bei Kombinationen mit PARP-Inhibitoren in der klinischen Praxis*. 2025 [abgerufen am: 05.03.2026]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-2669-8781.pdf>.
73. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Akeega® (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet)*. Version 3.2. 2025.
74. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten*. Stand: Juni 2022. 2022.
75. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden?* : 2026 [abgerufen am: 27.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁸] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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

Tabelle 4-108 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 30, 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2026	
Zeitsegment	ALL <1946 to January 30, 2026>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) (5) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(niraparib or nira or zejula).mp.	1.115
2	(mk 4827 or mk4827).mp.	17
3	(JNJ-64091742 or JNJ64091742 or gsk-3985771 or gsk3985771 or zl 2306 or zl2306).mp.	2
4	1038915-60-4.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	1.118
6	exp abiraterone acetate/	813
7	(abiraterone* or zytiga or yonsa).mp.	3.875
8	(cb 7630 or cb7630).mp.	6
9	(jnj 212082 or jnj212082).mp.	2
10	(aap or aa-p or aa).mp.	99.966
11	154229-18-2.mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	103.351
13	5 and 12	44
14	(Akeega or CJNJ-67652000 or CJNJ67652000).mp.	4
15	13 or 14	45
16	randomized controlled trial.pt.	653.667
17	controlled clinical trial.pt.	95.753
18	randomized.ab.	730.213
19	placebo.ab.	266.207
20	clinical trials as topic.sh.	206.821
21	randomly.ab.	479.331
22	trial.ti.	357.921
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.749.526
24	exp animals/ not humans.sh.	5.419.972
25	23 not 24	1.614.719

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 30, 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2026	
Zeitsegment	ALL <1946 to January 30, 2026>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) (5) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
26	randomized controlled trial.pt.	653.667
27	randomized.mp.	1.183.230
28	placebo.mp.	274.981
29	26 or 27 or 28	1.259.446
30	15 and 25	17
31	15 and 29	14
32	30 or 31	17
33	remove duplicates from 32	17
34	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.749.526
35	exp animals/ not humans.sh.	5.419.972
36	23 not 24	1.614.719
37	randomized controlled trial.pt.	653.667
38	randomized.mp.	1.183.230
39	placebo.mp.	274.981
40	26 or 27 or 28	1.259.446
41	15 and 25	17
42	15 and 29	14
43	30 or 31	17
44	remove duplicates from 32	17

Tabelle 4-109 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2026	
Zeitsegment	ALL, December 2025	
Suchfilter	Kein Studienfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(niraparib or nira or zejula).mp.	406
2	(mk 4827 or mk4827).mp.	8
3	(JNJ-64091742 or JNJ64091742 or gsk-3985771 or gsk3985771 or zl 2306 or zl2306).mp.	12
4	1038915-60-4.mp.	18
5	1 or 2 or 3 or 4	406
6	exp abiraterone acetate/	256
7	(abiraterone* or zytiga or yonsa).mp.	1.488
8	(cb 7630 or cb7630).mp.	9
9	(jnj 212082 or jnj212082).mp.	9
10	(aap or aa-p or aa).mp.	7.412
11	154229-18-2.mp.	27
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	8.515
13	5 and 12	51
14	(Akeega or CJNJ-67652000 or CJNJ67652000).mp.	2
15	13 or 14	51
33	remove duplicates from 32	51

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-110 (Anhang): Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.02.2026
Suchstrategie	(akeega OR CJN-J67652000 OR CJNJ67652000) OR ((niraparib OR nira OR zejula OR mk4827 OR mk 4827 OR JNJ 64091742 OR JNJ-64091742 OR zl2306 OR zl 2306) AND (abiraterone OR zytiga OR yonsa OR cb 7630 OR cb7630 OR jnj 212082 OR jnj212082)) im Feld [<i>Other Terms</i>]
Treffer	17

Tabelle 4-111 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.02.2026
Suchstrategie	(akeega OR CJN-J67652000 OR CJNJ67652000 OR (CJNJ 67652000)) OR ((niraparib OR nira OR zejula OR mk-4827 OR mk4827 OR (mk 4827) OR JNJ-64091742 OR JNJ64091742 OR (JNJ 64091742) OR zl2306 OR (zl 2306)) AND (abiraterone OR zytiga OR yonsa OR cb7630 OR (cb 7630) OR jnj212082 OR (jnj 212082))) [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	6

Tabelle 4-112 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	02.02.2026
Suchstrategie	akeega, CJN-J67652000, CJNJ67652000, niraparib, nira, zejula, mk4827, mk 4827, JNJ 64091742, JNJ-64091742, zl2306, zl 2306 im Feld [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	36

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Ozguroglu M, et al. Phase 3 AMPLITUDE trial: niraparib (NIRA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) patients (pts) with alterations in homologous recombination repair (HRR) genes. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(17).	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-114 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	17	16	1
EU-CTR	6	5	1
CTIS	36	35	1
Summe	59	56	3

Tabelle 4-115 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02924766	Janssen Research & Development, LLC. A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE). 2020-07-20. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02924766	Population
2	NCT03431350	Janssen Research & Development, LLC. A Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2025-12-23. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03431350	Population
3	NCT03748641	Janssen Research & Development, LLC. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer. 2026-02-02. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03748641	Population
4	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2025-04-09. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	Studienstatus
5	NCT04194554	University of Michigan Rogel Cancer Center. A Multi-Center Trial of Androgen Suppression With Abiraterone Acetate, Leuprolide, PARP Inhibition and Stereotactic Body Radiotherapy in Prostate Cancer. 2025-06-04. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04194554	Population
6	NCT04577833	Janssen Research & Development, LLC. A Study of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer. 2026-01-16. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577833	Population
7	NCT04812366	University of British Columbia. Genomic Biomarker-Selected Umbrella Neoadjuvant Study for High Risk Localized Prostate Cancer. 2024-12-16. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04812366	Population
8	NCT04947254	M.D. Anderson Cancer Center. Androgen Ablation Therapy With or Without Niraparib After Radiation Therapy for the Treatment of High-Risk Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. 2025-08-22. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04947254	Population
9	NCT05401214	Janssen Research & Development, LLC. Pre-approval Access Single Patient Request for Niraparib / Abiraterone Acetate Combination (Nira/AA Combination). 2025-06-13. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401214	Population
10	NCT05689021	Mayo Clinic. CJNJ-67652000 and Prednisone for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and SPOP Gene Mutations. 2026-01-07. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05689021	Population
11	NCT06145308	Peking Union Medical College. Precision Treatment of Recurrent/Metastatic Salivary Gland Carcinoma Guided by Molecular Typing. 2025-09-15. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145308	Population

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	NCT06212583	University of Maryland, Baltimore. High-Risk Metachronous Oligometastatic Prostate Cancer Trial. 2025-05-01. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212583	Intervention
13	NCT06329830	Baptist Health South Florida. 177Lu-PSMA, Niraparib/AA Plus Prednisone for Prostate Cancer. 2024-09-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06329830	Population
14	NCT06392841	Qian Qin. Niraparib, Abiraterone Acetate and Prednisone for mHSPC With Deleterious Homologous Recombination Repair Alterations. 2025-10-20. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06392841	Komparator
15	NCT06527690	Latin American Cooperative Oncology Group. Race Impact on Efficacy of Niraparib Plus Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Homologous Repair Deficient Castration-resistant Prostate Cancer. 2025-09-29. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06527690	Population
16	NCT06585007	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. Metastasis-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-refractory Prostate Cancer. 2024-09-05. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585007	Population
EU-CTR			
17	2016-002057-38	Janssen-Cilag International, N. V. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38	Population
18	2017-003364-12	Janssen-Cilag International, N. V. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003364-12	Population
19	2017-003552-23	Janssen-Cilag International, N. V. A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23	Population
20	2017-004927-56	Sierra Oncology, Inc. 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 With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56	Population
21	2018-002350-78	Karolinska, Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	Studienstatus

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
CTIS			
22	2022-501910-79-01	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori. A study of niraparib in combination with abemaciclib for late line treatment of ovarian cancer: a single center, open label, single arm, phase Ib/II trial (NICHOL TRIAL). 31/05/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501910-79-01	Population
23	2022-502092-33-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. ETOP 23-22 RAISE: A single-arm phase II study of the addition of niraparib to anti-PD-L1 antibody maintenance in patients with SLFN11-positive, extensive-disease small cell lung cancer. 19/02/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502092-33-00	Population
24	2022-502254-13-00	UZ Leuven. Metastasis-directed therapy in oligoprogressive castration-refractory prostate cancer: a randomized phase 3 trial. 11/04/2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502254-13-00	Population
25	2022-502559-69-01	Nord Ostdeutsche Gesellschaft Fuer Gynaekologische Onkologie e.V. A Phase II randomized, open label non-inferiority study of NiraParib maintenance after 3 vs. 6 cycles of platinum-based chemotherapy in completeLy debUlked advanced HRDpositive high-grade ovarian cancer patientS in first line therapy. 01/03/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502559-69-01	Population
26	2023-503254-12-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer. 03/04/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503254-12-00	Population
27	2023-504166-37-00	Arcagy Gineco. A Randomized Study of Paclitaxel – Carboplatin followed by maintenance Niraparib compared to Paclitaxel – Carboplatin – Bevacizumab followed by maintenance Niraparib + Bevacizumab in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following a Front-Line Complete Cytoreductive Surgery (NIRVANA-1 study). 25/06/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504166-37-00	Population

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	2023-504454-35-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. A RANDOMIZED PHASE 3 DOUBLE-BLINDED STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF NIRAPARIB TO PLACEBO IN PARTICIPANTS WITH EITHER HER2-NEGATIVE BRCA-MUTATED OR TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER WITH MOLECULAR DISEASE BASED ON PRESENCE OF CIRCULATING TUMOR DNA AFTER DEFINITIVE THERAPY (ZEST). 05/08/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504454-35-00	Population
29	2023-505097-16-00	Tesaro Inc. OPAL Master Protocol: A Phase 1B/2 Multicohort Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Treatments and/or Combinations of Treatments in Participants with Ovarian Cancer (OPAL) (PR-3000-02-005/213357) Cohort C: Open-label Phase 2, Randomized, Controlled Multicenter Study Comparing Niraparib Versus Platinum-Taxane Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in Participants with Homologous Recombination- Deficient Stage III/IV Ovarian Cancer. 07/02/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505097-16-00	Population
30	2023-506551-23-00	Tesaro Inc. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF DOSTARLIMAB (TSR-042) PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL VERSUS PLACEBO PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL IN PATIENTS WITH RECURRENT OR PRIMARY ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER (RUBY). 12/07/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506551-23-00	Population
31	2023-506618-29-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. An Open-Label, Multicenter, Long-term Treatment Extension Study in Subjects Who Have Completed a Prior GlaxoSmithKline/TESARO-Sponsored Niraparib Study and are Judged by the Investigator to Benefit from Continued Treatment with Niraparib. 26/09/2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506618-29-00	Population
32	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 25/06/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00	Studienstatus
33	2023-507894-16-00	Oslo University Hospital HF. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway A multi-cohort phase 2 treatment clinical study investigating efficacy of approved drugs outside indication in patients with advanced cancer. IMPRESS-Norway. 23/08/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507894-16-00	Studientyp

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	2023-508010-42-00	Tesaro Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. 13/05/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508010-42-00	Population
35	2023-508100-38-00	Unicancer. SAFIR ABC10: Molecular targeted maintenance therapy versus standard of care in advanced biliary cancer: an international, randomised, controlled, open-label, platform phase 3 trial. 22/12/2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508100-38-00	Population
36	2023-508150-26-00	Janssen Cilag International. To assess the relative BA of a low-strength FDC tablet formulation of niraparib plus AA compared to niraparib and AA co-administered as single agents after single dose administration and to assess BE of a regular strength FDC tablet formulation of niraparib plus AA compared to niraparib and AA co-administered as single agents at steady state in men with prostate cancer. 06/05/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508150-26-00	Population
37	2023-508258-24-00	Medica Scientia Innovation Research S.L. Phase II Study to Assess the Efficacy of Niraparib Rechallenge after Surgery in Ovarian Cancer Patients with Oligometastatic Progression - The ANALLISA study-. 06/06/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508258-24-00	Population
38	2023-508443-40-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB/IIIC or IV Non-Small Cell Lung Cancer (ZEAL 1L). 12/02/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508443-40-00	Population
39	2023-509152-33-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting. A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial). 26/03/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509152-33-00	Population

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	2023-509220-17-00	Artios Pharma Limited. A Phase I/IIa, Open-label, Multi-center Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of the DNA Polymerase Theta Inhibitor ART6043 Administered Orally as Monotherapy and in Combination to Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. 19/07/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509220-17-00	Intervention
41	2023-510527-29-00	Rigshospitalet. ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. 16/05/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510527-29-00	Population
42	2024-510605-28-00	Tesaro Inc. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 COMPARISON OF PLATINUM-BASED THERAPY WITH TSR-042 AND NIRAPARIB VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED THERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT OF STAGE III OR IV NONMUCINOUS EPITHELIAL OVARIAN CANCER. 10/04/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510605-28-00	Population
43	2024-511071-16-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. 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. 26/04/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511071-16-00	Population
44	2024-511202-23-00	Merck Healthcare KGaA. An open-label, multicenter, randomized Phase 2 study of the ATR inhibitor tuvusertib in combination with the PARP inhibitor niraparib or the ATM inhibitor lartisertib in participants with BRCA mutant and/or homologous recombination deficiency (HRD) positive epithelial ovarian cancer that progressed on prior PARP inhibitor therapy (DDRiver EOC 302). 30/09/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511202-23-00	Population
45	2024-513856-14-00	Hospices Civils De Lyon. NIRAPK : Study of the relationships between pharmacokinetic properties (PK) and hematological toxicity of niraparib in ovarian cancer. 10/07/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513856-14-00	Population
46	2024-514855-13-00	Institut Gustave Roussy. 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 (NIRADO). 09/07/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514855-13-00	Population

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	2024-515196-35-00	K-Group Beta Inc. A Phase 1/2 Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of ZN-c3 in Combination with Niraparib and ZN-c3 Monotherapy in Subjects with Platinum-resistant Ovarian Cancer. 27/11/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515196-35-00	Population
48	2024-515555-38-01	Universita' Degli Studi Di Torino. A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with pleural mesothelioma positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the HRR genes. 09/12/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515555-38-01	Population
49	2024-516066-11-00	AGO Research GmbH. Niraparib vs Niraparib in combination with Bevacizumab in patients with carboplatinum-taxane based chemotherapy in advanced ovarian cancer (A multicentre randomised phase III trial). 02/12/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516066-11-00	Population
50	2024-516649-38-00	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Randomized phase III trial on Niraparib-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). 12/11/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516649-38-00	Population
51	2024-516779-33-00	Grupo Espanol De Tratamiento De Tumores De Cabeza Y Cuello. Phase Ib/II non-randomized non-comparative two-cohort study of Niraparib and Dostarlimab plus (Chemo)Radiotherapy in Locally-Advanced head and Neck squamous cell carcinoma (RADIAN). 27/08/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516779-33-00	Population
52	2024-516782-36-00	Asso De Recherche Cancers Gynecologiques. An international multicentric randomized phase II evaluating dostarlimab in combination with niraparib versus niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy: ROCSAN study. 15/10/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516782-36-00	Population
53	2024-516798-54-00	Gruppo Oncologico Del Nord Ovest. Induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). PRIME H&N study. 11/11/2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516798-54-00	Population

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last Update Posted			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 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 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLITUDE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Niraparib in Kombination mit Abirateron plus Prednison (Niraparib/AAP) versus Abirateron plus Prednison (AAP) bei erwachsenen Patienten mit metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) mit Mutationen in HRR-Genen, einschließlich präspezifizierter Subgruppen, wie BRCA-Mutationen, basierend auf neuen externen Daten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multinationale Phase-III-Studie: Etwa 692 Patienten werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder Niraparib 200 mg und AA 1000 mg plus Prednison 5 mg täglich oder AA 1000 mg plus Prednison 5 mg täglich zugeteilt. Alle Patienten müssen im Hintergrund eine Androgendeprivationstherapie (ADT, d. h. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon (GnRHa) oder chirurgische Kastration) erhalten. Die Studie besteht aus mehreren Phasen: einer Vorscreening-Phase, in der ausschließlich Biomarker für die Eignung untersucht werden, einer Screening-Phase, einer Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase sowie optionalen Erweiterungsphasen, der Open-Label Extension (OLE) und der Long-Term Extension (LTE). Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Biomarker werden gemäß dem Zeitplan für die Aktivitäten (SoA) bewertet. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich; ein Behandlungszyklus ist als 28 Tage definiert. Die Studienmedikation sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet, inakzeptable Toxizität auftritt, der Tod eintritt, die Einwilligung zurückgezogen oder die Studie vom Sponsor abgebrochen wird. Patienten mit einer radiologischen Progression können die Therapie fortsetzen, wenn sie weiterhin einen klinischen Nutzen haben. Die Patienten werden bis zum Tod oder zum Abbruch der Studie beobachtet. Zusätzlich zur Überlebensbeobachtung werden weiterhin Daten gesammelt, um alle sekundären und anderen Endpunkte erhoben. <u>Studienphasen:</u> <i>Pre-Screening-Phase zur Bestimmung der Biomarker</i> (HRR-Mutationsstatus): Die molekulare Eignung (schädliche Keimbahn- oder somatische HRR-Genveränderung) wird für jeden potenziellen Patienten vor dem Screening auf andere Eignungskriterien festgestellt. Patienten konnten durch verschiedene Testmethoden (z. B. Tumorgewebe, Blut, Plasma) identifiziert werden, um die Rekrutierung zu erleichtern. Vor Beginn der Pre-Screening-Phase musste eine informierte Einwilligung (schriftlich oder virtuell) eingeholt werden. Diese Einwilligung umfasste die Zustimmung zur Entnahme und Analyse von Biomaterialien (z. B. Tumorgewebe, Blut, Speichel). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit den Studienverfahren werden ab dem Zeitpunkt der Einholung der Einverständniserklärung vor dem Screening erfasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. <i>Screening-Phase:</i> Die Patienten nehmen an der Screening-Phase teil, wenn die Ergebnisse der schädlichen Keimbahn- oder somatischen HRR-Genveränderung positiv sind. Patienten, die aus der Pre-Screening-Phase als molekular geeignet hervorgingen, mussten eine erneute schriftliche Einwilligung geben, um an der Screening-Phase teilzunehmen. Während der Screening-Phase werden die Zulassungskriterien überprüft, und es wird eine vollständige klinische Untersuchung durchgeführt, wie in der Studienordnung festgelegt. Standarduntersuchungen, die vor der Einverständniserklärung durchgeführt wurden, sind während des Screenings zulässig und umfassen körperliche Untersuchungen, Vitalparameter, Chemie, Hämatologie, Gerinnungstests (PT/INR und aPTT), PSA, EKG, CT/MRI und Knochenscans. Die Randomisierung musste innerhalb von 35 Tagen nach Beginn der Screening-Phase erfolgen. 3. <i>Behandlungsphase:</i> Die Behandlung beginnt an Tag 1 Zyklus 1 und dauert an, bis die Studienmedikation abgesetzt wird. Die Patienten müssen innerhalb von 72 Stunden oder 3 Kalendertagen nach der Randomisierung mit der Studienmedikation beginnen. Die letzten Messungen, die an Tag 1 Zyklus 1 vor der Verabreichung der Studienmedikation oder beim Screening (je nachdem, welcher Wert zuletzt gemessen wurde) vorgenommen wurden, werden als Ausgangswerte definiert. Die Besuche für jeden Zyklus haben ein ± 3-Tage-Fenster bis Zyklus 24 und ein ± 14-Tage-Fenster für die Zyklen 25 bis EoT. Die Studienbesuche werden von Tag 1 Zyklus 1 an berechnet, unabhängig von etwaigen Behandlungsunterbrechungen. Die Patienten können innerhalb von ± 7 Tagen nach den Besuchen, für die Bilder erforderlich sind, bildgebende Untersuchungen durchführen lassen. 4. <i>Follow-up Phase:</i> Die Follow-up-Phase begann nach dem End-of-Treatment (EoT)-Besuch, der innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Krebsterapie stattfand. Wurde die Behandlungsphase nicht wegen einem radiologischen Fortschreiten abgeschlossen, sollten CT/MRT und Knochenscans (^{99m}Tc) alle 4 Monate (± 4 Wochen) durchgeführt werden, bis ein radiologisches Fortschreiten bestätigt wird - vorausgesetzt, der Patient zieht seine Einwilligung nicht zurück, kann nachverfolgt werden oder ist verstorben bzw. Studienende. Wurde ein radiologisches Fortschreiten dokumentiert, sind während der Nachbeobachtungsphase keine weiteren radiologischen Untersuchungen erforderlich. Nach Absetzen aller Studienmedikamente wird der Status des Patienten alle 4 Monate überwacht, bis dieser verstirbt, nicht mehr zur Nachbeobachtung zugelassen wird, seine Einwilligung zurückzieht oder die Studie abbricht. Sekundäre und andere Endpunkte (<i>OS</i>, <i>PRO</i>, <i>SUE</i>), nachfolgende Therapien, Bestrahlung, krebsbezogene Eingriffe, symptomatische Progression und morbide Ereignisse werden weiterhin wie in der SoA angegeben erhoben. Zur Erhebung der Daten konnten die Patienten in die Studienzentren kommen, wurden telefonisch kontaktiert oder die Daten konnten durch Einsicht in die Patientenakten gesammelt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. <i>Verlängerungsphase:</i> a. Drug Access Long-Term-Extension (DA-LTE)-Phase Die LTE-Phase wird eingeleitet, wenn mindestens Protokoll Amendment 2 am Standort genehmigt wurde und der Sponsor den Beginn der LTE-Phase ankündigt. Patienten, die sich noch in Studienbehandlung befinden, wird die Möglichkeit geboten, die LTE-Phase fortzusetzen, wenn sie die nachstehenden Zulassungskriterien erfüllen. <u>LTE-Zulassungskriterien:</u> i. Patienten erhalten noch eine Studienbehandlung ii. Patienten sind bereit und in der Lage, eine informierte Zustimmung zur Teilnahme an der LTE-Phase zu geben. <u>LTE-Abbruchkriterien:</u> i. Erfüllung der im Prüfplan definierten Abbruchkriterien ii. Der Sponsor gibt eine andere Möglichkeit zur weiteren Versorgung mit der Studienbehandlung bekannt Die Patienten werden die Studienbehandlung fortsetzen, die sie zum Zeitpunkt des Übergangs zur LTE-Phase erhalten haben. Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und sich in der Nachbeobachtungsphase befinden, werden mit Beginn der LTE-Phase aus der Studie ausgeschlossen. Die Patienten werden gemäß nach Ablaufplan weiterbehandelt, bis ein Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt, oder bis der Sponsor eine andere Möglichkeit für die weitere Versorgung mit der Studienbehandlung bekannt gibt, je nachdem, was zuerst eintritt. b. Open-Label-Extension-Phase (OLE)-Phase Die OLE kann eingeleitet werden, wenn mindestens Protokoll Amendment 2 am Prüfzentrum genehmigt wurde und der Sponsor die Entblindung der Patienten und den Beginn der OLE ankündigt. Der Zweck der OLE-Phase besteht darin, den Prüfungsteilnehmern die Möglichkeit zu geben, eine offene Studienbehandlung zu erhalten. Im Folgenden bezieht sich der Begriff „Studienbehandlung“ entweder auf FDC-, Niraparib- und/oder AAP-Arzneimittelformulierungen, die für den Patient, der an der OLE teilnimmt, relevant sind. Patienten, die an der Behandlungsphase der Studie teilnehmen und noch eine Studienbehandlung erhalten, wird nach der Entblindung die Möglichkeit geboten, eine offene Studienbehandlung zu erhalten, wenn sie die nachstehenden Zulassungskriterien innerhalb von 28 Tagen nach Start der OLE erfüllen: i. Der Patient nimmt noch an der Behandlungsphase der Studie teil. ii. Bereit und in der Lage, eine informierte Zustimmung zur Teilnahme an der OLE-Phase zu geben iii. Niraparib oder FDC nicht für ≥ 3 aufeinanderfolgende Monate aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der doppelblinden Behandlungsphase unmittelbar vor der Zustimmung zur OLE-Phase zurückgehalten (gilt nicht für diejenigen, die AAP nur in der OLE fortsetzen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		iv. Patienten, die in die OLE-Phase eintreten, nachdem die Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses unterbrochen wurde, müssen eine angemessene Organfunktion und einen ausreichenden Leistungsstatus aufweisen. Alle anderen Patienten, die in die OLE eintreten, können mit den Organfunktionstests und der Behandlung von unerwünschten Ereignissen fortfahren, je nachdem, wo sie im Zeitplan für die Aktivitäten der Behandlungsphase stehen. <u>Optionen der Behandlung:</u> • Geeignete Patienten, die auf Placebo + AAP randomisiert wurden: ○ Können weiterhin offen verabreichtes AAP erhalten • Teilnahmeberechtigte Patienten, die auf Niraparib + AAP randomisiert wurden: ○ Können die Behandlung mit dem offenen Niraparib + AAP/FDC fortsetzen • Patienten mit unterbrochener Studienbehandlung (z. B. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses): ○ Studienbehandlung bis zum Abklingen des unerwünschten Ereignisses beibehalten ○ Der Prüfarzt sollte mit dem Sponsor die angemessene Dosis von Niraparib und/oder AAP in der OLE-Phase besprechen • Zulassungskriterien für Studienbehandlung in der OLE-Phase: ○ Es müssen Zulassungskriterien erfüllt sein, wenn das Studienmedikament aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorenthalten wird • Patienten, die Niraparib oder AAP abgesetzt haben: ○ Können die gleiche Studienbehandlung fortsetzen, wenn die Zulassungskriterien erfüllt sind • Patienten in der Nachbeobachtungsphase der Studie: ○ Dürfen Studienbehandlung nicht wieder aufnehmen ○ Können hinsichtlich ausgewählter Studienendpunkte, wie der Überlebensrate, weiter beobachtet werden. Die Patienten werden weiterverfolgt, bis ein Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt, der Sponsor die Langzeitverlängerungsphase (LTE) einleitet oder bis der Sponsor eine andere Möglichkeit für die weitere Versorgung mit der Studienbehandlung bekannt gibt, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die sich in der OLE-Phase befinden, können in die LTE-Phase überführt werden, sofern der Sponsor seine Zustimmung erteilt hat. Bildgebende Untersuchungen können nach Ermessen des Prüfarztes gemäß Standardverfahren durchgeführt werden. PRO Daten werden während der OLE-Phase nicht erfasst. Während der COVID-19-Pandemie wurden spezielle Maßnahmen eingeführt, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, z. B. die Möglichkeit, Follow-up-Besuche virtuell durchzuführen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>5 Studienprotokoll-Amendments:</u> Amendment 1 (21.12.2020): • Das PRO-Messsystem 'PRO-CTCAE' wurde hinzugefügt • Hinzufügung zusätzlicher Zeitpunkte für die Messung der Vitalparameter (Blutdruck [BP] und Herzfrequenz); außerdem wurden die Methoden für die Blutdruckerfassung präzisiert • Die Behandlungszyklen 1 bis 3 wurden für die Biomarker-Analyse zusammengefasst • Es wurde die Anweisung hinzugefügt, dass Niraparib bei nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten des Grades ≥ 3, die länger als 28 Tage andauern, abgesetzt werden muss, solange der Teilnehmer Niraparib 100 mg einmal täglich erhält • Es wurden detaillierte Informationen zum posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und Anweisungen zum Absetzen von Niraparib hinzugefügt, wenn PRES diagnostiziert wird Amendment 1/DEU-1 (21.12.2020): • Der Text bezüglich lokaler Tests für Biomarker-Bewertungen wurde geändert • Das Kriterium für die Eignung vor dem Screening (#4) wurde geändert • Der Text „Wenn das Gewebe nicht in Frage kommt, kann eine Aufnahme erfolgen, wenn der Keimbahntest (Blut oder Speichel) positiv ist“ wurde gestrichen, um klarzustellen, dass Patienten aufgrund von Keimbahnbefunden für die Aufnahme in Frage kommen, wenn die Gewebefunde negativ oder nicht schlüssig sind • Der Randomisierungsbesuch an Tag 1 des Zyklus 1 wurde gestrichen • Der Text, der den Abschluss der von den Patienten berichteten Ergebnisse (PRO) aus der Ferne bei der Nachuntersuchung angibt, wurde gestrichen, um klarzustellen, dass alle Besuche die Möglichkeit der Fernabfrage bieten • Das PRO-Messsystem 'PRO-CTCAE' wurde hinzugefügt • Wöchentliche hämatologische Untersuchungen für den ersten Monat (Zyklus 1) wurden hinzugefügt • Es wurde die Anweisung hinzugefügt, dass Niraparib bei nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten des Grades ≥ 3, die länger als 28 Tage andauern, abgesetzt werden muss, solange der Patient Niraparib 100 mg einmal täglich erhält. Amendment 2 (25.10.2021): • Der Screeningzeitraum wurde von ≤ 28 Tage auf ≤ 35 Tage revidiert • Die Computertomographie (CT) oder magnetische Resonanztomographie (MRT) und Technetium 99m (^{99m}Tc) Knochenscan sollten in der Follow-up Phase (bis zur radiologischen Progression) alle 4 Monate stattfinden • Das Einschlusskriterium wurde um das Stichwort „pathologische Diagnose“ ergänzt, um zu spezifizieren, dass Patienten mit metastasiertem Prostata-Adenokarzinom in die Studie aufgenommen werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Das Einschlusskriterium für Patienten, die eine Docetaxel-Behandlung erhalten haben, wurde geändert, um Patienten einzuschließen, die ihre letzte Dosis Docetaxel ≤ 3 Monate vor der Randomisierung erhielten - Eine vorherige Behandlung mit Ketoconazol wegen Prostatakrebs war für maximal zwei Wochen bei Patienten mit mHSPC erlaubt - Das Ausschlusskriterium einer früheren AAP-Behandlung wurde geändert (von 30 auf 45 Tage) Amendment 3 (09.02.2023): - Die Anzahl der Patienten wurde von „788“ auf „692“ aktualisiert - Patienten mit radiologischem Progress des Krankheitsverlaufs können weiter behandelt werden, wenn sie einen klinischen Nutzen haben - Qualitatives „Exit-Interview“ wurde als Teilstudie hinzugefügt - Die Langzeitüberlebensbeobachtung wird fortgesetzt, bis etwa 480 OS-Ereignisse beobachtet worden sind. - Patienten, die nur CDK12-Mutationen haben, werden nicht mehr in die Studie 67652000PCR3002 aufgenommen Amendment 4 (28.08.2023): - Änderung des sekundären Wirksamkeitsendpunkts von „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ in „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ - Es wurde ein Unterabschnitt zur Nutzen-Risiko-Bewertung hinzugefügt Konsolidierung des Protokolls für den Übergang zur Europäischen Verordnung über klinische Prüfungen (EU CTR) Amendment 5 (15.12.2025) - Adäquate Kontrazeption muss für 4 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufrechterhalten werden. - Männliche Studienteilnehmer müssen zustimmen, dass keine Sperma-Spende während und bis zu 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation abgegeben werden darf. <u>3 SAP-Amendments:</u> Amendment 1 (23.05.2024): - Der sekundäre Endpunkt wurde von symptomatischem progressionsfreiem Überleben auf Zeit bis zum symptomatischen Progress geändert - Das statistische Testverfahren wurde geändert, dass die primären und sekundären Endpunkte formal zunächst bei Patienten mit <i>BRCA</i>-Mutationen, dann bei Patienten mit Veränderungen in den <i>HRR</i>-Effektor-Genen (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>BRIP1</i>, <i>PALB2</i>, <i>RAD51B</i> und <i>RAD54L</i> - basierend auf der Biologie der synthetischen Letalität und der molekularen Assoziation dieser Gene) und schließlich in der gesamten <i>HRR</i>-Population auf hierarchische Weise bewertet werden - Ergänzung von Sensitivitätsanalysen in Subgruppen, die aus allen randomisierten Patienten bestehen, mit Ausnahme von Personen, die: i) mit einer einzigen Gen-<i>CHEK2</i>-Veränderung, die durch eine Flüssigbiopsie identifiziert wurden, aber durch gepaarte Gewebetests negativ für <i>HRR</i>-Genveränderungen waren, ii) mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer einzigen Gen-<i>CHEK2</i>-Veränderung, die durch eine Flüssigbiopsie mit negativem oder keinem verfügbaren gepaarten Gewebetest identifiziert wurde, in die Studie aufgenommen wurden Amendment 2 (23.12.2024): • Der Prüfarzt kann bei Erreichen der radiologischen Progression eines Patienten die Entblindung der Behandlungszuweisung beantragen, um die nachfolgende Therapie im Zusammenhang mit der Zulassung mehrerer PARP-Inhibitoren für mCRPC mit HRR-Veränderungen wie <i>BRCA1/2</i>-Veränderungen zu bestimmen • Der Zeitplan für die endgültige OS-Analyse wurde weiter spezifiziert • Es wurden Subgruppen auf der Basis von PSA-Basiswert, LDH-Basiswert und ALP-Basiswert definiert. • Der vollständige Analysesatz aller randomisierten Patienten wurde für die formale Analyse der primären und sekundären Endpunkte nach dem ITT-Prinzip verwendet • Klarstellung, dass es sich bei der rPFS-Analyse durch Ausschluss von Patienten mit Hauptprotokoll (MPD) bei MPD > 20 % um eine Sensitivitätsanalyse handelt • Die PSA90-Ansprechrates und PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (PSA < 0,2 ng/ml) werden als explorative Analysen hinzugefügt; externe neue Daten deuten darauf hin, dass ein starker PSA-Abfall mit verbesserten klinischen Ergebnissen bei Patienten mit mCSPC assoziiert sein könnte. Amendment 3 (30.01.2025): • Aufgrund des Feedbacks der FDA wird die vorgeschlagene Obergrenze für die Gesamtstudiendauer aufgehoben und die finale OS-Analyse gemäß SAP Amendment 1 durchgeführt. • Festlegung von explorativen Analysen zum Zusammenhang zwischen der Dauer der vorherigen AAP- oder Docetaxel-Behandlung für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. ≥18 Jahre alt (oder das örtliche gesetzliche Mindestalter für die Einwilligung) 2. Pathologische Diagnose eines Prostata-Adenokarzinoms 3. Metastasierte Erkrankung, die durch konventionelle Bildgebung mit CT oder MRT (bei Weichteil-Läsionen) oder 99mTc-Knochenscan (bei Knochenläsionen) nachgewiesen wurde; Patienten mit einer reinen Lymphknotenerkrankung sind nicht teilnahmeberechtigt 4. Mindestens eine der aufgeführten schädlichen Keimbahn- oder somatischen HRR-Genveränderungen (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>BRIPI</i>, <i>BRCA1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCA</i>, <i>PALB2</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51</i>, <i>RAD54L</i>) 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) Grad ≤2 6. ADT muss ≥14 Tage vor der Randomisierung begonnen haben und die Patienten müssen bereit sein, diese während der gesamten Behandlungsphase fortzusetzen. Patienten, die ≤28 Tage vor der Randomisierung mit einem GnRH-Agonisten beginnen, müssen vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Randomisierung für ≥ 14 Tage ein Anti-Androgen der ersten Generation einnehmen. Das Anti-Androgen muss vor der Randomisierung abgesetzt werden. 7. Patienten, die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden, müssen die folgenden Kriterien erfüllen: - Sie haben maximal 6 Zyklen Docetaxel-Therapie für mCSPC erhalten - Die letzte Dosis Docetaxel wurde ≤ 3 Monate vor der Randomisierung verabreicht - Stabiles oder besseres Ansprechen auf Docetaxel nach Beurteilung des Prüfarztes anhand von Bildgebung und/oder PSA vor der Randomisierung 8. Andere zulässige vorherige Therapien für mCSPC: - Maximal eine Bestrahlung und ein chirurgischer Eingriff zur symptomatischen Kontrolle des Prostatakarzinoms. Teilnehmer mit Bestrahlung oder chirurgischen Eingriffen an allen bekannten Stellen der metastatischen Erkrankung werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Bestrahlung muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein. - Bis zu einem Maximum von 6 Monaten ADT vor der Randomisierung. - Bis zu maximal 45 Tage AAP vor der Randomisierung. - Bis zu maximal 2 Wochen Ketoconazol bei Prostatakrebs vor der Randomisierung. 9. Zu den zulässigen Vorbehandlungen bei lokalisiertem Prostatakrebs gehören: radikale Prostatektomie (mit oder ohne Lymphknoten-dissektion), Strahlentherapie und andere lokal ausgerichtete Behandlungen der Prostata gemäß den institutionellen Behandlungsstandards. - Patienten, die eine ADT oder Antiandrogene der ersten Generation zur Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs - ADT: Die Gesamtdauer der Behandlung muss ≤ 3 Jahre betragen und ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein. - Antiandrogene der ersten Generation: muss insgesamt ≤ 3 Jahre angewendet werden und muss ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein. 10. Klinische Laborwerte beim Screening: - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl, unabhängig von Transfusionen seit mindestens 28 Tagen - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ - Kreatinin ≤ 2 x obere Grenze der Norm (ULN) - Kalium im Serum $\geq 3,5$ mmol/l - Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5 \times$ ULN oder direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ ULN - AST oder ALT $\leq 3 \times$ ULN 11. In der Lage, die Tabletten der Studienmedikation ganz zu schlucken 12. Unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten zur Studienteilnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Während der Einnahme des Studienmedikaments und für 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments muss sich der männliche Patient verpflichten, eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges oder neuroendokrines Karzinom der Prostata hinweist 2. Vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor 3. Vorherige AR-gerichtete Therapie (z. B. Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid), Immuntherapie oder Radiopharmazeutika für Prostatakrebs mit der Ausnahme: Erlaubte vorherige Therapien in den Einschlusskriterien 8 aufgeführt 4. Anamnese einer Nebennierenfunktionsstörung 5. Langfristige Anwendung von systemisch verabreichten Kortikosteroiden (>5 mg Prednison oder Äquivalent) während der Studie ist nicht zulässig. Kurzfristige Anwendung (≤4 Wochen, einschließlich Taper) und lokal verabreichte Steroide (z. B. inhalativ, topisch, ophthalmisch und intraartikulär) zulässig, sofern klinisch indiziert 6. Aktive bösartige Erkrankungen (Fortschreiten oder Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten), die nicht die im Rahmen der Studie behandelte Krankheit sind. Die einzigen zulässigen Ausnahmen: a. nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs; b. Hautkrebs (Nicht-Melanom oder Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt c. Brustkrebs - adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ; d. Bösartiger Tumor, der als geheilt gilt und bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens minimal ist. 7. Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose von MDS/AML 8. Aktuelle Anzeichen innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung einer der folgenden Punkte: schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische Herzinsuffizienz, klinisch signifikante arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Lungenembolie), oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien. 9. Unkontrollierten Hypertonie (systolischer Blutdruck >160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck >100 mm Hg). Teilnehmer mit Bluthochdruck in der Vorgeschichte sind zugelassen, sofern der Blutdruck durch eine blutdrucksenkende Behandlung innerhalb dieser Grenzen gehalten wird. 10. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber den Hilfsstoffen von Niraparib, AA oder Niraparib/AA FDC (siehe Fachinformation von Niraparib und AA) 11. Aktuelle Anzeichen eines medizinischen Zustands, der die Anwendung von Prednison kontraindiziert ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Dosis der Studienmedikation eine Prüfmaßnahme (einschließlich Prüfpfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives medizinisches Prüfgerät verwendet a. Patienten, die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung eine der folgenden Erkrankungen hatten: b. Transfusion (Thrombozyten oder rote Blutkörperchen); c. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren; d. Größere Operation (Sponsor sollte befragt werden, was eine größere Operation ist) 13. Humane Immundefizienzvirus-positive Patienten mit mindestens einer der folgenden Eigenschaften: a. Keine hochaktive antiretrovirale Therapie oder antiretrovirale Therapie seit weniger als 4 Wochen b. Erhalt einer antiretroviralen Therapie, die mit der Studienmedikation interferieren könnte c. Änderung der antiretroviralen Therapie innerhalb von 6 Monaten nach Beginn des Screenings (außer, wenn nach Rücksprache mit dem Sponsor bezüglich des Ausschlusskriteriums 14.b eine Änderung vorgenommen wird, um eine mögliche Wechselwirkung mit der Studienmedikation zu vermeiden). d. CD4-Zahl < 350 beim Screening e. Für das erworbene Immunschwächesyndrom definierende opportunistische Infektion innerhalb von 6 Monaten vor Beginn des Screenings. f. Humane Immundefizienz-Viruslast ≥ 400 Kopien/ml 14. Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung; Enzephalopathie, Aszites oder Blutungsstörungen als Folge einer Leberfunktionsstörung. 15. Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung (Klasse B und C nach Child-Pugh Klassifikationssystem)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 387 Zentren in 34 Ländern: Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, China, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Deutschland, Israel, Italien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Korea, Russland, Spanien, Südafrika, Schweden, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<u>Interventionsarm (Niraparib/AA plus Prednison):</u> • Niraparib/AA FDC: 2 Tabletten mit normaler Wirkstärke; FDC: 100 mg Niraparib/500 mg AA (Gesamtdosis = 200 mg Niraparib/1000 mg AA) einmal täglich • Placebo AA: 4 Tabletten Placebo einmal täglich • Prednison: 1 Tablette (5 mg) einmal täglich <u>Kontrollarm (AA plus Prednison):</u> 1. Placebo FDC: 2 Tabletten FDC-Placebo in normaler Stärke einmal täglich 2. AA: 4 Tabletten (Gesamtdosis = 1000 mg AA) einmal täglich 3. Prednison: 1 Tablette (5 mg) einmal täglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Unterstützende Medikamente und Interventionen:</u> 1. Chirurgische Eingriffe und Verfahren (transurethrale Resektion der Prostata (TURP) und das Einsetzen von Harnleiter-Stents oder eine lokale Strahlentherapie zur Behandlung von Komplikationen) aufgrund einer lokalen Progression 2. Transfusionen und hämatopoetische Wachstumsfaktoren gemäß den institutionellen Praxisrichtlinien (Unterstützung mit Blutprodukten und Wachstumsfaktoren im Zeitraum ≤ 28 Tage vor der Randomisierung nicht erlaubt) 3. Erhöhung Prednisondosis um 5 mg/Tag zur Behandlung refraktärer mineralokortikoidbedingter Toxizitäten zulässig und sollte im eCRF der Studienmedikation dokumentiert werden <u>Unerlaubte Begleitmedikation:</u> Der Sponsor muss im Voraus (oder so schnell wie möglich danach) über alle Fälle informiert werden, in denen die folgenden unerlaubte Therapien verabreicht werden. 1. Andere Prüfpräparate als die Studienmedikamente 2. Andere Krebstherapien (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Immuntherapie und Chemotherapie) 3. Andere systemische Wirkstoffe, die auf die Androgenachse abzielen (z. B. Anti-Androgene, CYP17-Inhibitoren), mit Ausnahme von fortgesetztem GnRHa. 4. Die langfristige Anwendung von systemisch verabreichten Kortikosteroiden (>5 mg Prednison oder Äquivalent) während der Studie ist nicht zulässig. Kurzfristige Anwendung (≤ 4 Wochen, einschließlich Taper) und lokal verabreichte Steroide (z. B. inhalative, topische, ophthalmische und intraartikuläre Steroide) sind zulässig, sofern klinisch indiziert. 5. Testosteron 6. Diethylstilbestrol (DES) oder ähnliche Östrogenrezeptor-Agonisten 7. Spironolacton 8. Radiopharmaka wie Radium-223 (^{223}Ra), Strontium (^{89}Sr) oder Samarium (^{153}Sm) 9. Starke Induktoren von CYP3A4 (z. B. Rifampin) <u>Ende der Therapie:</u> Fortlaufende Behandlung (28 Tage pro Zyklus) bis Auftritt einer der folgenden Ereignisse: 1. Verlust der Nachbeobachtung 2. Widerruf der Einwilligung 3. Abbruch der Studie 4. Tod <u>Ende der Studie</u> Ein Teilnehmer wird als Studienabsolvent betrachtet, wenn der Teilnehmer 1. Während der Studie verstorben ist, oder 2. Zum Zeitpunkt des Studienendes noch an der Studie teilnahm (d. h. die Kriterien für einen Studienabbruch nicht erfüllte), oder 3. Den EOT-Besuch und die Nachbeobachtung nach Abschluss der Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Abbruch der Studienmedikation:</u> Die Patienten sollten die Studienmedikation so lange einnehmen, bis der Prüfarzt eine radiologische Progression feststellt. Lokale Symptome (d. h. ein steigender PSA-Wert, die Notwendigkeit einer Kathetereinlage, eine Bestrahlung des Beckens usw.) sind kein Grund für ein Absetzen der Studienmedikation. Wenn die Studienmedikation eines Patienten vor dem Fortschreiten der Erkrankung abgesetzt werden muss, nimmt dieser weiterhin an der Studie teil und wird so lange untersucht, bis ein radiologisches Fortschreiten eintritt. Wenn bei dem Patienten eine radiologische Progression eingetreten ist, er aber nach Ansicht des Prüfarztes weiterhin von der Therapie profitiert, kann der Patient die Studienmedikation weiter einnehmen. Die Studienmedikation muss abgesetzt werden, wenn der Prüfarzt der Ansicht ist, dass es aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit (z. B. bei unerwünschten Wirkungen) im besten Interesse des Patienten ist, die Studienmedikation abzusetzen. Die Studienmedikation kann auch abgesetzt werden, wenn die Studie vom Sponsor abgebrochen wird. Die Studienmedikation sollte bei den Patienten bis zur radiologischen oder klinischen Progression fortgesetzt werden. Die PSA-Werte gelten nicht als zuverlässiges Maß für das Fortschreiten der Krankheit und sollten nicht als Indikation für das Absetzen der Studienmedikation verwendet werden. Ein Patient kann sich jederzeit dafür entscheiden, die Studienmedikation abzusetzen und zur weiteren Beobachtung in der Studie zu bleiben. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Daten aus der Nachbeobachtungsphase zu erheben, wie z. B. bildgebende Verfahren (falls zutreffend), Überlebensstatus, elektronische PROs und jegliche Einleitung von Folgetherapien (siehe SoA).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) – definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiographischen Progression oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Der primäre Endpunkt der Studie AMPLITUDE ist das vom Prüfarzt beurteilte rPFS, das anhand von CT- oder MRT-Scans von Brust, Bauch und Becken sowie Ganzkörperknochenscans (^{99m}Tc) bewertet wird. Positronen-Emissions-Tomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie-CT-Scans können nicht anstelle von Technetium-Knochenscans, konventioneller CT oder MRT verwendet werden. Radiographische Progression wird dabei wie folgt bewertet: 1. Fortschreiten von Weichgewebsläsionen, gemessen anhand CT oder MRT gemäß der Definition in RECIST 1.1 (64) 2. Fortschreiten von Knochenläsionen, die mittels -Knochenscan und auf der Grundlage der PCWG3-Kriterien (37) beobachtet werden. Unter diesen Kriterien muss jede Knochenprogression durch einen weiteren Knochenscan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden. Der Scan zu Woche 8 (erster Scan nach der Behandlung) wird als Ausgangswert verwendet werden, mit dem alle nachfolgenden Scans zur Bestimmung der Progression verglichen werden sollen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein Fortschreiten der Knochenerkrankung ist definiert als eines der folgenden Punkte: 1. Patienten, bei deren Scan zu Woche 8 ≥ 2 neue Knochenläsionen festgestellt werden, fallen in eine der die 2 folgenden Kategorien: i. Patient, dessen Bestätigungs-Scan (der ≥ 6 Wochen später durchgeführt wird) ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 (d. h. insgesamt ≥ 4 neue Läsionen im Vergleich zum Baseline-Scan) aufweist, wird in Woche 8 als progredient mittels Knochenscan betrachtet. ii. Bei Patienten, deren Bestätigungs-Scan nicht ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 aufweist, werden nicht als progredient mittels Knochenscans betrachtet. Der Scan zu Woche 8 wird als Baseline-Scan betrachtet, mit dem die nachfolgenden Scans verglichen werden. Der erste Scan-Zeitpunkt, der ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 zeigt, wird als Zeitpunkt des Fortschreitens des Knochenscans betrachtet, wenn diese neuen Läsionen durch einen nachfolgenden Scan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden. 2. Bei einem Patienten, dessen Scan zu Woche 8 keine ≥ 2 neuen Knochenläsionen im Vergleich zum Baseline-Scan aufweist, wird der erste Scan-Zeitpunkt, der ≥ 2 neue Läsionen im Vergleich zum Scan zu Woche 8 zeigt als Zeitpunkt der Progression des Knochenscans betrachtet, wenn diese neuen Läsionen durch einen nachfolgenden Scan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • <i>Gesamtüberleben (OS)</i>, definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben waren oder Patienten, die während der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert. • Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP), definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens einer der folgenden Ereignisse: a. Krebsbedingte morbide Ereignisse (z. B.: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch, Rückenmarkskompression, harntreibende Ereignisse]) b. Der Einsatz von externer Strahlentherapie (EBRT) bei skelettbezogenen oder beckenbezogenen Ereignissen c. Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs d. Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen e. Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert. • <i>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie</i>, definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns der nachfolgenden Therapie für Prostatakrebs. <u>Weitere Zielkriterien:</u> • <i>Schmerz gemäß BPI-SF</i>: es werden Daten zum stärksten Schmerz, zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben: 1. Stärkster Schmerz (Item 3): Die Frage bezieht sich auf den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden. 2. Durchschnittlicher Schmerz (Items 3, 4, 5 und 6): Die Fragen beziehen sich auf a. den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 3), b. den geringsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 4) sowie c. den durchschnittlichen Schmerz (Item 5) und d. den jetzigen Schmerz (Item 6). 3. Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g): Die Fragen beziehen sich auf a. die allgemeine Aktivität (Item 9a), b. die Stimmung (Item 9b), c. das Gehvermögen (Item 9c), d. die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), e. die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), f. den Schlaf (Item 9f) und g. die Lebensfreude (Item 9g) Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die ≥ 4 Wochen auseinanderliegen. • <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i>, definiert als Zeit von dem Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung einer Verschlechterung der stärksten Schmerzintensität (BPI Frage 3), beobachtet bei 2 aufeinanderfolgenden Bewertungen im Abstand von mindestens 3 Wochen. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die mindestens 3 Wochen auseinanderliegen. Patienten ohne Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Analyse werden zum letzten Datum der Erhebung des BPI-SF zensiert. • Die <i>EQ-5D VAS</i> ist als ein präspezifizierter patientenberichteter Endpunkt in der Studie AMPLITUDE. Anhand einer visuellen Analogskala bewerten die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitsstatus) bis 100 (bester Gesundheitsstatus). Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. ○ Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase. • <i>Der FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen, die in der Studie AMPLITUDE erhoben werden: 1. 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) a. physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB) b. soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-Being, SFWB) c. funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) d. emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) 2. eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) • Zusätzlich werden folgende Skalen erhoben: 1. Trial-Outcome-Index (TOI) bestehend aus PWB mit FWB und PCS), 2. Die FACT-G (General)-Skala bestehend aus PWB, SFWB, EWB und FWB 3. FACT-P Totalskala bestehend aus FACT-G und PCS 4. die Schmerzskala (Pain Related Scale, PRS) 5. der FAPSI-8 bestehend aus Items zu Schmerzen (3 Items), Fatigue, Gewichtsverlust, Schwierigkeiten beim Wasserlassen (2 Items) und bezüglich Sorgen, dass der Zustand sich verschlimmert Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase. • <i>Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2)</i>: definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Fortschreitens (radiologische, klinische oder PSA-Progression) bei der ersten nachfolgenden Therapie oder Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Allgemeine Regeln für das PFS2-Ereignis und die Zensierung: 1. Für Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie begonnen haben: a. Wenn es bei der ersten nachfolgenden Krebstherapie zu einer Krankheitsprogression oder zum Tod kommt, handelt es sich um ein PFS2-Ereignis, wobei das Datum des PFS2 das Minimum aus dem Datum der Krankheitsprogression und dem Todesdatum ist. b. Wenn keine Krankheitsprogression bei der 1. nachfolgenden Krebstherapie und kein Tod vor Beginn der 2. nachfolgenden Krebstherapie eintritt, ist dies kein PFS2-Ereignis, der Patient wird am Startdatum der 2. nachfolgenden Krebstherapie zensiert – 1 Tag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Wenn keine Krankheitsprogression bei der 1. nachfolgenden Krebstherapie und kein Tod und kein Beginn der 2. nachfolgenden Krebstherapie, ist dies kein PFS2-Ereignis, der Patient wird zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert. 2. Für Patienten, die keine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben: a. Wenn ein Patient verstorben ist, handelt es sich um ein PFS2-Ereignis mit dem Todesdatum als Datum des PFS2. b. Wenn ein Patient nicht verstorben ist, handelt es sich nicht um ein PFS2-Ereignis, sondern der Teilnehmer wird zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert. • <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i>: definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der PSA-Progression gemäß den PCWG3-Kriterien. Definition der PSA-Progression: 1. Nach einem Rückgang vom Ausgangswert steigt das PSA um $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über dem Nadir, bestätigt durch einen zweiten Wert ≥ 3 Wochen später (d. h. ein bestätigter steigender Trend), oder 2. Wenn es keinen Rückgang gegenüber dem Ausgangswert gibt, steigt das PSA um $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml vom Ausgangswert nach 12 Wochen. Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse keine PSA-Progression aufweisen, werden am letzten bekannten Datum ohne Progression zensiert. Teilnehmer ohne PSA-Ausgangswert oder ohne Werte nach dem Ausgangswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i>: definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Beobachtung einer Schmerzprogression. Eine Schmerzprogression ist definiert als eine Zunahme der schlimmsten Schmerzintensität (Item 3) der BPISF um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, die bei zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen im Abstand von ≥ 3 Wochen beobachtet wurde. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Schmerzprogression aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des BPI-SF-Schmerzwertes zensiert. • <i>Objektive Ansprechrates</i>: definiert als der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn, die ein komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR) gemäß den modifizierten RECIST 1.1-Kriterien erreicht haben, ohne Anzeichen einer Knochenprogression gemäß den PCWG3-Kriterien. • <i>PSA-Ansprechrates</i>: Anteil der Patienten, die einen PSA-Rückgang von $\geq 50\%$ gemäß den Kriterien der PCWG3 erreichen. Anteil der Patienten, die einen PSA-Rückgang von $\geq 90\%$ zu einem beliebigen Zeitpunkt erreichen. Anteil der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt einen PSA-Rückgang auf einen Wert $\leq 0,2$ ng/ml erreichen. • <i>Dauer des Ansprechens</i>: definiert bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (basierend auf dem modifizierten RECIST 1.1) vom Zeitpunkt des dokumentierten Ansprechens bis zum ersten Tag des dokumentierten Fortschreitens der Erkrankung. Dieser Endpunkt berücksichtigt nur Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- zu Studienbeginn eine messbare Läsion gemäß RECIST 1.1 hatten (d. h. einen Datensatz im Target-Datensatz) und - nach Studienbeginn und vor dem von RECIST ermittelten PD ein Tumoransprechen von CR oder PR (je nachdem, was zuerst eintrat) hatten. Da sich bei RECIST-Läsionen die mit einem bestimmten Besuch verbundenen Scandaten über mehr als ein Datum erstrecken können, ist das PD-Datum das früheste Scandatum für den Besuch; alle anderen Reaktionen werden mit dem spätesten Scandatum für den Besuch verknüpft. Die Definition von PD und die Regel für die Zensierung sind dieselben wie für das rPFS durch den Prüfarzt. <i>Zeit bis Beginn der zytotoxischen Chemotherapie</i>: definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie bei Prostatakrebs. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine zytotoxische Chemotherapie begonnen haben, werden am letzten bekannten Datum zensiert. <i>PRO-CTCAE</i>: Die PRO-CTCAE-Bewertung (patient-reported outcomes common terminology criteria for adverse events) wird pilotiert, um Erfahrungen mit der Anwendung dieser Bewertung für diese Patientengruppe zu sammeln. Sie wird nur in den USA und in englischer Sprache durchgeführt. Das PRO-CTCAE-Messsystem wurde entwickelt, um symptomatische Toxizitäten durch Selbstauskunft von Krebspatienten zu bewerten. <i>PRO-CTCAE</i>-Items charakterisieren die Häufigkeit, den Schweregrad, die Störung und das Vorhandensein/Fehlen von symptomatischen unerwünschten Ereignissen. Die für diese Studie ausgewählten <i>PRO-CTCAE</i>-Items umfassen 10 symptomatische AEs: verminderter Appetit, Müdigkeit, Verstopfung, Konzentrationsprobleme, Kurzatmigkeit, Häufigkeit des Urinierens, Harninkontinenz, Erreichen und Aufrechterhalten einer Erektion, Hitzewallungen, Erbrechen. <u>Weitere Zielkriterien (Verträglichkeit):</u> <i>Unerwünschte Ereignisse</i> - Jegliche unerwünschten Ereignisse, Gesamtrate und nach SOC und PT - Schwerwiegende UE, Gesamtrate und nach SOC und PT - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Gesamtrate und nach SOC und PT - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Gesamtrate und nach SOC und PT - UE, die zum Tod führten - UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) - Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/Akute Myeloische Leukämie (AML) - Anämie, Thrombozytopenie und/oder Neutropenie $\geq$ Grad 3 - Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise; ausgenommen sind Patienten mit einmaligen Blutdruckerhöhungen) - Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ <i>Hypokaliämie</i> ○ <i>Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> ○ <i>Hepatotoxizität</i> ○ <i>Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingte Frakturen)</i> ○ <i>Rhabdomyolyse/Myopathie</i> ○ <i>Allergische Alveolitis</i> ○ <i>CYP2D- und CYP2C8-Arzneimittelinteraktionen und Nahrungsmittelwirkung</i> ○ <i>Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 692 Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Niraparib + AAP oder AAP zu erhalten, es wird geschätzt, dass etwa die Hälfte aller eingeschlossenen Patientinnen BRCA-Mutationen haben wird. Es wird angenommen, dass der primäre Endpunkt <i>rPFS</i> einer Exponentialverteilung mit einer konstanten Hazard-Rate folgt. Es wird geschätzt, dass etwa 261 <i>rPFS</i>-Ereignisse in der Gesamt-HRR-Population erforderlich sind, um eine Power von 91 % für den Nachweis eines HR von 0,64 (medianes <i>rPFS</i> von 33 Monaten für den AAP-Behandlungsarm gegenüber 51,6 Monaten für den Niraparib + AAP-Behandlungsarm) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu erreichen. Bei einer Zulassungsdauer von 33 Monaten und einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten wird die Studiendauer zum Erreichen der erforderlichen Anzahl von <i>rPFS</i>-Ereignissen voraussichtlich etwa 48 Monate betragen. In der gesamten HRR-Population wird die langfristige Nachbeobachtung des Überlebens fortgesetzt, bis etwa 389 OS-Ereignisse beobachtet wurden. Zum Zeitpunkt der <i>rPFS</i>-Analyse werden voraussichtlich 170 OS-Ereignisse erwartet, basierend auf einer angenommenen Hazard Ratio (HR) von 0,759 für das Gesamtüberleben (OS). In der Zieluntergruppe der Patientinnen mit BRCA-Mutationen werden voraussichtlich etwa 146 <i>rPFS</i>-Ereignisse beobachtet. Patientinnen mit BRCA-Mutationen werden zum Zeitpunkt der primären <i>rPFS</i>-Analyse beobachtet, was eine 95-prozentige Power zum Nachweis eines HR von 0,55 für <i>rPFS</i> (33 versus 60 Monate) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 bietet. In der Subgruppe der Patienten mit HRR-Effektor-Gen-Mutationen werden voraussichtlich ca. 185 <i>rPFS</i>-Ereignisse beobachtet, was eine Aussagekraft von 96 % zum Nachweis eines HR von 0,55 (33 vs. 60 Monate) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 ergibt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gibt keine Zwischenanalyse für den primären Endpunkt <i>rPFS</i>. Zwei Zwischenanalysen und eine abschließende Analyse für den sekundären Endpunkt OS sind geplant, basierend auf der Anzahl der OS-Ereignisse in der gesamten HRR-Population. Die erste Zwischenanalyse (IA1) wird mit der primären Analyse des <i>rPFS</i> zusammenfallen (im Folgenden als PA-IA1“ bezeichnet).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Formale Analysen für TSP werden nur bei IA1 und IA2 durchgeführt. Das gruppensequentielle Design nach der Kim-DeMets-Alpha-Ausgabefunktion mit den Parametern 2 und 2,5 wird für TSP bzw. OS verwendet. Der gesamte Fehler vom Typ 1 wird auf 0,05 kontrolliert. • Interimsanalyse 1 (IA1): bei 170 Todesfällen • Interimsanalyse 2 (IA2): bei 255 Todesfällen • Finale Analyse (FA): ~Q4 2027 Bei 389 Todesfällen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IWRS
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patientinnen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden stratifiziert und dann im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Niraparib + AAP oder AAP mittels permutierter Blockrandomisierung zu erhalten. Die Patienten werden nach HRR-Mutationsstatus (<i>BRCA2</i>-mutiert vs. <i>CDK12</i>-mutiert vs. alle anderen pathogenen Veränderungen), vorheriger Docetaxel-Therapie (ja vs. nein) und Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie AMPLITUDE ist doppelt verblindet. Alle Patienten, die Prüfarzte und das Studienteam, die mit der Durchführung der Studie stehen, bleiben für die Zuordnung auf die Interventionsarme bis zur Fertigstellung der Studie verblindet, oder der Sponsor die IDMC-Empfehlung zur Aufhebung der Verblindung akzeptiert hat und die Datenbank fertiggestellt ist. Dem Prüfer werden keine Randomisierungscodes zur Verfügung gestellt. Die Codes werden im IWRS verwaltet, das dem Prüfer die Möglichkeit bietet, die Verblindung eines einzelnen Patienten aufzuheben. In einem medizinischen Notfall kann der Prüfer die Identität der Studienmedikation durch Kontaktaufnahme mit dem IWRS feststellen. Obwohl die Verantwortung für die Aufhebung der Verblindung der Studienmedikation in Notfallsituationen allein beim Prüfer liegt, wird empfohlen, dass der Prüfer, wenn möglich, den Sponsor oder dessen Beauftragten kontaktiert, um die besondere Situation zu besprechen, bevor er die Verblindung aufhebt. Der telefonische Kontakt mit dem Sponsor oder seinem Beauftragten ist 24 Stunden am Tag, 7 Tage die Woche möglich. Falls die Verblindung unterbrochen wird, muss der Sponsor so schnell wie möglich informiert werden. Das Datum und der Grund für die Aufhebung der Verblindung müssen vom IWRS und im Quelldokument dokumentiert werden. Die vom IWRS erhaltene Dokumentation über die Aufhebung der Verblindung muss zusammen mit den Originalunterlagen des Patienten sicher aufbewahrt werden. Patienten, deren Behandlungszuweisung aufgehoben wurde, müssen die Studienmedikation absetzen, eine End-of-Treatment (EoT)-Visite durchführen und mit den Nachuntersuchungen fortfahren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem mit 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?	a) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet (Die Bewertung der Studiendaten wird durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung vorgenommen.)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• <i>Full Analysis Set (FAS)</i> Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die gemäß IWRS randomisiert wurden und entsprechend dem ihnen zugewiesenen Behandlungsarm klassifiziert werden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. • <i>Safety Analysis Set</i> Die Sicherheitsanalyse umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • <i>Pharmacokinetics Analysis Set</i> Der PK-Analysesatz ist definiert als Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und bei denen mindestens eine gültige Blutprobe für die PK-Analyse entnommen wurde. • Das statistische Testverfahren wird so modifiziert, dass die primären und sekundären Endpunkte zunächst bei Teilnehmerinnen mit BRCA-Mutationen, dann bei Teilnehmerinnen mit Veränderungen in den HRR-Effektor-Genen (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>BRIP1</i>, <i>PALB2</i>, <i>RAD51B</i> und <i>RAD54L</i>- basierend auf der Biologie der synthetischen Letalität und der molekularen Assoziation dieser Gene) und schließlich in der gesamten HRR-Population auf hierarchische Weise bewertet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Statistische Methoden</u> - Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle diskreten Variablen werden n und Prozente angegeben. - Alle Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der ITT-Population analysiert. Die Kaplan-Meier-Produktgrenzen-Methode und ein stratifiziertes Cox-Modell werden zur Schätzung der Variablen für die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses und zur Ermittlung der HR sowie der zugehörigen Konfidenzintervalle verwendet. Sofern nicht anders angegeben, werden stratifizierte Log-Rank-Tests verwendet, um den Behandlungseffekt für Time-to-Event-Variablen zu testen. - Eine multivariate Cox-Regression wird als unterstützende Analyse inkl. der Adjustierung relevanter Prognostikfaktoren für die Zielkriterien für das Gesamtüberleben (OS) und rPFS durchgeführt. - Zielkriterien mit binärem Ergebnis werden unter Verwendung deskriptiver Statistik (Anzahl und Prozent) je Behandlungsgruppe zusammengefasst. Das RR, OR und RD als Effektmaße werden berichtet, RR zusammen mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wird mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Größen mittels des exakten Tests durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> - Um die Konsistenz des Behandlungsnutzens in wichtigen Subgruppen zu bewerten, werden für die definierten Subgruppen Forest Plots erstellt. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen wird anhand der Hazard Ratio mit ihrem 95 %-KI aus einem univariaten nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell in jeder Subgruppe bewertet. Für folgende Subgruppen werden Analysen durchgeführt: - Alter - Abstammung - ECOG-PS - BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) - Gleason-Score - Region - Vorherige Behandlung mit Docetaxel - Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC - Vorliegen von viszerale Metastasen zu Baseline - Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline - Anzahl Knochenläsionen - Mutationsstatus - Krankheitsvolumen - Stadium der Metastasierung - Dauer der Behandlung mit ADT - Baseline PSA-Wert über Median

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laktatdehydrogenase über oberen Grenzwert • Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert • Es wurden Sensitivitätsanalysen als unterstützende Analyse durchgeführt für den primären und die wichtigen sekundären Endpunkte (<i>rPFS</i>, <i>OS</i> und <i>TSP</i>): • Für den primären Endpunkt <i>rPFS</i> wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test ausgewertet durch ein BICR-Komitee. • Zudem wurde der Endpunkt <i>rPFS nach BICR</i> als auch durch den Investigator mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test ausgewertet. • Um den Einfluss nachfolgender Therapien auf den Behandlungseffekt auf die Endpunkte <i>rPFS</i> nach Investigator und <i>OS</i> wird eine zeitabhängige Analyse mittels Cox-Regression durchgeführt. Das stratifizierte Cox-Modell umfasst die Behandlungsvariable und eine zeitabhängige Kovariate für die Statusänderung in Bezug auf den Erhalt einer nachfolgenden Therapie. Die stratifizierte Hazard Ratio und ihr 95%-Konfidenzintervall für die Behandlung werden angegeben. Diese Analyse kann durchgeführt werden, wenn eine signifikante Anzahl von Teilnehmenden nachfolgende Therapien erhält. • Für die Endpunkte <i>rPFS</i>, <i>TSP</i> und <i>OS</i> wurden Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Patienten ausgeschlossen werden: i) bei denen eine einzelne CHEK2-Genveränderung durch eine Flüssigbiopsie festgestellt wurde, die aber bei gepaarten Gewebetests negativ auf HRR-Genveränderungen getestet wurden, ii) bei denen eine einzelne CHEK2-Genveränderung durch eine Flüssigbiopsie festgestellt wurde, für die jedoch keine gepaarten Gewebetests vorlagen oder die negativ waren
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	692 Patienten werden nach Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 entweder Niraparib 200 mg und AA 1000 mg plus Prednison 5 mg täglich oder AA 1000 mg plus Prednison 5 mg täglich zugeteilt. Interventionsarm: Niraparib/AAP a) 348 b) 347 c) 348 Kontrollarm AAP: a) 348 b) 348 c) 348

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-121)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.09.2023 Primärer Datenschnitt (IA1): 07.01.2025 Interimsanalyse 2 (IA2): 03.10.2025 Finaler Datenschnitt (FA): ~Q4 2027 Studienende: läuft noch in der Verlängerungsphase als offene Beobachtungsphase oder als Langzeitbeobachtungsphase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	-

a: nach CONSORT 2010.

b: Die Zulassung von Niraparib/Abirateron basiert auf der randomisierten Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE.

Abkürzungen: AA: Abirateron, AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, ALP: , AML: Akute Myeloische Leukämie, AR: Androgenrezeptor, *ATM*: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), BP: Blutdruck, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, *BRCA1*: BRCA1 Cancer Gene 1, *BRCA2*: BRCA1 Cancer Gene 2, *BRIP1*: BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene, bzw.: beziehungsweise, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, *CHEK2*: Checkpoint Kinase 2 gene, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, COVID-19: Coronavirus disease, CT: Computertomografie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DA: Drug Access, d. h.: das heißt, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: electronic Case Report Form, EoT: End of Treatment, EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels, *HDAC2*: Histone Deacetylase 2 gene, etc.: et cetera, EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, *FANCA*: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version, FAS: Full Analysis Set, FDA: Food and Drug Administration, FDC: Fixed-doses Combination (Fixdosiskombination), FWB: Functioncal Well-Being (Funktionales Wohlbefinden), GnRH-Analagon: Gonadotropin-Releasing-Hormonanalagon, HIV: Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immunschwäche Virus), HR: Hazard Ratio, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, IA1: Erste Zwischenanalyse, IA2: Zweite Zwischenanalyse, IDMC: Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee), inkl.: inklusive, INV: Prüfarzt (Investigator), ITT: Intention To Treat, IWRS: Interactive Web Response System, LTE: mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), MDS: Myelodysplastisches Syndrom, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MRT: Magnetresonanztomografie, nmCRPC: non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), NYHA: New York Heart Association, OBF: O'Brien-Fleming, OR: Odds Ratio, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase, PCS: Prostate Cancer Subscale, PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte), PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events, PSA: Prostata spezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden), RD: Risikodifferenz, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben), RR: Relatives Risiko, SAP: Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan), SAS: Safety Analysis Set,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
SD: Standard Deviation (Standardabweichung), SFWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden), SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TCC: Time to Cytotoxic Chemotherapy (Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), TOI: Trial-Outcome-Index, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), UE: Unerwünschtes Ereignis, USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika), VAS: Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), vs.: versus, z. B.: zum Beispiel		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

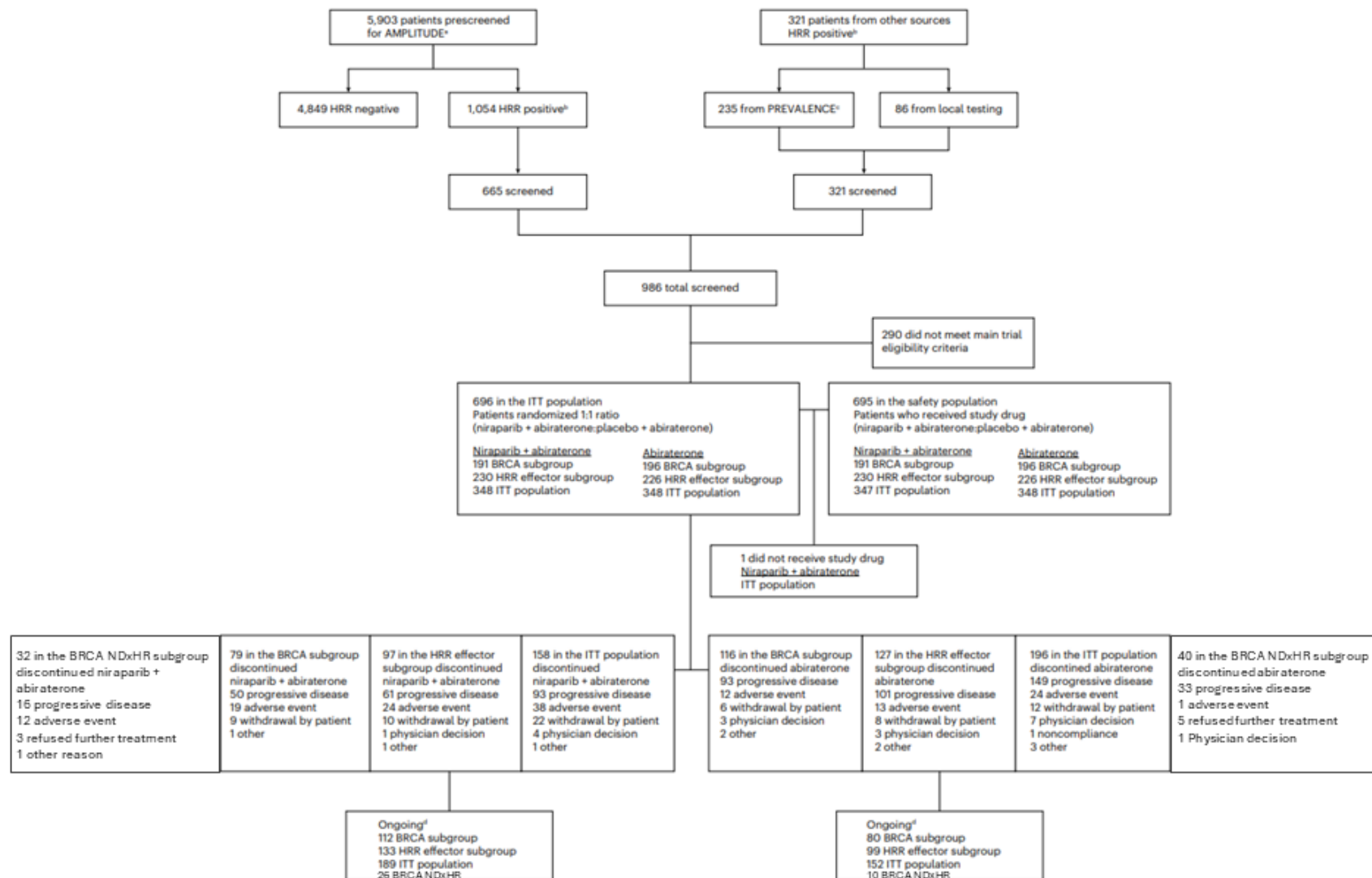


Abbildung 4-121 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie AMPLITUDE

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLITUDE

Studie: AMPLITUDE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll AMPLITUDE (51)	A
Studienbericht AMPLITUDE (52)	B
Statistischer Analyseplan AMPLITUDE (54)	C
Studienregistereinträge AMPLITUDE ClinicalTrials.gov (56) EU-CTR (57) CTIS (58)	D
Primärpublikation Attard et al. 2025 (55)	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: A, B, C

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Niraparib/AAP vs. AAP vergleicht.

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung zu den Interventionsarmen erfolgte mithilfe eines IWRS. Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im 1:1 Verhältnis. Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie AMPLITUDE sind die vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach HRR-Mutationen (*BRCA2* oder *CDK12* versus alle anderen HRR-Gene). Für die Analysepopulation wurde der Stratifizierungsfaktor Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) verwendet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B

Zentral vergebene Randomisierungscodes durch IWRS. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert.

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: A, B

Zentral vergebene Randomisierungs-codes durch ein IWRS. Dieses stellt für jeden Studienteilnehmer sicher, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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: A, B

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Niraparib/AAP vs. AAP vergleicht. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Studienarzt waren verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Niraparib/AAP vs. AAP vergleicht. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Studienarzt waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Die Studie AMPLITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Niraparib/AAP vs. AAP vergleicht.

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung zu den Interventionsarmen erfolgte mithilfe eines IWRS. Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im 1:1 Verhältnis. Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie AMPLITUDE sind die vorherige Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein), Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach HRR-Mutationen (*BRCA2* oder *CDK12* versus alle anderen HRR-Gene). Für die Analysepopulation wurde der Stratifizierungsfaktor Krankheitsvolumen (hoch vs. niedrig) verwendet.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und der Studienarzt waren verblindet.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie AMPLITUDE ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt OS erfolgt eine Analyse mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Für den Endpunkt OS erfolgt eine Analyse mittels a priori definierten, adäquaten statistischen Verfahren. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach BICR**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt *rPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der radiographisch gemessenen Krankheitsprogression anhand klar definierter Kriterien oder des Todes. Die Bestimmung der radiographischen Krankheitsprogression erfolgt durch primär durch einen Prüfarzt, jedoch wird die Auswertung ebenfalls durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee gemacht. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *rPFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Tod ist ein objektiv messbares Ereignis. Die Bestimmung der radiographischen Krankheitsprogression erfolgt durch primär durch einen Prüfarzt, jedoch wird die Auswertung ebenfalls durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee gemacht. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *rPFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt *TSP* ist ein kombinierter Endpunkt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRC1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign. Der Endpunkt *TSP* ist ein kombinierter Endpunkt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *TSP* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt TCC erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *TCC* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur PSA-Progression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Schmerz gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Analysepopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *Schmerz gemäß des BPI-SF* zu Baseline in beiden Armen 100%. Im Interventionsarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, im Kontrollarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *EQ-5D VAS* erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCAl/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Analysepopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D VAS* zu Baseline in beiden Armen 100%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *EQ-5D VAS* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* als niedrig anzusehen.

Endpunkt: FACT-P**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *FACT-P* erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Analysepopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACT-P* zu Baseline in beiden Armen 100%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 24 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt *FACT-P* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *FACT-P* als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt UE erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen, entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein **Jegliche UE**

☒ ja ☐ nein **SUE**

☒ ja ☐ nein **Schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3)**

☒ ja ☐ nein **UE, die zum Therapieabbruch führen
(mind. eine Therapiekomponente)**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch	Jegliche UE
☒ niedrig ☐ hoch	SUE
☒ niedrig ☐ hoch	Schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3)
☒ niedrig ☐ hoch	UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie AMPLITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendedesign. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der Studie AMPLITUDE verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt UE erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel, zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel, alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ ja☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*Zum Beispiel*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Auswertungsmethodik der patientenberichteten Endpunkte

Anhang 4-G stellt für die Prüfung der Notwendigkeit einer angepassten Analyse die Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt dar.

Die bestätigte Verschlechterung ist gemäß den FAQ des G-BA definiert als eine Verschlechterung, bei der der Schwellenwert ab einer Erhebung und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird (75). Die dargestellte Analyse der bestätigten Verschlechterung ist daher definiert als eine Verschlechterung, bei der der Schwellenwert bei mindestens zwei Erhebungen und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird.

Um eine potenzielle Verzerrung zugunsten von Niraparib/AAP in Bezug auf die Patienten mit nur einer Verschlechterung auszuschließen, wird in Tabelle 4-119 die bestätigte Verschlechterung dargestellt (Schwellenwert bei mindestens zwei Erhebungen und bei allen folgenden Erhebungen) und in Tabelle 4-120 zusätzlich die signifikanten Ergebnisse der Analyse dargestellt, bei denen Patienten mit nur einer Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt als Responder in die Analyse eingehen.

Tabelle 4-118 (Anhang): Anteil der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, Studie AMPLITUDE

Endpunkt	Schwellenwert 15%	Niraparib/AAP	AAP
Morbidität			
EQ-5D 5L			
EQ-5D VAS	15 Punkte	23,08%	41,67%
BPI-SF			
Stärkster Schmerz	1,5 Punkte	37,50%	62,50%
Durchschnittlicher Schmerz	1,5 Punkte	27,27%	43,75%
Schmerzbeeinträchtigung	1,5 Punkte	50,00%	37,50%
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-P			
FACT-P Gesamt	23,4 Punkte	87,50%	21,43%
FACT-G	16,2 Punkte	70,00%	35,71%
PWB	4,2 Punkte	55,56%	42,86%
SWB	4,2 Punkte	80,00%	50,00%
FWB	4,2 Punkte	76,47%	50,00%
EWB	3,6 Punkte	81,82%	37,50%
PCS	7,2 Punkte	70,00%	33,33%
Abkürzungen: AAP: Abirateron und Prednison, EQ-5D 5L: EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels, VAS: Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala), BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden); SWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden), FWB: Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden); EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden); PCS: Prostate Cancer Subscale			

In allen Skalen der patientenberichteten Endpunkte liegt der Anteil der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt >10 %. Die Darstellung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung unter der Bezeichnung bestätigte Verschlechterung, da die Nachbeobachtungszeit verkürzt ist. Die signifikanten Ergebnisse sowohl für die bestätigte Verschlechterung in Tabelle 4-119 als auch unter Einbezug der Patienten mit einer dann einmaligen Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt in Tabelle 4-120 zeigen, dass durch den Ausschluss dieser Patienten keine Verzerrung zugunsten von Niraparib/AAP vorliegt und dieses Vorgehen im Gegensatz sogar eine konservative Auswertung der Ergebnisse darstellt.

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

Tabelle 4-119 (Anhang): Signifikante Ergebnisse der *bestätigten Verschlechterung* der patientenberichteten Endpunkte, BPI-SF Stärkster Schmerz

Studie	Niraparib/AAP	AAP	Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
BPI-SF Stärkster Schmerz $\geq$ Schwellenwert 1,5						
Analysepopulation	3/58 (5,2%)	10/50 (20,0%)	0,23 [0,06; 0,89] p=0,0241	0,27 [0,08; 0,93] p=0,0383	-14,40% [-26,94%; -1,87%] p=0,0243	0,27 [0,07; 0,99] p=0,0477
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TOI: Trial-Outcome-Index, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

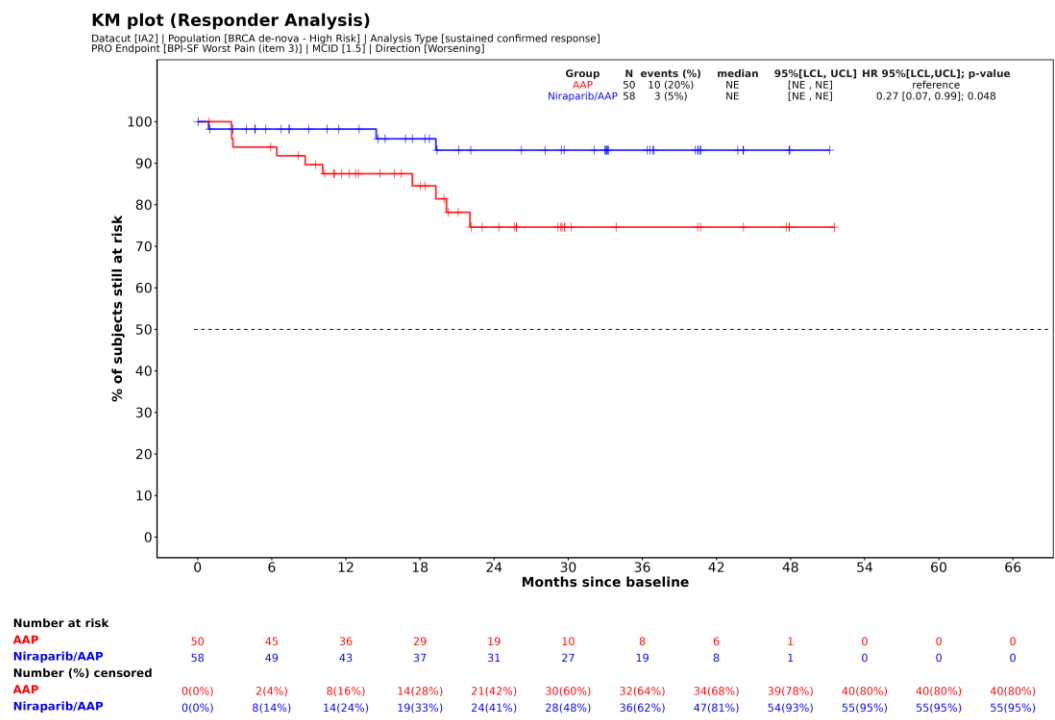


Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung)*

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

Tabelle 4-120 (Anhang): Signifikante Ergebnisse der Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, BPI-SF Stärkster Schmerz

Studie	Niraparib/AAP	AAP	Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
BPI-SF Stärkster Schmerz $\geq$ Schwellenwert 1,5						
Analysepopulation	8/58 (13,8%)	16/50 (32,0%)	0,35 [0,14; 0,90] p=0,0244	0,44 [0,21; 0,92] p=0,0299	-18,34% [-34,36%; -2,32%] p=0,0248	0,42 [0,18; 0,98] p=0,0457
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)						

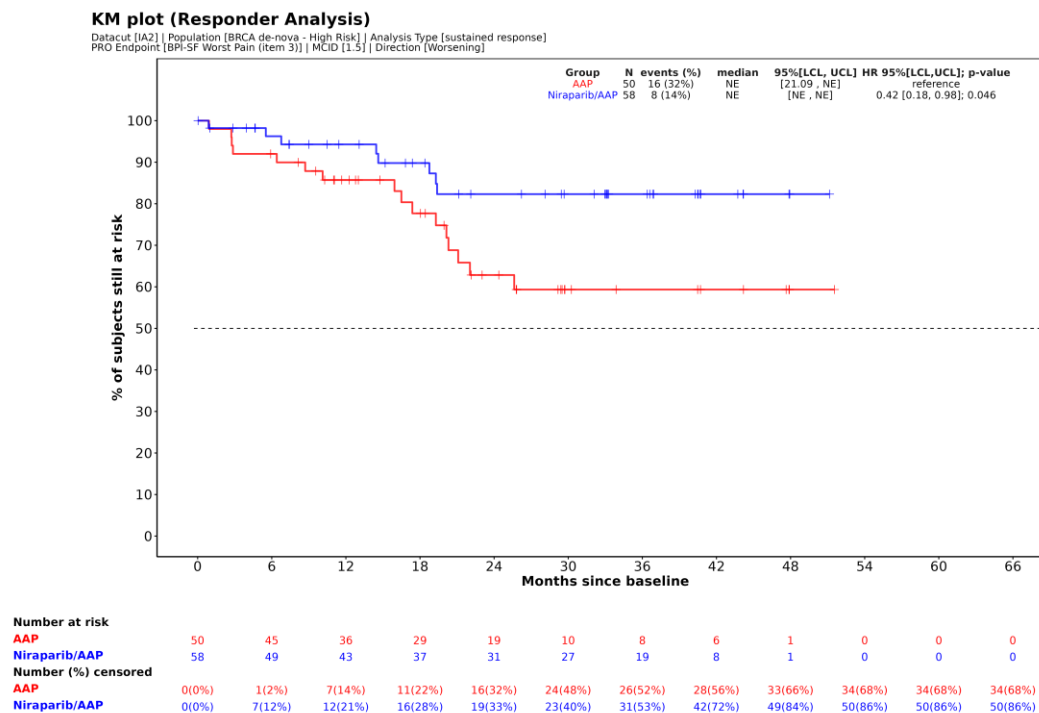


Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz (bestätigte Verschlechterung unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt)*

Anhang 4-H: Weitere Informationen und Auswertungen zum Endpunkt Symptomatische Progression

Anhang 4-H stellt weitere Informationen und Auswertungen zum Endpunkt Symptomatische Progressionen dar.

Eingegangene Ergebnisse in die Hauptanalyse

In Tabelle 4-121 sind genaue Angaben dokumentiert, welche Ereignisse in die Hauptanalyse (modifiziert um die Komponente „Morbide Ereignisse“ inkl. Chronischer Opioidgabe) des kombinierten Endpunktes eingegangen und ausgewertet wurden. Zur Bewertung ist sowohl eine genaue Auflistung dargestellt, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen, als auch die Anzahl an Patienten mit qualifizierendem Ereignis pro Einzelkomponente.

Tabelle 4-121 (Anhang): Tatsächlich eingegangene Ergebnisse in die Hauptanalyse des Endpunktes *Symptomatische Progression (Hauptanalyse)*

Gesamtendpunkt und Komponenten	Niraparib/AAP (N=58)	AAP (N=50)	Gesamt (N=108)
	Anzahl der eingegangenen Ereignisse	Anzahl der eingegangenen Ereignisse	Anzahl der eingegangenen Ereignisse
	N (%)	N (%)	N (%)
Symptomatische Progression			
Gesamt	12 (100%)	21 (100%)	33 (100%)
Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Ereignissen	4 (33%)	7 (33%)	11 (33%)
Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs	-	-	-
Krebsbedingte morbide Ereignisse	1 (8%)	5 (24%)	6 (18%)
Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen	2 (17%)	4 (19%)	6 (18%)
Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe	-	1 (5%)	1 (3%)
Chronische Opioidgabe	5 (42%)	4 (19%)	9 (27%)

Insgesamt sind 79 % der Ereignisse innerhalb der Behandlungsphase (vor EOT) und 21 % nach dem Ende der Behandlung (EOT) in die Auswertung der Hauptanalyse eingegangen. Alle Ereignisse, die nach Ende der Behandlung eingegangen sind, waren Ereignisse der Komponente „chronische Opioidgabe“. N=5 Patienten (N=4 im Kontrollarm, N=1 im Interventionsarm) wurden vor dem Ereignis der Symptomatischen Progression entblindet. Alle Patienten, die entblindet wurden, wiesen einen radiographischen (und klinischen) Progress auf, bei N=2 wurde die Entblindung aufgrund der Wahl der Folgetherapie angefragt.

Zur Beurteilung der Schweregrade ist in Tabelle 4-122 eine Übersicht der Verteilung zwischen den Armen und nach aufgetretenen Symptomen der eingegangenen Ergebnisse in die Hauptanalyse des Endpunktes *Symptomatische Progression* dargestellt.

Tabelle 4-122 (Anhang): Verteilung der Schweregrade der eingegangenen Ergebnisse in die Hauptanalyse des Endpunktes *Symptomatische Progression*

	Niraparib/ AAP	%	AAP	%	Gesamt	%
Symptomatische Progression	12	-	21	-	33	-
davon chronische Opioidgabe	5	42%	4	19%	9	27%
davon Komponenten mit Angabe des Schweregrades	7	58%	17	81%	24	73%
Schweregrad	N=7	-	N=17	-	N=24	-
Grad 1	1	100%	3	100%	4	100%
davon Schmerzen	1	100%	2	67%	3	75%
davon Frakturen	-	-	1	33%	1	25%
Grad 2	4	100%	9	100%	13	100%
davon Schmerzen	4	100%	8	89%	12	92%
davon Frakturen	-	-	1	13%	1	8%
Grad 3	2	-	4	100%	6	100%
davon Schmerzen	1	50%	1	25%	2	33%
davon Rückenmarkskompressionen	1	50%	1	25%	2	33%
davon Harnwegssymptome	-	-	2	50%	2	33%
Grad 4	-	-	1	100%	1	100%
davon Rückenmarkskompressionen	-	-	1	100%	1	100%

Symptome und Interventionen in den KomponentenTabelle 4-123 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente *Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Ereignissen*

Symptom	Niraparib/AAP	%	AAP	%
Gesamt	4	-	8	-
Rückenschmerzen	2	50%	1	13%
Knochenschmerzen	1	25%	4	50%
Beckenschmerzen	1	25%	0	0%
Sakraler Schmerz	0	0%	1	13%
Schmerzen in den Extremitäten	0	0%	1	13%
Gelenkschmerzen	0	0%	1	13%

Alle eingegangenen Symptome in die Komponente *Einsatz einer externen Strahlentherapie bei skelettalen oder beckenbezogenen Ereignissen* sind Schmerzen. Bei allen Patienten wurde nachfolgend eine externe Strahlentherapie eingesetzt.

Tabelle 4-124 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente *Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe*

Symptom	Niraparib/AAP	%	AAP	%
Gesamt	0	-	3	-
Blasenhalsobstruktion	0	0%	1	33%
Harnverhalt	0	0%	1	33%
Hämaturie	0	0%	1	33%

Für die Komponente *Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe* sind ausschließlich Ereignisse im Kontrollarm aufgetreten. Die Symptome traten alle im Harnwegsbereich auf, vor allem mit einem Symptomgrad von 3. Alle Symptome führten zur Notwendigkeit einer therapeutischen Konsequenz. Folgende Eingriffe wurde durchgeführt: Foley-Katheter, Beseitigung einer Blasentamponade und Blasenkatheterisierung.

Tabelle 4-125 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente *Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen*

Symptom	Niraparib/AAP	%	AAP	%
Gesamt	3	-	6	-
Rückenschmerzen	1	33%	0	0%
Leistenschmerzen	1	33%	0	0%
Schmerzen	0	0%	1	17%
Knochenschmerzen	0	0%	2	33%
Bauchschmerzen	0	0%	1	17%
Tumorschmerzen	0	0%	1	17%
Gelenkschmerzen	1	33%	1	17%

Alle eingegangen Symptome in die Komponente *Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen* sind Schmerzen. Bei allen Patienten wurde nachfolgend eine neue Therapie aufgrund der Symptomatik begonnen, dabei bekamen die Patienten größtenteils eine Chemotherapie oder ein NHT.

Tabelle 4-126 (Anhang): Eingegangene Symptome in die Komponente *Krebsbedingte morbide Ereignisse*

Symptom	Niraparib/AAP	%	AAP	%
Gesamt	1	-	6	-
Rückenmarkskompression	1	100%	2	33%
Frakturen	0	0%	3	50%
Harnwegsobstruktion	0	-	1	17%

Die Komponente *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* umfasst Symptome wie Rückenmarkskompressionen und Frakturen und eine Harnwegsobstruktion mit einem Symptomgrad von 3.

In der Komponente *Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs* sind in beiden Armen keine Ereignisse aufgetreten.

Anhang 4-I: Verträglichkeit – Gesamtraten BRCA-PopulationTabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse für *UE* – *Gesamtraten* aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, BRCA-Population

Studie – AMPLITUDE	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)								
Analysepopulation	191/191 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,43]	192/196 (98,0%)	0,49 [0,49; 0,72]	NA [NA; NA] 0,0484	1,02 [1,00; 1,04] 0,0455	2,03% [0,06%; 4,01%] 0,0438	1,60 [1,29; 1,97] <0,0001
SUE								
Analysepopulation	79/191 (41,4%)	42,15 [34,76; NA]	59/196 (30,1%)	NA [37,45; NA]	1,64 [1,08; 2,49] 0,0211	1,37 [1,05; 1,80] 0,0221	11,26% [1,77%; 20,75%] 0,0200	1,23 [0,87; 1,72] 0,2358
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Analysepopulation	151/191 (79,1%)	3,78 [2,79; 5,55]	115/196 (58,7%)	13,83 [9,13; 18,83]	2,66 [1,70; 4,17] <0,0001	1,35 [1,17; 1,55] <0,0001	20,37% [11,38%; 29,35%] <0,0001	1,78 [1,39; 2,27] <0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Analysepopulation	30/191 (15,7%)	NA [NA; NA]	24/196 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,75; 2,38] 0,3290	1,28 [0,78; 2,11] 0,3296	3,44% [-3,46%; 10,34%] 0,3279	1,10 [0,64; 1,88] 0,7392

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

Studie – AMPLITUDE	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit mHSPC und <i>BRCAl/2</i>-Mutationen b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (jeweils inkl. 95% KI und p Wert) mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Abkürzungen: AAP: Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCAl/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen J&J 2026 (3)								

Zum IA2 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 191 Ereignisse (100,0 %) und im Kontrollarm 192 Ereignisse (98,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 (Monate) im Behandlungsarm und 0,49 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,60 [1,29; 1,97]; $p<0,0001$).

Zum IA2 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *SUE* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (41,4 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (30,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 42,15 (Monate) im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,87; 1,72]; $p=0,2358$).

Zum IA2 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 151 Ereignisse (79,1 %) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (58,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 (Monate) im Behandlungsarm und 13,83 (Monate) im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,78 [1,39; 2,27]; $p<0,0001$).

Zum IA2 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (15,7 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (12,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,64; 1,88]; $p=0,7392$).

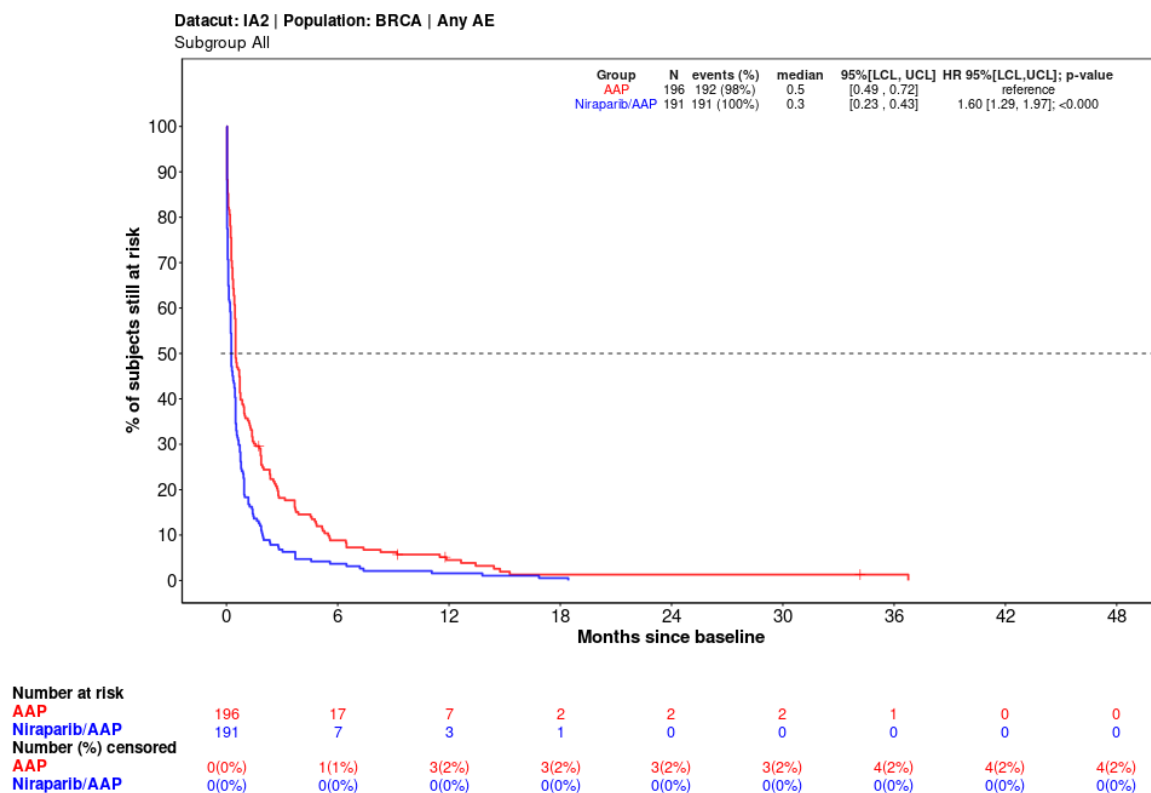


Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate Jegliche UE* aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population

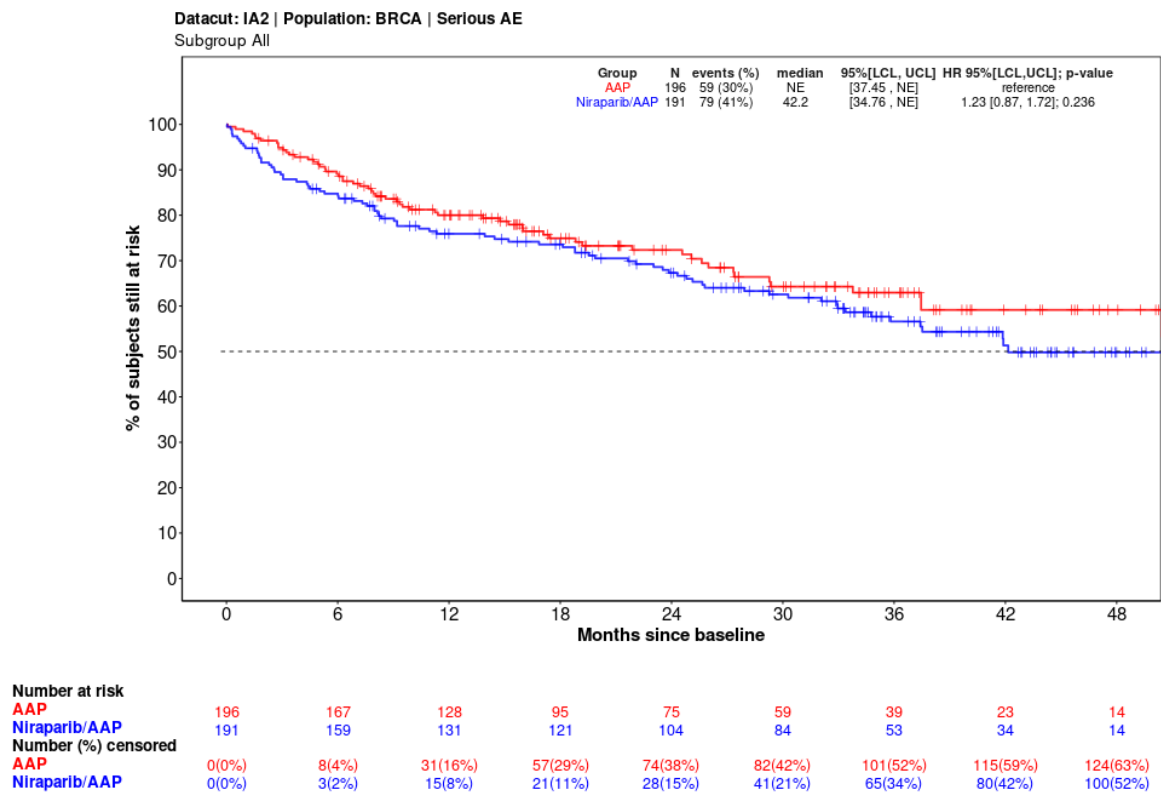


Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population

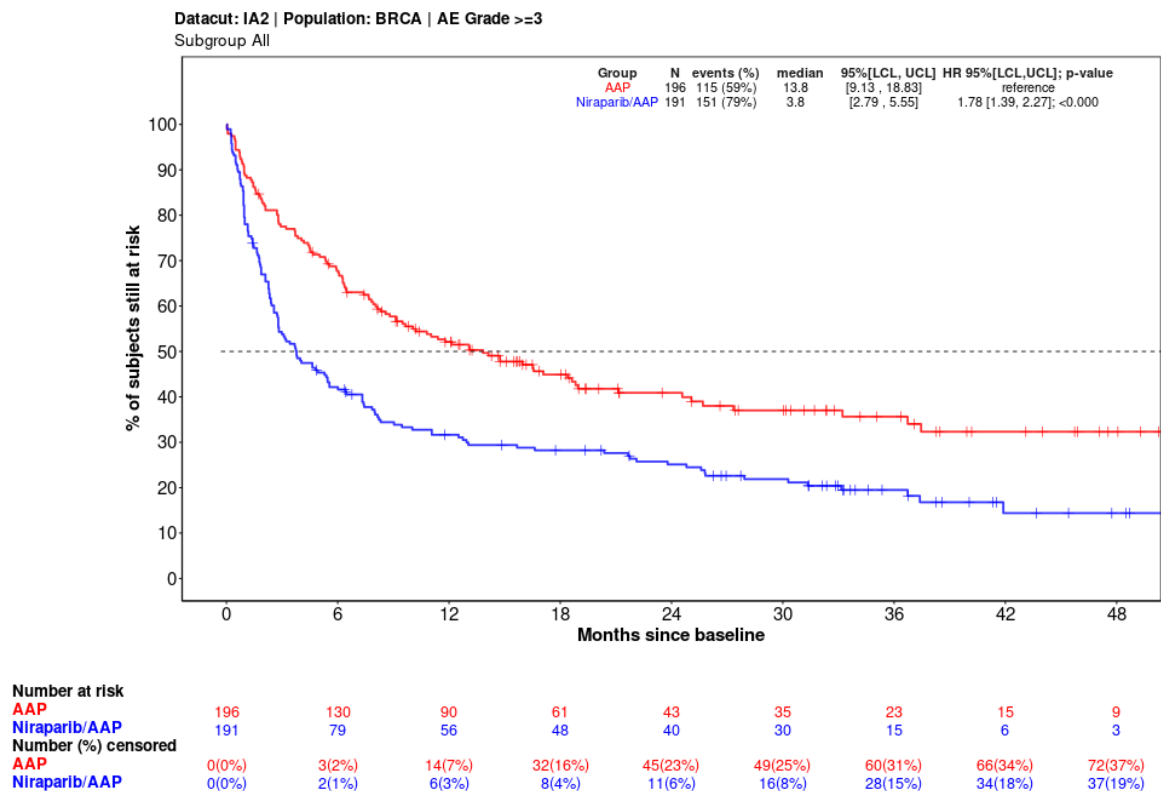


Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population

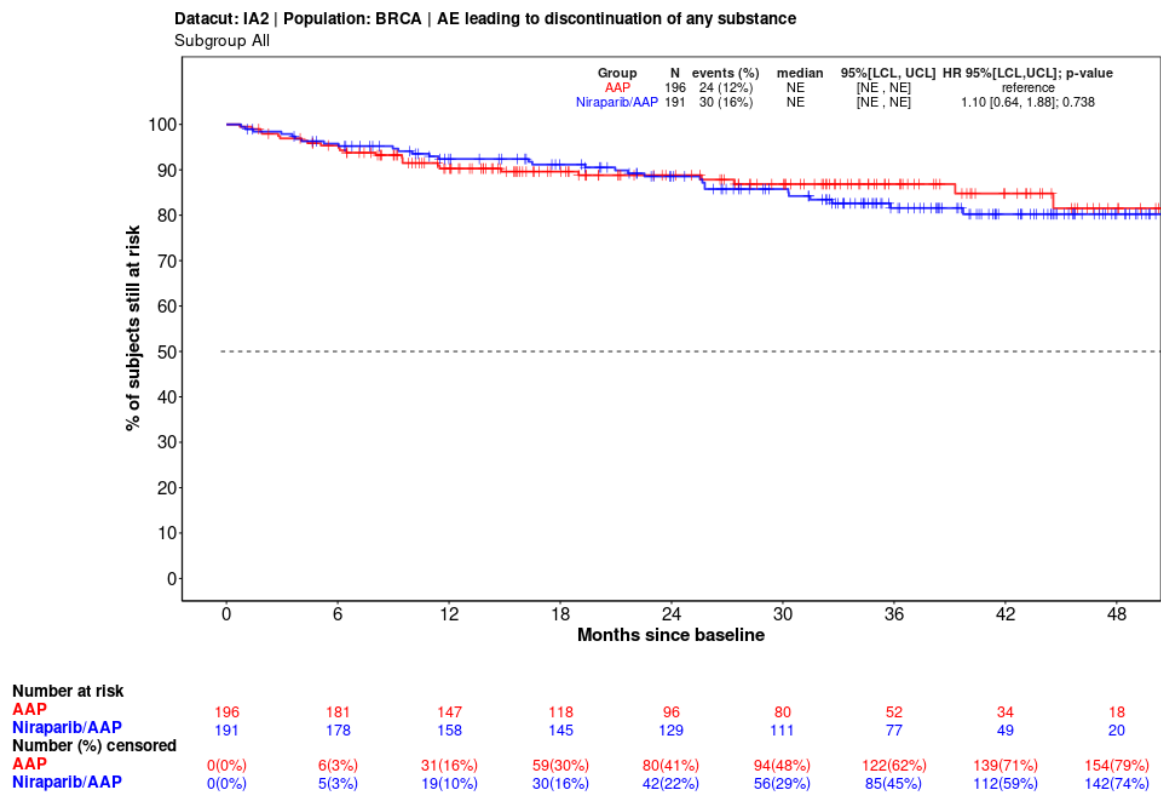


Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie AMPLITUDE, BRCA-Population

Anhang 4-J: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)

In diesem Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (binäre Endpunkte). Für alle relevanten Endpunkte der Studie AMPLITUDE werden die Subgruppen präsentiert. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten System Organ Klassen (SOC) und Bevorzugten Begriffen (PT) dargestellt. Subgruppenergebnisse zu den Subgruppen Alter, Krankheitsschwere bzw. Zentrums- und Ländereffekten werden auch bei <10 Patienten umfassenden Subgruppen in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Das betrifft die Subgruppen Gleason-Score bei Erstdiagnose (≤ 7 vs. > 7), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsvolumen zu Studienbeginn (hoch vs. niedrig).

Angaben zu der Analysepopulation, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in den jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie AMPLITUDE für den zweiten Datenschnitt präsentiert. Zusätzlich werden die Ergebnisse für den primären Studienendpunkt rPFS für den 1. Datenschnitt präsentiert, da es sich hierbei um die finale Analyse für diesen Endpunkt handelt.

Alle in Anhang 4-J dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (3).

Inhaltsverzeichnis (Anhang 4-J)

Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	527
Morbidität – Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)	
– RCT	533
Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression – RCT	545
Morbidität – Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse – RCT	563
Morbidität – Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen	
oder beckenbezogenen Symptomen – RCT.....	567
Morbidität – Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen	
Eingriffs – RCT	572
Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie	
aufgrund von Krebsymptomen – RCT	572
Morbidität – Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe – RCT	577
Morbidität – Zeit bis zur chronischen Opioidgabe – RCT	581
Morbidität – TCC – RCT	586
Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF – RCT	592
BPI-SF (Stärkster Schmerz)	592
BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung)	598
Morbidität – EQ-5D VAS – RCT	604
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P – RCT	610
FACT-P (Gesamtscore)	610
Gesamtscore FACT-G	616
PWB (FACT-P)	622
SWB (FACT-P)	628
FWB (FACT-P)	634
EWB (FACT-P)	640
PCS (FACT-P)	646
Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	652
Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC	
und den jeweiligen PT – RCT	674

Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben						
Gesamtpopulation	23/58 (39,7%)	NA [32,13; NA]	28/50 (56,0%)	36,04 [27,89; NA]	0,77 [0,44; 1,33] 0,3457	0,3443
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8803						
<65 Jahre	8/20 (40,0%)	NA [25,82; NA]	13/24 (54,2%)	36,17 [27,24; NA]	0,80 [0,33; 1,94] 0,6278	0,6266
≥65 bis <75 Jahre	7/21 (33,3%)	NA [30,00; NA]	11/20 (55,0%)	36,04 [24,05; NA]	0,57 [0,22; 1,47] 0,2441	0,2380
≥75 Jahre	8/17 (47,1%)	36,44 [17,28; NA]	4/6 (66,7%)	26,74 [19,91; NA]	0,71 [0,21; 2,38] 0,5828	0,5811
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,6737						
ja	17/39 (43,6%)	NA [26,15; NA]	18/30 (60,0%)	33,28 [27,24; NA]	0,76 [0,39; 1,47] 0,4157	0,4140
nein	6/19 (31,6%)	NA [25,82; NA]	10/20 (50,0%)	41,27 [24,05; NA]	0,59 [0,22; 1,64] 0,3145	0,3091

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,1347						
0	8/28 (28,6%)	NA [32,10; NA]	15/22 (68,2%)	35,55 [25,76; 41,27]	0,37 [0,16; 0,87] 0,0230	0,0179
1 bis 3	8/16 (50,0%)	36,44 [25,46; NA]	8/18 (44,4%)	NA [26,32; NA]	1,38 [0,52; 3,67] 0,5233	0,5205
>3	7/14 (50,0%)	32,13 [11,34; NA]	5/10 (50,0%)	31,77 [7,03; NA]	0,92 [0,29; 2,89] 0,8801	0,8801
Gesamtüberleben; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,7417						
0	16/41 (39,0%)	NA [32,10; NA]	16/32 (50,0%)	36,17 [27,89; NA]	0,79 [0,39; 1,58] 0,5003	0,4990
≥1	7/17 (41,2%)	NA [19,78; NA]	12/18 (66,7%)	29,57 [22,14; NA]	0,64 [0,25; 1,62] 0,3469	0,3429
Gesamtüberleben; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,084						
ja	7/10 (70,0%)	25,82 [5,32; NA]	5/8 (62,5%)	41,27 [11,57; NA]	1,83 [0,56; 5,97] 0,3135	0,3071
nein	16/48 (33,3%)	NA [36,44; NA]	23/42 (54,8%)	35,55 [27,89; NA]	0,56 [0,30; 1,07] 0,0782	0,0742

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9719						
ja	16/38 (42,1%)	NA [30,00; NA]	18/31 (58,1%)	36,17 [26,19; NA]	0,71 [0,36; 1,40] 0,3248	0,3222
nein	7/20 (35,0%)	NA [19,78; NA]	10/19 (52,6%)	36,04 [26,32; NA]	0,72 [0,27; 1,89] 0,5003	0,4984
Gesamtüberleben; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,4883						
ja	5/20 (25,0%)	NA [36,44; NA]	8/17 (47,1%)	42,61 [27,24; NA]	0,51 [0,17; 1,55] 0,2350	0,2262
nein	18/38 (47,4%)	NA [25,82; NA]	20/33 (60,6%)	31,77 [26,19; NA]	0,82 [0,44; 1,56] 0,5538	0,5531
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,3504						
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	7/16 (43,8%)	NA [28,29; NA]	0,42 [0,11; 1,62] 0,2063	0,1923
>10	20/41 (48,8%)	36,44 [25,82; NA]	21/34 (61,8%)	31,77 [26,19; 42,61]	0,80 [0,43; 1,47] 0,4697	0,4685

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,2445						
ja	5/12 (41,7%)	NA [17,48; NA]	3/4 (75,0%)	16,02 [7,59; NA]	0,35 [0,08; 1,48] 0,1543	0,1367
nein	18/46 (39,1%)	NA [32,10; NA]	25/46 (54,3%)	36,04 [28,29; NA]	0,74 [0,41; 1,36] 0,3386	0,3367
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9117						
Asiatisch	9/25 (36,0%)	NA [32,10; NA]	11/22 (50,0%)	33,28 [26,19; NA]	0,69 [0,28; 1,67] 0,4100	0,4074
Kaukasisch	11/29 (37,9%)	NA [25,82; NA]	17/28 (60,7%)	36,04 [27,24; NA]	0,66 [0,31; 1,40] 0,2770	0,2726
Gesamtüberleben; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,3418						
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [25,82; NA]	5/7 (71,4%)	31,77 [7,59; 42,61]	0,18 [0,02; 1,51] 0,1128	0,0735
Europa	11/24 (45,8%)	36,44 [25,46; NA]	12/19 (63,2%)	36,04 [25,76; NA]	0,80 [0,35; 1,83] 0,6032	0,6025
Asien	9/25 (36,0%)	NA [32,10; NA]	10/21 (47,6%)	NA [26,19; NA]	0,74 [0,30; 1,82] 0,5067	0,5051

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	26,15 [23,82; NA]	1/3 (33,3%)	NA [27,89; NA]	3,41 [0,29; 39,80] 0,3276	0,3018
Gesamtüberleben; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0487						
ja	8/14 (57,1%)	29,14 [11,14; NA]	4/11 (36,4%)	NA [9,33; NA]	1,87 [0,56; 6,22] 0,3104	0,3027
nein	15/44 (34,1%)	NA [36,44; NA]	24/39 (61,5%)	33,28 [27,24; 42,61]	0,51 [0,27; 0,98] 0,0422	0,0386
Gesamtüberleben; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,984						
hoch	23/54 (42,6%)	NA [30,00; NA]	27/48 (56,3%)	36,04 [27,89; NA]	0,78 [0,45; 1,37] 0,3929	0,3915
niedrig	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50,0%)	NA [22,93; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9990	0,1573

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

Subgruppe	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1) aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Erster Datenschnitt (IA1)

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1)						
Gesamtpopulation	18/58 (31,0%)	NA [29,47; NA]	29/50 (58,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,46 [0,25; 0,82] 0,0093	0,0077
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8157						
<65 Jahre	7/20 (35,0%)	NA [14,98; NA]	13/24 (54,2%)	18,37 [10,88; NA]	0,49 [0,19; 1,22] 0,1257	0,1179
≥65 bis <75 Jahre	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	11/20 (55,0%)	22,11 [14,75; NA]	0,29 [0,09; 0,92] 0,0359	0,0261
≥75 Jahre	7/17 (41,2%)	NA [9,00; NA]	5/6 (83,3%)	25,76 [4,40; 27,73]	0,47 [0,15; 1,48] 0,1975	0,1871
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,5059						
ja	14/39 (35,9%)	NA [16,53; NA]	19/30 (63,3%)	18,60 [12,26; 25,99]	0,47 [0,23; 0,94] 0,0331	0,0293
nein	4/19 (21,1%)	NA [25,82; NA]	10/20 (50,0%)	22,11 [14,55; NA]	0,30 [0,09; 0,95] 0,0411	0,0304
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7924						

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
0	6/28 (21,4%)	NA [25,82; NA]	12/22 (54,5%)	25,76 [14,75; NA]	0,31 [0,12; 0,84] 0,0209	0,0147
1 bis 3	6/16 (37,5%)	NA [14,52; NA]	11/18 (61,1%)	18,46 [12,26; 25,56]	0,47 [0,17; 1,30] 0,1459	0,1373
>3	6/14 (42,9%)	NA [7,39; NA]	6/10 (60,0%)	11,50 [5,52; NA]	0,51 [0,16; 1,60] 0,2492	0,2408
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3795						
0	10/41 (24,4%)	NA [NA; NA]	17/32 (53,1%)	20,27 [14,75; NA]	0,36 [0,17; 0,79] 0,0112	0,0082
≥1	8/17 (47,1%)	29,47 [11,60; NA]	12/18 (66,7%)	18,27 [10,42; 27,73]	0,61 [0,25; 1,50] 0,2830	0,2784
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,8543						
ja	3/10 (30,0%)	NA [1,64; NA]	7/8 (87,5%)	16,20 [3,61; 25,79]	0,40 [0,10; 1,57] 0,1916	0,1771
nein	15/48 (31,3%)	NA [29,47; NA]	22/42 (52,4%)	22,11 [14,75; NA]	0,44 [0,23; 0,86] 0,0160	0,0133

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4026						
ja	11/38 (28,9%)	NA [23,69; NA]	21/31 (67,7%)	20,27 [14,65; 25,79]	0,36 [0,17; 0,74] 0,0057	0,0039
nein	7/20 (35,0%)	NA [19,68; NA]	8/19 (42,1%)	18,46 [12,26; NA]	0,67 [0,24; 1,87] 0,4464	0,4423
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,2073						
ja	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	7/17 (41,2%)	25,76 [14,55; NA]	0,16 [0,03; 0,79] 0,0246	0,0106
nein	16/38 (42,1%)	NA [14,98; NA]	22/33 (66,7%)	18,37 [12,12; 25,99]	0,54 [0,28; 1,04] 0,0644	0,0603
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,8362						
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	6/16 (37,5%)	NA [11,20; NA]	0,37 [0,09; 1,50] 0,1657	0,1493
>10	15/41 (36,6%)	NA [23,69; NA]	23/34 (67,6%)	18,46 [14,55; 25,76]	0,41 [0,21; 0,79] 0,0080	0,0063

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,846						
ja	6/12 (50,0%)	29,47 [7,39; NA]	2/4 (50,0%)	14,75 [5,52; NA]	0,55 [0,11; 2,85] 0,4744	0,4679
nein	12/46 (26,1%)	NA [NA; NA]	27/46 (58,7%)	20,27 [14,75; 25,99]	0,36 [0,18; 0,71] 0,0033	0,0022
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,6002						
Asiatisch	8/25 (32,0%)	NA [23,69; NA]	11/22 (50,0%)	25,56 [11,20; NA]	0,55 [0,22; 1,37] 0,2003	0,1931
Kaukasisch	8/29 (27,6%)	NA [19,68; NA]	18/28 (64,3%)	18,60 [12,26; 25,79]	0,33 [0,14; 0,76] 0,0096	0,0065
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,6318						
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [14,98; NA]	5/7 (71,4%)	10,91 [9,56; 25,79]	0,08 [0,01; 0,73] 0,0248	0,0052
Europa	8/24 (33,3%)	NA [14,82; NA]	12/19 (63,2%)	20,27 [14,55; 27,73]	0,52 [0,21; 1,27] 0,1509	0,1429
Asien	8/25 (32,0%)	NA [23,69; NA]	10/21 (47,6%)	25,56 [14,65; NA]	0,58 [0,23; 1,49] 0,2604	0,2541

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/3 (66,7%)	25,99 [12,26; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9986	0,2253
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0145						
ja	8/14 (57,1%)	23,69 [7,39; NA]	5/11 (45,5%)	25,99 [7,85; NA]	1,42 [0,46; 4,36] 0,5428	0,5409
nein	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	24/39 (61,5%)	18,60 [12,26; 25,76]	0,26 [0,12; 0,55] p<0,001	p<0,001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9894						
hoch	18/54 (33,3%)	NA [25,82; NA]	28/48 (58,3%)	20,27 [14,75; 25,99]	0,48 [0,26; 0,87] 0,0154	0,0133
niedrig	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50,0%)	14,75 [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 1,0000	0,0455

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2) aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zweiter Datenschnitt (IA2)

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2)						
Gesamtpopulation	19/58 (32,8%)	NA [36,44; NA]	33/50 (66,0%)	20,27 [14,75; 25,79]	0,41 [0,23; 0,72] 0,0021	0,0015
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,6124						
<65 Jahre	7/20 (35,0%)	NA [14,98; NA]	14/24 (58,3%)	18,37 [10,88; NA]	0,43 [0,17; 1,09] 0,0744	0,0667
≥65 bis <75 Jahre	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	14/20 (70,0%)	22,11 [14,75; 36,04]	0,23 [0,07; 0,70] 0,0096	0,0048
≥75 Jahre	8/17 (47,1%)	36,44 [9,00; NA]	5/6 (83,3%)	25,76 [4,40; 27,73]	0,41 [0,13; 1,31] 0,1341	0,1221
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3917						
ja	15/39 (38,5%)	NA [16,53; NA]	21/30 (70,0%)	18,60 [12,26; 25,99]	0,42 [0,21; 0,82] 0,0111	0,0089
nein	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	12/20 (60,0%)	23,85 [14,55; NA]	0,26 [0,08; 0,80] 0,0195	0,0121

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,3902						
0	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	16/22 (72,7%)	25,76 [14,75; 36,04]	0,23 [0,09; 0,59] 0,0021	p<0,001
1 bis 3	7/16 (43,8%)	36,44 [14,52; NA]	11/18 (61,1%)	18,46 [12,26; 25,56]	0,53 [0,20; 1,38] 0,1910	0,1841
>3	6/14 (42,9%)	NA [7,39; NA]	6/10 (60,0%)	11,50 [5,52; NA]	0,52 [0,17; 1,63] 0,2624	0,2543
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,409						
0	11/41 (26,8%)	NA [36,44; NA]	20/32 (62,5%)	20,27 [14,75; 29,01]	0,33 [0,16; 0,70] 0,0038	0,0024
≥1	8/17 (47,1%)	29,47 [11,60; NA]	13/18 (72,2%)	18,27 [10,42; 27,73]	0,53 [0,22; 1,30] 0,1673	0,1609
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9686						
ja	3/10 (30,0%)	NA [1,64; NA]	7/8 (87,5%)	16,20 [3,61; 25,79]	0,40 [0,10; 1,57] 0,1916	0,1771
nein	16/48 (33,3%)	NA [36,44; NA]	26/42 (61,9%)	22,11 [14,75; 29,01]	0,39 [0,21; 0,72] 0,0031	0,0021

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,5079						
ja	12/38 (31,6%)	NA [36,44; NA]	23/31 (74,2%)	20,27 [14,65; 25,76]	0,34 [0,17; 0,69] 0,0028	0,0018
nein	7/20 (35,0%)	NA [19,68; NA]	10/19 (52,6%)	18,46 [12,26; NA]	0,51 [0,19; 1,35] 0,1753	0,1667
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,2368						
ja	3/20 (15,0%)	NA [36,44; NA]	9/17 (52,9%)	25,79 [14,55; NA]	0,20 [0,05; 0,74] 0,0158	0,0077
nein	16/38 (42,1%)	NA [14,98; NA]	24/33 (72,7%)	18,37 [12,12; 25,59]	0,49 [0,26; 0,92] 0,0273	0,0242
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,4321						
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	9/16 (56,3%)	30,82 [11,20; NA]	0,26 [0,07; 0,98] 0,0461	0,0323
>10	16/41 (39,0%)	NA [23,69; NA]	24/34 (70,6%)	18,46 [14,55; 25,76]	0,41 [0,21; 0,78] 0,0067	0,0052

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,8001						
ja	6/12 (50,0%)	29,47 [7,39; NA]	2/4 (50,0%)	14,75 [5,52; NA]	0,55 [0,11; 2,85] 0,4744	0,4679
nein	13/46 (28,3%)	NA [36,44; NA]	31/46 (67,4%)	20,27 [14,75; 25,99]	0,33 [0,17; 0,63] p<0,001	p<0,001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,5329						
Asiatisch	8/25 (32,0%)	NA [23,69; NA]	12/22 (54,5%)	25,56 [11,20; NA]	0,49 [0,20; 1,21] 0,1213	0,1134
Kaukasisch	9/29 (31,0%)	NA [19,68; NA]	21/28 (75,0%)	18,60 [12,26; 25,79]	0,28 [0,13; 0,63] 0,0019	0,0010
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,6173						
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [14,98; NA]	5/7 (71,4%)	10,91 [9,56; 25,79]	0,08 [0,01; 0,73] 0,0248	0,0052
Europa	9/24 (37,5%)	NA [14,82; NA]	15/19 (78,9%)	20,27 [14,55; 25,76]	0,41 [0,18; 0,96] 0,0407	0,0347
Asien	8/25 (32,0%)	NA [23,69; NA]	11/21 (52,4%)	25,56 [14,65; NA]	0,52 [0,21; 1,30] 0,1597	0,1519

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/3 (66,7%)	25,99 [12,26; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9986	0,2253
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0112						
ja	8/14 (57,1%)	23,69 [7,39; NA]	6/11 (54,5%)	25,79 [7,85; NA]	1,21 [0,42; 3,50] 0,7277	0,7273
nein	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	27/39 (69,2%)	18,60 [12,26; 25,79]	0,24 [0,12; 0,49] p<0,001	p<0,001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA2); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,989						
hoch	19/54 (35,2%)	NA [29,47; NA]	32/48 (66,7%)	20,27 [14,75; 25,99]	0,43 [0,24; 0,76] 0,0038	0,0029
niedrig	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50,0%)	14,75 [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 1,0000	0,0455

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyse) aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse)						
Gesamtpopulation	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	41,92 [25,69; NA]	0,45 [0,22; 0,95] 0,0354	0,0310
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,6977						
<65 Jahre	6/20 (30,0%)	NA [28,12; NA]	11/24 (45,8%)	39,72 [17,02; NA]	0,65 [0,24; 1,77] 0,4034	0,3999
≥65 bis <75 Jahre	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	8/20 (40,0%)	41,92 [17,22; NA]	0,32 [0,09; 1,23] 0,0981	0,0810
≥75 Jahre	3/17 (17,6%)	NA [32,72; NA]	2/6 (33,3%)	NA [19,91; NA]	0,42 [0,07; 2,61] 0,3504	0,3362
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4219						
ja	10/39 (25,6%)	NA [32,72; NA]	14/30 (46,7%)	NA [18,00; NA]	0,55 [0,24; 1,23] 0,1431	0,1371
nein	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	41,92 [29,63; NA]	0,25 [0,05; 1,21] 0,0856	0,0628
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0356						

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
0	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	39,72 [14,75; NA]	0,06 [0,01; 0,45] 0,0065	p<0,001
1 bis 3	5/16 (31,3%)	NA [22,67; NA]	6/18 (33,3%)	NA [20,40; NA]	1,01 [0,31; 3,32] 0,9852	0,9852
>3	6/14 (42,9%)	32,10 [4,37; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,03; NA]	1,05 [0,30; 3,72] 0,9424	0,9422
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6652						
0	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4%)	NA [29,63; NA]	0,55 [0,22; 1,38] 0,2035	0,1970
≥1	4/17 (23,5%)	NA [28,12; NA]	10/18 (55,6%)	23,05 [14,75; NA]	0,41 [0,13; 1,30] 0,1296	0,1173
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,1658						
ja	3/10 (30,0%)	28,12 [0,85; NA]	3/8 (37,5%)	NA [10,61; NA]	1,46 [0,28; 7,57] 0,6527	0,6510
nein	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	18/42 (42,9%)	41,92 [22,34; NA]	0,37 [0,17; 0,83] 0,0162	0,0124

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,2219						
ja	10/38 (26,3%)	NA [32,72; NA]	13/31 (41,9%)	41,92 [20,40; NA]	0,63 [0,28; 1,45] 0,2812	0,2772
nein	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	NA [17,02; NA]	0,23 [0,05; 1,10] 0,0650	0,0435
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,1911						
ja	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/17 (52,9%)	41,92 [14,75; NA]	0,23 [0,06; 0,84] 0,0265	0,0151
nein	9/38 (23,7%)	NA [32,72; NA]	12/33 (36,4%)	NA [22,34; NA]	0,68 [0,29; 1,62] 0,3829	0,3799
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,5332						
≤10	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	6/16 (37,5%)	41,92 [29,63; NA]	0,29 [0,06; 1,43] 0,1268	0,1039
>10	10/41 (24,4%)	NA [32,82; NA]	15/34 (44,1%)	NA [18,00; NA]	0,52 [0,24; 1,17] 0,1140	0,1079

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,008						
ja	2/12 (16,7%)	NA [23,75; NA]	4/4 (100,0%)	7,51 [0,03; 20,40]	0,05 [0,01; 0,44] 0,0072	p<0,001
nein	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	17/46 (37,0%)	NA [29,63; NA]	0,59 [0,27; 1,29] 0,1863	0,1813
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,2021						
Asiatisch	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/22 (45,5%)	29,63 [20,40; NA]	0,21 [0,06; 0,76] 0,0180	0,0093
Kaukasisch	7/29 (24,1%)	NA [32,82; NA]	11/28 (39,3%)	41,92 [18,00; NA]	0,65 [0,25; 1,68] 0,3770	0,3734
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,4138						
Nordamerika	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,26; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9972	0,0811
Europa	8/24 (33,3%)	NA [22,67; NA]	8/19 (42,1%)	41,92 [14,75; NA]	0,92 [0,34; 2,45] 0,8610	0,8611
Asien	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/21 (42,9%)	NA [22,34; NA]	0,23 [0,06; 0,84] 0,0266	0,0157

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [20,50; NA]	1/3 (33,3%)	NA [17,02; NA]	1,22 [0,08; 19,86] 0,8866	0,8864
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,3217						
ja	3/14 (21,4%)	NA [28,12; NA]	3/11 (27,3%)	NA [7,82; NA]	0,90 [0,18; 4,48] 0,8981	0,8982
nein	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	18/39 (46,2%)	41,92 [20,40; NA]	0,39 [0,17; 0,86] 0,0203	0,0160
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,7847						
hoch	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	20/48 (41,7%)	41,92 [25,69; NA]	0,48 [0,23; 1,01] 0,0519	0,0469
niedrig	1/4 (25,0%)	NA [32,10; NA]	1/2 (50,0%)	NA [14,75; NA]	0,35 [0,02; 5,89] 0,4689	0,4504
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Hauptanalyseanalyse); Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9999						
≤7	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
>7	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	21/48 (43,8%)	41,92 [22,93; NA]	0,47 [0,23; 0,96] 0,0376	0,0332

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Endpunkt) aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung)						
Gesamtpopulation	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [29,63; NA]	0,31 [0,13; 0,75] 0,0095	0,0062
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,507						
<65 Jahre	5/20 (25,0%)	NA [28,12; NA]	10/24 (41,7%)	NA [17,02; NA]	0,59 [0,20; 1,74] 0,3404	0,3349
≥65 bis <75 Jahre	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	NA [18,00; NA]	0,27 [0,06; 1,29] 0,0994	0,0769
≥75 Jahre	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [19,91; NA]	0,15 [0,01; 1,67] 0,1225	0,0751
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,639						
ja	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	14/30 (46,7%)	NA [18,00; NA]	0,36 [0,15; 0,90] 0,0281	0,0219
nein	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [39,72; NA]	0,20 [0,02; 1,75] 0,1472	0,1084

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,9771						
0	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/22 (40,9%)	41,92 [18,00; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9952	p<0,001
1 bis 3	3/16 (18,8%)	NA [21,45; NA]	6/18 (33,3%)	NA [20,40; NA]	0,59 [0,15; 2,38] 0,4613	0,4562
>3	5/14 (35,7%)	NA [22,41; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,60; NA]	0,83 [0,22; 3,11] 0,7872	0,7869
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6124						
0	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1%)	NA [39,72; NA]	0,44 [0,15; 1,31] 0,1406	0,1296
≥1	3/17 (17,6%)	NA [28,12; NA]	10/18 (55,6%)	23,05 [14,75; NA]	0,28 [0,08; 1,03] 0,0559	0,0416
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,0758						
ja	3/10 (30,0%)	28,12 [0,85; NA]	3/8 (37,5%)	NA [10,61; NA]	1,46 [0,28; 7,57] 0,6527	0,6510
nein	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	16/42 (38,1%)	NA [25,69; NA]	0,24 [0,09; 0,65] 0,0051	0,0023

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9065						
ja	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	13/31 (41,9%)	41,92 [20,40; NA]	0,35 [0,13; 0,92] 0,0330	0,0257
nein	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/19 (31,6%)	NA [22,93; NA]	0,32 [0,07; 1,61] 0,1675	0,1459
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,3275						
ja	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/17 (47,1%)	41,92 [20,40; NA]	0,18 [0,04; 0,86] 0,0318	0,0159
nein	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	11/33 (33,3%)	NA [39,72; NA]	0,48 [0,18; 1,30] 0,1477	0,1387
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9173						
≤10	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	5/16 (31,3%)	NA [29,63; NA]	0,37 [0,07; 1,90] 0,2309	0,2120
>10	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	14/34 (41,2%)	NA [19,91; NA]	0,34 [0,13; 0,89] 0,0284	0,0216

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,014						
ja	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/4 (100,0%)	9,07 [0,82; 20,40]	0,05 [0,01; 0,49] 0,0094	p<0,001
nein	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	15/46 (32,6%)	NA [39,72; NA]	0,47 [0,19; 1,15] 0,0995	0,0916
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,4215						
Asiatisch	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	9/22 (40,9%)	NA [20,40; NA]	0,16 [0,03; 0,73] 0,0186	0,0072
Kaukasisch	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	10/28 (35,7%)	NA [39,72; NA]	0,39 [0,12; 1,24] 0,1096	0,0969
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,5562						
Nordamerika	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,82; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9972	0,0811
Europa	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	41,92 [18,00; NA]	0,61 [0,19; 1,92] 0,3972	0,3920
Asien	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	NA [22,93; NA]	0,17 [0,04; 0,82] 0,0267	0,0124

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [20,50; NA]	1/3 (33,3%)	NA [17,02; NA]	1,22 [0,08; 19,86] 0,8866	0,8864
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0741						
ja	3/14 (21,4%)	NA [21,45; NA]	2/11 (18,2%)	NA [7,82; NA]	1,38 [0,23; 8,33] 0,7250	0,7239
nein	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	17/39 (43,6%)	41,92 [22,93; NA]	0,23 [0,08; 0,61] 0,0035	0,0014
Zeit bis zur symptomatischen Progression (präspezifizierte Operationalisierung); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9546						
hoch	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/48 (37,5%)	NA [29,63; NA]	0,34 [0,14; 0,82] 0,0159	0,0114
niedrig	1/4 (25,0%)	NA [32,10; NA]	1/2 (50,0%)	NA [14,75; NA]	0,35 [0,02; 5,89] 0,4689	0,4504

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse) aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse)						
Gesamtpopulation	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/50 (42,0%)	NA [23,72; NA]	0,45 [0,22; 0,94] 0,0348	0,0304
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,7088						
<65 Jahre	6/20 (30,0%)	NA [26,78; NA]	11/24 (45,8%)	NA [17,02; NA]	0,64 [0,24; 1,74] 0,3811	0,3772
≥65 bis <75 Jahre	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	8/20 (40,0%)	40,18 [14,75; NA]	0,32 [0,08; 1,22] 0,0950	0,0781
≥75 Jahre	3/17 (17,6%)	NA [32,72; NA]	2/6 (33,3%)	NA [16,46; NA]	0,52 [0,08; 3,26] 0,4840	0,4767
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4433						
ja	10/39 (25,6%)	NA [32,72; NA]	14/30 (46,7%)	NA [17,02; NA]	0,53 [0,24; 1,20] 0,1284	0,1222
nein	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	40,18 [28,03; NA]	0,24 [0,05; 1,18] 0,0797	0,0570

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0378						
0	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/22 (50,0%)	39,72 [14,75; NA]	0,06 [0,01; 0,45] 0,0064	p<0,001
1 bis 3	5/16 (31,3%)	NA [21,62; NA]	6/18 (33,3%)	NA [23,72; NA]	1,05 [0,32; 3,44] 0,9368	0,9369
>3	6/14 (42,9%)	31,61 [4,37; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,03; NA]	1,02 [0,29; 3,62] 0,9748	0,9747
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6436						
0	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4%)	NA [39,72; NA]	0,55 [0,22; 1,38] 0,2029	0,1964
≥1	4/17 (23,5%)	NA [26,78; NA]	10/18 (55,6%)	21,36 [14,42; NA]	0,41 [0,13; 1,30] 0,1294	0,1171
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,1767						
ja	3/10 (30,0%)	26,78 [0,85; NA]	3/8 (37,5%)	NA [10,58; NA]	1,38 [0,26; 7,16] 0,7046	0,7036
nein	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	18/42 (42,9%)	NA [22,34; NA]	0,37 [0,17; 0,83] 0,0162	0,0124

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,236						
ja	10/38 (26,3%)	NA [32,72; NA]	13/31 (41,9%)	NA [18,99; NA]	0,62 [0,27; 1,42] 0,2571	0,2526
nein	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	NA [17,02; NA]	0,23 [0,05; 1,11] 0,0671	0,0454
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,1919						
ja	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/17 (52,9%)	40,18 [14,75; NA]	0,22 [0,06; 0,83] 0,0253	0,0142
nein	9/38 (23,7%)	NA [32,72; NA]	12/33 (36,4%)	NA [22,34; NA]	0,68 [0,29; 1,61] 0,3776	0,3746
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,5279						
≤10	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	6/16 (37,5%)	40,18 [28,03; NA]	0,28 [0,06; 1,39] 0,1201	0,0970
>10	10/41 (24,4%)	NA [32,82; NA]	15/34 (44,1%)	NA [17,02; NA]	0,52 [0,24; 1,17] 0,1135	0,1074

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0095						
ja	2/12 (16,7%)	NA [23,75; NA]	4/4 (100,0%)	7,51 [0,03; 18,99]	0,05 [0,01; 0,44] 0,0072	p<0,001
nein	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	17/46 (37,0%)	NA [39,72; NA]	0,59 [0,27; 1,29] 0,1842	0,1792
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,2125						
Asiatisch	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/22 (45,5%)	NA [18,99; NA]	0,22 [0,06; 0,79] 0,0206	0,0111
Kaukasisch	7/29 (24,1%)	NA [32,82; NA]	11/28 (39,3%)	NA [17,87; NA]	0,64 [0,25; 1,64] 0,3485	0,3444
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,4244						
Nordamerika	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,26; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9972	0,0811
Europa	8/24 (33,3%)	NA [22,31; NA]	8/19 (42,1%)	40,18 [14,75; NA]	0,88 [0,33; 2,35] 0,8002	0,8006
Asien	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/21 (42,9%)	NA [19,98; NA]	0,23 [0,06; 0,87] 0,0303	0,0186

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [18,66; NA]	1/3 (33,3%)	NA [17,02; NA]	1,22 [0,08; 19,86] 0,8866	0,8864
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,3307						
ja	3/14 (21,4%)	NA [13,47; NA]	3/11 (27,3%)	NA [7,82; NA]	0,86 [0,17; 4,28] 0,8566	0,8564
nein	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	18/39 (46,2%)	40,18 [18,99; NA]	0,39 [0,17; 0,86] 0,0199	0,0156
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,7905						
hoch	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	20/48 (41,7%)	NA [23,72; NA]	0,48 [0,23; 1,00] 0,0515	0,0465
niedrig	1/4 (25,0%)	NA [31,61; NA]	1/2 (50,0%)	NA [14,75; NA]	0,35 [0,02; 5,89] 0,4689	0,4504
Zeit bis zur symptomatischen Progression (Sensitivitätsanalyse); Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9999						
≤7	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
>7	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	21/48 (43,8%)	40,18 [22,34; NA]	0,47 [0,23; 0,96] 0,0373	0,0330

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i>						
Gesamtpopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] 0,0538	0,0241
<i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9951</i>						
ja	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,34] 0,0904	0,0516
nein	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3442
<i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9938</i>						
0	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,49] 0,4627	0,4476
≥1	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9968	0,0542

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9996						
ja	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
nein	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,02; 1,20] 0,0727	0,0367
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9947						
ja	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9956	0,0536
nein	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,03; 3,23] 0,3442	0,3205
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9945						
ja	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,2888
nein	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,54] 0,1180	0,0782

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9949						
≤10	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3017
>10	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,47] 0,1081	0,0683
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9951						
ja	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/4 (50,0%)	14,75 [5,03; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,0022
nein	1/46 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,42] 0,2418	0,2091
Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer Ereignisse; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9959						
Asiatisch	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9967	0,0361
Kaukasisch	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,46] 0,5660	0,5580

Morbidität – Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen</i>						
Gesamtpopulation	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [41,92; NA]	0,48 [0,14; 1,60] 0,2312	0,2208
<i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8476</i>						
<65 Jahre	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [39,72; NA]	0,62 [0,11; 3,37] 0,5772	0,5735
≥65 bis <75 Jahre	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0%)	NA [41,92; NA]	0,30 [0,03; 2,91] 0,2990	0,2711
≥75 Jahre	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [19,91; NA]	0,34 [0,02; 5,52] 0,4512	0,4299
<i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9944</i>						
ja	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,15; 1,89] 0,3300	0,3221
nein	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [39,72; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9977	0,1649

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,9965						
0	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7%)	41,92 [39,72; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9964	0,0048
1 bis 3	2/16 (12,5%)	NA [22,67; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,19; 9,66] 0,7593	0,7584
>3	2/14 (14,3%)	NA [22,41; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,60; NA]	1,38 [0,13; 15,31] 0,7909	0,7900
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,786						
0	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [41,92; NA]	0,49 [0,12; 2,03] 0,3222	0,3117
≥1	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7%)	NA [26,65; NA]	0,37 [0,04; 3,56] 0,3891	0,3697
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,0818						
ja	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	1/8 (12,5%)	NA [39,72; NA]	3,35 [0,27; 42,33] 0,3495	0,3290
nein	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	7/42 (16,7%)	NA [41,92; NA]	0,23 [0,05; 1,12] 0,0692	0,0476
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,5424						

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
ja	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	7/31 (22,6%)	NA [39,72; NA]	0,36 [0,09; 1,39] 0,1371	0,1205
nein	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,15] 0,9950	0,9950
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,2018						
ja	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	5/17 (29,4%)	NA [26,65; NA]	0,16 [0,02; 1,35] 0,0923	0,0533
nein	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1%)	NA [39,72; NA]	0,91 [0,18; 4,51] 0,9059	0,9060
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9944						
≤10	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [39,72; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9977	0,1649
>10	4/41 (9,8%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,16; 2,06] 0,4021	0,3964

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9928						
ja	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9980	0,5637
nein	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	8/46 (17,4%)	NA [41,92; NA]	0,40 [0,11; 1,50] 0,1743	0,1595
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9947						
Asiatisch	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9972	0,0620
Kaukasisch	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	NA [39,72; NA]	0,40 [0,08; 2,08] 0,2778	0,2615
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen oder beckenbezogenen Symptomen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9926						
ja	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9984	0,3576
nein	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [39,72; NA]	0,30 [0,08; 1,15] 0,0800	0,0638

Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)

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

Morbidität – Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs – RCT

Für den Endpunkt *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs* treten keine Ereignisse auf.

Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen						
Gesamtpopulation	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,55] 0,1536	0,1313
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4698						
ja	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,62] 0,1662	0,1434
nein	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,06; 14,80] 0,9565	0,9565
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,9283						
0	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,2819
1 bis 3	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7%)	NA [29,63; NA]	0,38 [0,04; 3,72] 0,4088	0,3912

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
>3	2/14 (14,3%)	NA [28,12; NA]	2/10 (20,0%)	NA [4,73; NA]	0,73 [0,10; 5,20] 0,7543	0,7533
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9095						
0	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,03; 4,22] 0,4329	0,4153
≥1	2/17 (11,8%)	NA [28,12; NA]	4/18 (22,2%)	NA [20,40; NA]	0,46 [0,08; 2,55] 0,3772	0,3657
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3487						
ja	1/10 (10,0%)	NA [28,12; NA]	1/8 (12,5%)	NA [17,22; NA]	1,53 [0,10; 24,49] 0,7647	0,7630
nein	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,57] 0,1540	0,1310
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9956						
ja	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,88] 0,2715	0,2589
nein	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3173

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,3065						
ja	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/17 (23,5%)	NA [29,63; NA]	0,19 [0,02; 1,68] 0,1342	0,0936
nein	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,14; 6,88] 0,9734	0,9734
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,1441						
≤10	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,14; 17,67] 0,7022	0,6995
>10	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,45] 0,1055	0,0661
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9927						
ja	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [20,40; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9991	0,0455
nein	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,50] 0,4807	0,4758

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,7478						
Asiatisch	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [29,63; NA]	0,45 [0,07; 2,71] 0,3825	0,3703
Kaukasisch	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,25] 0,3468	0,3234
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsymptomen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9998						
Nordamerika	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [17,22; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3173
Europa	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 4,90] 0,5066	0,4949
Asien	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/21 (14,3%)	NA [29,63; NA]	0,42 [0,07; 2,54] 0,3449	0,3303
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9935</i>						
ja	2/14 (14,3%)	NA [21,45; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9977	0,1371
nein	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,02; 1,10] 0,0612	0,0278
<i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs symptomen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9933</i>						
hoch	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,50] 0,1437	0,1211
niedrig	1/4 (25,0%)	NA [32,10; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9988	0,6171
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankender Eingriffe – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankender Eingriffe aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankender Eingriffe</i>						
Gesamtpopulation	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9956	0,0713
<i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankender Eingriffe; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9999</i>						
0	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9975	0,2577
≥1	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9977	0,1766
<i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebserkrankender Eingriffe; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9999</i>						
ja	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [10,61; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3173
nein	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9964	0,1323

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9999						
ja	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9975	0,2652
nein	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9977	0,1413
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9988						
ja	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
nein	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9956	0,0661
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9998						
ja	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,82; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9976	0,0086
nein	0/46 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/46 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9975	0,3404

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9999						
Asiatisch	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,2963
Kaukasisch	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9977	0,1537
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9999						
ja	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,2770
nein	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9964	0,1372
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9993						
hoch	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9956	0,0683
niedrig	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Zeit bis zur chronischen Opioidgabe – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Zeit bis zur chronischen Opioidgabe aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i>						
Gesamtpopulation	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,30; 4,19] 0,8610	0,8609
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8085</i>						
<65 Jahre	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,17; 8,55] 0,8531	0,8529
≥65 bis <75 Jahre	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,04; 4,64] 0,4755	0,4618
≥75 Jahre	2/17 (11,8%)	NA [32,72; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9973	0,4404
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,1332</i>						
ja	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,17 [0,35; 28,44] 0,3017	0,2753
nein	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,03; 2,78] 0,2788	0,2492
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,8219</i>						

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
0	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,45] 0,2359	0,2006
1 bis 3	3/16 (18,8%)	NA [32,72; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9972	0,0575
>3	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,03; NA]	0,68 [0,04; 10,84] 0,7833	0,7819
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9387						
0	4/41 (9,8%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,22; 4,34] 0,9661	0,9661
≥1	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,07; 16,96] 0,9668	0,9668
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9931						
ja	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9965	0,0467
nein	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9968	0,0463

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,7997						
ja	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,05; 12,05] 0,8360	0,8354
nein	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,26; 5,15] 0,8540	0,8539
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,3598						
≤10	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,18] 0,5375	0,5278
>10	4/41 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,30; 8,99] 0,5662	0,5621
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0494						
ja	1/12 (8,3%)	NA [23,75; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,03; NA]	0,11 [0,01; 1,23] 0,0728	0,0312
nein	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	2/46 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,35; 10,62] 0,4461	0,4379

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,2998</i>						
Asiatisch	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,04; 4,99] 0,5173	0,5063
Kaukasisch	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,35; 10,41] 0,4567	0,4489
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,6366</i>						
Nordamerika	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,26; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9984	0,3545
Europa	4/24 (16,7%)	NA [32,82; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,27 [0,36; 29,26] 0,2900	0,2624
Asien	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,04; 4,72] 0,4881	0,4750
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,3851</i>						
ja	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	2/11 (18,2%)	NA [22,34; NA]	0,42 [0,04; 4,67] 0,4815	0,4680
nein	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,29; 8,71] 0,5944	0,5911
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – TCC – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: TCC aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Gesamtpopulation</i>						
Gesamtpopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	20/50 (40%)	NA [23,75; NA]	0,65 [0,33; 1,27] 0,2104	0,2068
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,5097</i>						
<65 Jahre	6/20 (30%)	NA [22,28; NA]	11/24 (45,8%)	30,59 [15,77; NA]	0,57 [0,21; 1,53] 0,2632	0,2569
≥65 bis <75 Jahre	4/21 (19%)	NA [32,07; NA]	8/20 (40%)	35,25 [22,44; NA]	0,46 [0,14; 1,53] 0,2034	0,1925
≥75 Jahre	5/17 (29,4%)	NA [21,65; NA]	1/6 (16,7%)	NA [33,61; NA]	1,88 [0,22; 16,13] 0,5645	0,5581
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3423</i>						
ja	13/39 (33,3%)	NA [23,03; NA]	14/30 (46,7%)	30,59 [18,66; NA]	0,69 [0,32; 1,46] 0,3303	0,3275
nein	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	6/20 (30%)	NA [23,75; NA]	0,30 [0,06; 1,51] 0,1461	0,1238

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,2351						
0	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	35,25 [22,80; NA]	0,30 [0,09; 1,01] 0,0512	0,0394
1 bis 3	5/16 (31,3%)	NA [21,45; NA]	5/18 (27,8%)	NA [22,21; NA]	1,35 [0,39; 4,67] 0,6348	0,6336
>3	6/14 (42,9%)	NA [9,13; NA]	7/10 (70%)	13,04 [3,52; NA]	0,43 [0,14; 1,30] 0,1349	0,1242
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9146						
0	11/41 (26,8%)	NA [NA; NA]	14/32 (43,8%)	35,25 [22,80; NA]	0,57 [0,26; 1,27] 0,1696	0,1643
≥1	4/17 (23,5%)	NA [22,28; NA]	6/18 (33,3%)	NA [18,50; NA]	0,65 [0,18; 2,31] 0,5030	0,4998
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,8174						
ja	3/10 (30%)	NA [4,40; NA]	5/8 (62,5%)	22,44 [11,30; NA]	0,57 [0,13; 2,38] 0,4375	0,4314
nein	12/48 (25%)	NA [NA; NA]	15/42 (35,7%)	NA [30,59; NA]	0,62 [0,29; 1,33] 0,2198	0,2155

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,6253						
ja	13/38 (34,2%)	NA [24,71; NA]	15/31 (48,4%)	27,86 [18,50; NA]	0,61 [0,29; 1,29] 0,1983	0,1940
nein	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [30,59; NA]	0,37 [0,07; 1,90] 0,2326	0,2137
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,8372						
ja	5/20 (25%)	NA [32,07; NA]	6/17 (35,3%)	NA [27,86; NA]	0,63 [0,19; 2,09] 0,4539	0,4500
nein	10/38 (26,3%)	NA [24,71; NA]	14/33 (42,4%)	33,61 [18,66; NA]	0,60 [0,26; 1,35] 0,2131	0,2084
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,6594						
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	5/16 (31,3%)	NA [13,04; NA]	0,49 [0,12; 2,06] 0,3299	0,3198
>10	12/41 (29,3%)	NA [32,07; NA]	15/34 (44,1%)	33,61 [22,44; NA]	0,64 [0,30; 1,36] 0,2462	0,2423

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9909						
ja	4/12 (33,3%)	NA [9,13; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA] 0,9967	0,3846
nein	11/46 (23,9%)	NA [NA; NA]	20/46 (43,5%)	35,25 [22,80; NA]	0,51 [0,25; 1,07] 0,0759	0,0707
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,748						
Asiatisch	3/25 (12%)	NA [NA; NA]	6/22 (27,3%)	NA [22,21; NA]	0,43 [0,11; 1,73] 0,2349	0,2215
Kaukasisch	9/29 (31%)	NA [24,71; NA]	14/28 (50%)	33,61 [18,66; NA]	0,52 [0,23; 1,22] 0,1322	0,1258
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,3865						
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [22,28; NA]	4/7 (57,1%)	22,54 [3,52; NA]	0,15 [0,02; 1,37] 0,0922	0,0542
Europa	10/24 (41,7%)	NA [20,14; NA]	10/19 (52,6%)	35,25 [17,12; NA]	0,77 [0,32; 1,86] 0,5597	0,5586
Asien	3/25 (12%)	NA [NA; NA]	5/21 (23,8%)	NA [30,59; NA]	0,50 [0,12; 2,11] 0,3464	0,3370

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [21,65; NA]	1/3 (33,3%)	NA [33,61; NA]	1,73 [0,11; 27,89] 0,6985	0,6949
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,3072</i>						
ja	4/14 (28,6%)	NA [9,13; NA]	3/11 (27,3%)	NA [18,50; NA]	1,17 [0,26; 5,24] 0,8358	0,8357
nein	11/44 (25%)	NA [NA; NA]	17/39 (43,6%)	35,25 [22,21; NA]	0,50 [0,23; 1,06] 0,0714	0,0660
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,986</i>						
hoch	15/54 (27,8%)	NA [NA; NA]	19/48 (39,6%)	NA [23,75; NA]	0,68 [0,35; 1,35] 0,2704	0,2676
niedrig	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [3,52; NA]	0,00 [0,00; NA] 0,9990	0,1573

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, OS: Gesamtüberleben, vs.: versus						

Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF – RCT**BPI-SF (Stärkster Schmerz)**

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: BPI-SF (Stärkster Schmerz) – Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5								
Gesamtpopulation	30/58 (51,7%)	18,83 [11,96; NA]	27/50 (54,0%)	21,16 [10,12; 40,54]	0,90 [0,42; 1,93] 0,7838	0,95 [0,67; 1,36] 0,7801	-2,68 % [-21,68 %; 16,32 %] 0,7820	0,96 [0,56; 1,63] 0,8717
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,1315								
<65 Jahre	9/20 (45,0%)	25,76 [11,07; NA]	14/24 (58,3%)	14,78 [2,92; NA]	0,58 [0,18; 1,94] 0,3834	0,77 [0,43; 1,39] 0,3893	-13,33 % [-42,73 %; 16,07 %] 0,3741	0,60 [0,26; 1,41] 0,2412
≥ 65 bis <75 Jahre	9/21 (42,9%)	26,09 [4,63; NA]	12/20 (60,0%)	21,16 [6,70; NA]	0,50 [0,14; 1,73] 0,2783	0,71 [0,39; 1,31] 0,2795	-17,14 % [-47,29 %; 13,01 %] 0,2651	0,75 [0,31; 1,78] 0,5077
≥ 75 Jahre	12/17 (70,6%)	11,96 [2,00; 20,21]	1/6 (16,7%)	NA [10,12; NA]	12,00 [1,10; 130,58] 0,0251	4,24 [0,69; 26,02] 0,1191	53,92 % [17,07 %; 90,78 %] 0,0041	5,40 [0,69; 41,95] 0,1071

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,5095								
ja	19/39 (48,7%)	18,83 [12,06; NA]	17/30 (56,7%)	22,11 [6,47; NA]	0,73 [0,28; 1,89] 0,5154	0,86 [0,55; 1,35] 0,5094	-7,95 % [-31,62 %; 15,73 %] 0,5105	0,83 [0,43; 1,60] 0,5752
nein	11/19 (57,9%)	17,12 [6,47; NA]	10/20 (50,0%)	21,16 [10,12; NA]	1,38 [0,39; 4,87] 0,6256	1,16 [0,65; 2,07] 0,6217	7,89 % [-23,30 %; 39,09 %] 0,6199	1,22 [0,52; 2,89] 0,6441
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscores (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,8611								
0	17/28 (60,7%)	16,62 [5,59; NA]	14/22 (63,6%)	12,91 [6,41; NA]	0,88 [0,28; 2,80] 0,8343	0,95 [0,62; 1,47] 0,8320	-2,92 % [-29,96 %; 24,12 %] 0,8323	0,96 [0,47; 1,96] 0,9208
1 bis 3	9/16 (56,3%)	15,67 [6,47; NA]	9/18 (50,0%)	16,00 [6,51; NA]	1,29 [0,33; 4,97] 0,7196	1,13 [0,60; 2,12] 0,7152	6,25 % [-27,28 %; 39,78 %] 0,7149	1,15 [0,45; 2,90] 0,7715
>3	4/14 (28,6%)	NA [3,22; NA]	4/10 (40,0%)	25,59 [2,79; NA]	0,60 [0,11; 3,34] 0,5665	0,71 [0,23; 2,20] 0,5572	-11,43 % [-49,92 %; 27,07 %] 0,5606	0,81 [0,20; 3,25] 0,7678
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,5138								
0	24/41 (58,5%)	15,67 [7,36; 33,22]	18/32 (56,3%)	16,00 [6,51; NA]	1,10 [0,43; 2,80] 0,8456	1,04 [0,70; 1,55] 0,8451	2,29 % [-20,58 %; 25,15 %] 0,8446	1,05 [0,57; 1,95] 0,8647
≥1	6/17 (35,3%)	NA [3,22; NA]	9/18 (50,0%)	25,59 [9,23; NA]	0,55 [0,14; 2,12] 0,3865	0,71 [0,32; 1,56] 0,3889	-14,71 % [-47,10 %; 17,69 %] 0,3736	0,73 [0,26; 2,06] 0,5541

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,2202								
ja	4/10 (40,0%)	15,67 [0,95; NA]	2/8 (25,0%)	NA [1,87; NA]	2,00 [0,26; 15,38] 0,5145	1,60 [0,39; 6,62] 0,5165	15,00 % [-27,69 %; 57,69 %] 0,4910	2,52 [0,45; 14,06] 0,2923
nein	26/48 (54,2%)	19,45 [11,96; NA]	25/42 (59,5%)	16,00 [8,77; 25,69]	0,80 [0,35; 1,86] 0,6109	0,91 [0,63; 1,30] 0,6081	-5,36 % [-25,83 %; 15,11 %] 0,6080	0,84 [0,48; 1,46] 0,5405
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9635								
ja	23/38 (60,5%)	16,62 [11,07; 26,09]	19/31 (61,3%)	12,91 [6,70; 40,54]	0,97 [0,37; 2,56] 0,9488	0,99 [0,68; 1,44] 0,9484	-0,76 % [-23,91 %; 22,38 %] 0,9484	0,92 [0,50; 1,70] 0,7955
nein	7/20 (35,0%)	NA [7,36; NA]	8/19 (42,1%)	25,59 [12,88; NA]	0,74 [0,20; 2,70] 0,6527	0,83 [0,37; 1,84] 0,6493	-7,11 % [-37,60 %; 23,39 %] 0,6479	0,97 [0,35; 2,68] 0,9536
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9044								
ja	10/20 (50,0%)	19,45 [3,71; NA]	10/17 (58,8%)	25,59 [10,12; NA]	0,70 [0,19; 2,58] 0,5965	0,85 [0,47; 1,54] 0,5904	-8,82 % [-40,88 %; 23,23 %] 0,5895	0,94 [0,39; 2,26] 0,8868
nein	20/38 (52,6%)	15,67 [11,07; 33,22]	17/33 (51,5%)	16,00 [6,70; NA]	1,05 [0,41; 2,66] 0,9257	1,02 [0,65; 1,60] 0,9252	1,12 % [-22,18 %; 24,41 %] 0,9252	0,98 [0,51; 1,88] 0,9549

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,5467								
≤10	9/17 (52,9%)	22,77 [5,55; NA]	10/16 (62,5%)	14,78 [6,47; NA]	0,68 [0,17; 2,71] 0,5845	0,85 [0,47; 1,52] 0,5796	-9,56 % [-43,11 %; 23,99 %] 0,5766	0,80 [0,32; 1,99] 0,6335
>10	21/41 (51,2%)	18,83 [11,07; 33,22]	17/34 (50,0%)	22,11 [9,23; NA]	1,05 [0,42; 2,61] 0,9168	1,02 [0,65; 1,61] 0,9164	1,22 % [-21,51 %; 23,95 %] 0,9162	1,09 [0,57; 2,06] 0,8032
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,2703								
ja	6/12 (50,0%)	25,76 [1,97; NA]	3/4 (75,0%)	10,12 [0,99; NA]	0,33 [0,03; 4,19] 0,3980	0,67 [0,30; 1,48] 0,3206	-25,00 % [-76,00 %; 26,00 %] 0,3367	0,50 [0,12; 2,10] 0,3434
nein	24/46 (52,2%)	19,45 [11,07; NA]	24/46 (52,2%)	22,11 [10,12; NA]	1,00 [0,44; 2,27] 1,0000	1,00 [0,68; 1,48] 1,0000	0,00 % [-20,41 %; 20,41 %] 1,0000	1,01 [0,57; 1,78] 0,9718
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) ≥ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0472								
Asiatisch	9/25 (36,0%)	NA [18,83; NA]	12/22 (54,5%)	22,11 [10,12; NA]	0,47 [0,15; 1,51] 0,2068	0,66 [0,35; 1,26] 0,2082	-18,55 % [-46,60 %; 9,51 %] 0,1951	0,50 [0,21; 1,20] 0,1215
Kaukasisch	20/29 (69,0%)	11,07 [4,63; 14,78]	15/28 (53,6%)	21,16 [6,51; NA]	1,93 [0,65; 5,68] 0,2368	1,29 [0,84; 1,96] 0,2413	15,39 % [-9,60 %; 40,39 %] 0,2274	1,68 [0,84; 3,34] 0,1405
andere	1/4 (25,0%)	NA [0,95; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,2291								
Nordamerika	4/6 (66,7%)	12,93 [0,95; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,99; NA]	2,67 [0,28; 25,64] 0,4095	1,56 [0,56; 4,34] 0,3985	23,81 % [-28,79 %; 76,41 %] 0,3750	1,44 [0,32; 6,47] 0,6373
Europa	14/24 (58,3%)	14,52 [3,71; 33,22]	12/19 (63,2%)	12,91 [2,79; NA]	0,82 [0,24; 2,81] 0,7508	0,92 [0,57; 1,50] 0,7466	-4,82 % [-34,14 %; 24,49 %] 0,7470	1,25 [0,57; 2,78] 0,5769
Asien	9/25 (36,0%)	NA [18,83; NA]	11/21 (52,4%)	25,59 [10,12; NA]	0,51 [0,16; 1,67] 0,2695	0,69 [0,35; 1,33] 0,2675	-16,38 % [-44,85 %; 12,08 %] 0,2594	0,53 [0,22; 1,29] 0,1632
Rest der Welt	3/3 (100,0%)	7,36 [4,63; NA]	1/3 (33,3%)	NA [14,78; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	3,00 [0,61; 14,86] 0,1784	66,67 % [13,32 %; 100,00 %] 0,0143	NA [0,00; NA] 0,9983
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9242								
ja	7/14 (50,0%)	15,67 [5,55; NA]	7/11 (63,6%)	6,70 [1,02; NA]	0,57 [0,11; 2,87] 0,5041	0,79 [0,39; 1,56] 0,4923	-13,64 % [-52,29 %; 25,02 %] 0,4893	0,87 [0,30; 2,49] 0,7939
nein	23/44 (52,3%)	19,45 [11,07; NA]	20/39 (51,3%)	22,11 [12,88; NA]	1,04 [0,44; 2,47] 0,9286	1,02 [0,67; 1,55] 0,9282	0,99 % [-20,55 %; 22,53 %] 0,9282	0,95 [0,52; 1,74] 0,8683

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Stärkster Schmerz (Punkt 3) $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,1051								
hoch	28/54 (51,9%)	18,83 [11,07; NA]	25/48 (52,1%)	22,11 [10,12; NA]	0,99 [0,45; 2,16] 0,9815	1,00 [0,69; 1,45] 0,9814	-0,23 % [-19,66 %; 19,19 %] 0,9814	1,07 [0,62; 1,84] 0,8037
niedrig	2/4 (50,0%)	NA [14,78; NA]	2/2 (100,0%)	7,90 [2,92; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2636	0,50 [0,19; 1,33] 0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] 0,0455	0,00 [0,00; NA] 0,9982
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5								
Gesamtpopulation	24/58 (41,4%)	33,22 [15,67; NA]	26/50 (52,0%)	22,01 [10,12; NA]	0,63 [0,29; 1,36] 0,2392	0,78 [0,52; 1,17] 0,2328	-11,48 % [-30,29 %; 7,33 %] 0,2317	0,83 [0,47; 1,45] 0,5057
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,264								
<65 Jahre	6/20 (30,0%)	NA [15,51; NA]	14/24 (58,3%)	11,01 [5,52; NA]	0,31 [0,09; 1,07] 0,0632	0,51 [0,24; 1,09] 0,0822	-28,33 % [-56,48 %; -0,18 %] 0,0485	0,47 [0,18; 1,22] 0,1194
≥ 65 bis <75 Jahre	8/21 (38,1%)	NA [4,63; NA]	10/20 (50,0%)	25,69 [9,20; NA]	0,62 [0,18; 2,13] 0,4482	0,76 [0,38; 1,53] 0,4461	-11,90 % [-42,10 %; 18,29 %] 0,4396	0,83 [0,33; 2,12] 0,6975
≥ 75 Jahre	10/17 (58,8%)	19,32 [6,83; 36,83]	2/6 (33,3%)	NA [8,31; NA]	2,86 [0,41; 20,14] 0,2933	1,76 [0,53; 5,86] 0,3533	25,49 % [-18,90 %; 69,88 %] 0,2603	1,85 [0,39; 8,73] 0,4396
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,1572								
ja	14/39 (35,9%)	33,22 [15,51; NA]	18/30 (60,0%)	17,51 [8,31; NA]	0,37 [0,14; 1,00] 0,0482	0,60 [0,36; 1,00] 0,0489	-24,10 % [-47,21 %; -0,99 %] 0,0409	0,62 [0,31; 1,25] 0,1813
nein	10/19 (52,6%)	29,80 [4,63; NA]	8/20 (40,0%)	NA [7,43; NA]	1,67 [0,47; 5,93] 0,4350	1,32 [0,66; 2,61] 0,4327	12,63 % [-18,43 %; 43,70 %] 0,4255	1,45 [0,57; 3,69] 0,4390
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7575								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	8/28 (28,6%)	NA [19,32; NA]	10/22 (45,5%)	NA [11,96; NA]	0,48 [0,15; 1,55] 0,2216	0,63 [0,30; 1,32] 0,2208	-16,88 % [-43,58 %; 9,82 %] 0,2152	0,63 [0,25; 1,61] 0,3359
1 bis 3	9/16 (56,3%)	15,67 [1,05; 36,83]	11/18 (61,1%)	10,58 [7,39; NA]	0,82 [0,21; 3,22] 0,7770	0,92 [0,52; 1,62] 0,7748	-4,86 % [-38,00 %; 28,28 %] 0,7737	0,97 [0,40; 2,36] 0,9521
>3	7/14 (50,0%)	10,22 [3,71; NA]	5/10 (50,0%)	NA [0,92; NA]	1,00 [0,20; 5,07] 1,0000	1,00 [0,44; 2,25] 1,0000	0,00 % [-40,58 %; 40,58 %] 1,0000	0,91 [0,29; 2,87] 0,8707
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,1038								
0	20/41 (48,8%)	29,80 [10,22; NA]	15/32 (46,9%)	22,11 [7,43; NA]	1,08 [0,43; 2,72] 0,8724	1,04 [0,64; 1,69] 0,8719	1,91 % [-21,18 %; 24,99 %] 0,8715	1,11 [0,57; 2,17] 0,7626
≥ 1	4/17 (23,5%)	NA [5,59; NA]	11/18 (61,1%)	11,96 [8,31; NA]	0,20 [0,05; 0,85] 0,0269	0,39 [0,15; 0,98] 0,0449	-37,58 % [-67,81 %; -7,35 %] 0,0148	0,39 [0,12; 1,23] 0,1073
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3788								
ja	5/10 (50,0%)	13,83 [0,95; NA]	4/8 (50,0%)	16,66 [0,92; NA]	1,00 [0,16; 6,42] 1,0000	1,00 [0,39; 2,53] 1,0000	0,00 % [-46,48 %; 46,48 %] 1,0000	1,66 [0,43; 6,44] 0,4638
nein	19/48 (39,6%)	36,83 [18,46; NA]	22/42 (52,4%)	22,11 [9,20; NA]	0,60 [0,26; 1,38] 0,2265	0,76 [0,48; 1,19] 0,2256	-12,80 % [-33,28 %; 7,68 %] 0,2207	0,75 [0,40; 1,38] 0,3549

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,651								
ja	17/38 (44,7%)	29,80 [15,51; NA]	16/31 (51,6%)	22,01 [10,12; NA]	0,76 [0,29; 1,97] 0,5723	0,87 [0,53; 1,42] 0,5682	-6,88 % [-30,53 %; 16,78 %] 0,5688	0,89 [0,45; 1,77] 0,7435
nein	7/20 (35,0%)	NA [3,71; NA]	10/19 (52,6%)	22,11 [5,52; NA]	0,48 [0,13; 1,75] 0,2733	0,67 [0,32; 1,39] 0,2759	-17,63 % [-48,31 %; 13,04 %] 0,2599	0,75 [0,28; 1,97] 0,5557
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,4436								
ja	10/20 (50,0%)	19,32 [2,92; NA]	9/17 (52,9%)	25,69 [2,79; NA]	0,89 [0,24; 3,24] 0,8603	0,94 [0,50; 1,77] 0,8582	-2,94 % [-35,24 %; 29,36 %] 0,8583	1,09 [0,44; 2,68] 0,8593
nein	14/38 (36,8%)	36,83 [15,51; NA]	17/33 (51,5%)	17,51 [8,51; NA]	0,55 [0,21; 1,42] 0,2170	0,72 [0,42; 1,22] 0,2167	-14,67 % [-37,61 %; 8,26 %] 0,2098	0,69 [0,34; 1,40] 0,3023
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,7679								
≤ 10	8/17 (47,1%)	36,83 [5,59; NA]	9/16 (56,3%)	11,50 [1,97; NA]	0,69 [0,18; 2,73] 0,6031	0,84 [0,43; 1,63] 0,5985	-9,19 % [-43,16 %; 24,78 %] 0,5959	0,74 [0,29; 1,94] 0,5462
> 10	16/41 (39,0%)	33,22 [13,83; NA]	17/34 (50,0%)	22,11 [9,20; NA]	0,64 [0,26; 1,61] 0,3437	0,78 [0,47; 1,30] 0,3402	-10,98 % [-33,46 %; 11,51 %] 0,3386	0,89 [0,45; 1,76] 0,7298

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,1008								
ja	5/12 (41,7%)	NA [1,05; NA]	4/4 (100,0%)	7,82 [0,99; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0486	0,42 [0,21; 0,81] 0,0104	-58,33 % [-86,23 %; -30,44 %] p<0,001	0,30 [0,07; 1,20] 0,0878
nein	19/46 (41,3%)	33,22 [15,51; NA]	22/46 (47,8%)	25,69 [11,01; NA]	0,77 [0,34; 1,75] 0,5314	0,86 [0,55; 1,37] 0,5304	-6,52 % [-26,79 %; 13,75 %] 0,5283	0,91 [0,49; 1,69] 0,7748
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,119								
Asiatisch	7/25 (28,0%)	NA [19,32; NA]	12/22 (54,5%)	22,11 [8,31; NA]	0,32 [0,10; 1,09] 0,0672	0,51 [0,25; 1,07] 0,0755	-26,55 % [-53,80 %; 0,71 %] 0,0562	0,48 [0,19; 1,21] 0,1187
Kaukasisch	15/29 (51,7%)	15,51 [4,63; NA]	14/28 (50,0%)	22,01 [7,43; NA]	1,07 [0,38; 3,03] 0,8973	1,03 [0,62; 1,72] 0,8965	1,72 % [-24,23 %; 27,68 %] 0,8964	1,21 [0,58; 2,51] 0,6128
andere	2/4 (50,0%)	23,52 [10,22; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,2426								
Nordamerika	3/6 (50,0%)	36,83 [0,95; NA]	4/7 (57,1%)	1,12 [0,92; NA]	0,75 [0,08; 6,71] 0,8046	0,88 [0,31; 2,44] 0,7986	-7,14 % [-61,41 %; 47,12 %] 0,7964	0,45 [0,08; 2,48] 0,3601
Europa	11/24 (45,8%)	18,46 [4,63; NA]	10/19 (52,6%)	22,01 [6,67; NA]	0,76 [0,23; 2,54] 0,6616	0,87 [0,47; 1,60] 0,6563	-6,80 % [-36,82 %; 23,23 %] 0,6572	1,16 [0,49; 2,74] 0,7351

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	7/25 (28,0%)	NA [19,32; NA]	11/21 (52,4%)	25,69 [9,20; NA]	0,35 [0,10; 1,20] 0,0951	0,53 [0,25; 1,13] 0,1013	-24,38 % [-52,06 %; 3,30 %] 0,0843	0,51 [0,20; 1,33] 0,1682
Rest der Welt	3/3 (100,0%)	7,36 [4,63; NA]	1/3 (33,3%)	NA [7,43; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	3,00 [0,61; 14,86] 0,1784	66,67 % [13,32 %; 100,00 %] 0,0143	4,59 [0,45; 46,28] 0,1966
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,2071								
ja	6/14 (42,9%)	15,67 [4,63; NA]	4/11 (36,4%)	NA [7,43; NA]	1,31 [0,26; 6,64] 0,7472	1,18 [0,44; 3,17] 0,7446	6,49 % [-31,98 %; 44,97 %] 0,7408	1,84 [0,51; 6,72] 0,3536
nein	18/44 (40,9%)	36,83 [18,46; NA]	22/39 (56,4%)	17,51 [8,31; NA]	0,53 [0,22; 1,28] 0,1609	0,73 [0,46; 1,14] 0,1614	-15,50 % [-36,79 %; 5,79 %] 0,1536	0,68 [0,36; 1,27] 0,2253
Erste Verschlechterung - BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung $\geq$ Schwellenwert 1,5; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,1736								
hoch	22/54 (40,7%)	33,22 [15,51; NA]	24/48 (50,0%)	22,11 [10,12; NA]	0,69 [0,31; 1,51] 0,3506	0,81 [0,53; 1,25] 0,3487	-9,26 % [-28,54 %; 10,02 %] 0,3466	0,90 [0,50; 1,60] 0,7138
niedrig	2/4 (50,0%)	NA [5,59; NA]	2/2 (100,0%)	6,54 [1,12; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2636	0,50 [0,19; 1,33] 0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] 0,0455	0,17 [0,02; 1,93] 0,1529

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: EQ-5D VAS - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15								
Gesamtpopulation	31/58 (53,4%)	16,62 [6,47; 37,78]	25/50 (50,0%)	24,38 [14,88; NA]	1,04 [0,48; 2,26] 0,9180	1,02 [0,71; 1,47] 0,9177	0,99 % [-17,76 %; 19,74 %] 0,9176	1,26 [0,73; 2,16] 0,4006
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,6716								
<65 Jahre	8/20 (40,0%)	37,78 [6,47; NA]	11/24 (45,8%)	28,55 [11,60; NA]	0,79 [0,24; 2,62] 0,7006	0,87 [0,44; 1,74] 0,6993	-5,83 % [-35,13 %; 23,46 %] 0,6964	0,99 [0,40; 2,46] 0,9788
≥ 65 bis <75 Jahre	11/21 (52,4%)	17,15 [3,65; NA]	11/20 (55,0%)	20,34 [1,94; NA]	0,90 [0,26; 3,07] 0,8681	0,95 [0,54; 1,68] 0,8665	-2,62 % [-33,14 %; 27,90 %] 0,8664	1,05 [0,45; 2,42] 0,9136
≥ 75 Jahre	12/17 (70,6%)	5,13 [1,97; 33,22]	3/6 (50,0%)	14,88 [1,05; NA]	2,40 [0,36; 16,21] 0,3733	1,41 [0,60; 3,33] 0,4303	20,59 % [-24,91 %; 66,08 %] 0,3751	1,95 [0,55; 6,97] 0,3025
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3855								
ja	23/39 (59,0%)	14,52 [4,67; 33,22]	15/30 (50,0%)	24,38 [10,12; NA]	1,44 [0,55; 3,75] 0,4608	1,18 [0,76; 1,84] 0,4655	8,97 % [-14,66 %; 32,61 %] 0,4567	1,50 [0,78; 2,88] 0,2267
nein	8/19 (42,1%)	NA [3,65; NA]	10/20 (50,0%)	28,55 [2,07; NA]	0,73 [0,21; 2,57] 0,6256	0,84 [0,42; 1,67] 0,6232	-7,89 % [-39,09 %; 23,30 %] 0,6199	0,88 [0,34; 2,22] 0,7796
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,8172								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	15/28 (53,6%)	16,62 [2,83; NA]	12/22 (54,5%)	14,88 [1,97; NA]	0,96 [0,31; 2,95] 0,9459	0,98 [0,59; 1,64] 0,9452	-0,97 % [-28,80 %; 26,85 %] 0,9453	1,06 [0,50; 2,27] 0,8817
1 bis 3	9/16 (56,3%)	14,52 [1,05; NA]	9/18 (50,0%)	25,69 [11,60; NA]	1,29 [0,33; 4,97] 0,7196	1,13 [0,60; 2,12] 0,7152	6,25 % [-27,28 %; 39,78 %] 0,7149	1,55 [0,61; 3,92] 0,3590
>3	7/14 (50,0%)	21,88 [3,61; NA]	4/10 (40,0%)	18,43 [0,95; NA]	1,50 [0,29; 7,75] 0,6351	1,25 [0,50; 3,14] 0,6353	10,00 % [-30,10 %; 50,10 %] 0,6250	1,22 [0,36; 4,19] 0,7472
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6525								
0	23/41 (56,1%)	14,52 [6,47; 37,78]	15/32 (46,9%)	28,55 [16,92; NA]	1,45 [0,57; 3,67] 0,4370	1,20 [0,76; 1,89] 0,4417	9,22 % [-13,79 %; 32,24 %] 0,4322	1,38 [0,72; 2,65] 0,3348
≥ 1	8/17 (47,1%)	16,62 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	14,88 [1,97; NA]	0,71 [0,19; 2,69] 0,6203	0,85 [0,44; 1,63] 0,6177	-8,50 % [-41,51 %; 24,52 %] 0,6140	1,06 [0,42; 2,69] 0,9049
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,2351								
ja	5/10 (50,0%)	8,31 [2,79; NA]	2/8 (25,0%)	NA [9,23; NA]	3,00 [0,40; 22,71] 0,2934	2,00 [0,52; 7,72] 0,3145	25,00 % [-18,14 %; 68,14 %] 0,2560	4,97 [0,93; 26,66] 0,0613
nein	26/48 (54,2%)	17,15 [3,78; NA]	23/42 (54,8%)	18,43 [10,12; NA]	0,98 [0,43; 2,24] 0,9551	0,99 [0,68; 1,44] 0,9549	-0,60 % [-21,22 %; 20,03 %] 0,9549	1,08 [0,62; 1,90] 0,7814

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4679								
ja	22/38 (57,9%)	16,62 [6,47; 37,78]	14/31 (45,2%)	25,69 [10,12; NA]	1,67 [0,64; 4,35] 0,2957	1,28 [0,80; 2,06] 0,3036	12,73 % [-10,79 %; 36,26 %] 0,2887	1,47 [0,75; 2,89] 0,2570
nein	9/20 (45,0%)	9,20 [3,65; NA]	11/19 (57,9%)	18,43 [2,07; NA]	0,60 [0,17; 2,11] 0,4267	0,78 [0,42; 1,44] 0,4242	-12,89 % [-44,01 %; 18,22 %] 0,4167	0,98 [0,40; 2,37] 0,9590
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6777								
ja	9/20 (45,0%)	NA [2,83; NA]	8/17 (47,1%)	28,55 [7,36; NA]	0,92 [0,25; 3,37] 0,9017	0,96 [0,48; 1,92] 0,9002	-2,06 % [-34,28 %; 30,16 %] 0,9003	1,06 [0,41; 2,76] 0,9006
nein	22/38 (57,9%)	9,23 [3,78; 33,22]	17/33 (51,5%)	20,34 [9,23; NA]	1,29 [0,51; 3,31] 0,5926	1,12 [0,73; 1,72] 0,5928	6,38 % [-16,80 %; 29,56 %] 0,5895	1,37 [0,72; 2,58] 0,3347
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,2991								
≤ 10	11/17 (64,7%)	3,22 [0,95; NA]	8/16 (50,0%)	28,55 [1,97; NA]	1,83 [0,45; 7,41] 0,4002	1,29 [0,71; 2,36] 0,4018	14,71 % [-18,70 %; 48,12 %] 0,3883	1,71 [0,69; 4,28] 0,2481
> 10	20/41 (48,8%)	21,88 [6,83; NA]	17/34 (50,0%)	24,38 [11,60; NA]	0,95 [0,38; 2,36] 0,9168	0,98 [0,62; 1,55] 0,9162	-1,22 % [-23,95 %; 21,51 %] 0,9162	1,08 [0,56; 2,06] 0,8186

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0891								
ja	6/12 (50,0%)	37,78 [3,65; NA]	3/4 (75,0%)	7,36 [0,99; NA]	0,33 [0,03; 4,19] 0,3980	0,67 [0,30; 1,48] 0,3206	-25,00 % [-76,00 %; 26,00 %] 0,3367	0,26 [0,06; 1,20] 0,0839
nein	25/46 (54,3%)	9,23 [3,78; NA]	22/46 (47,8%)	25,69 [16,92; NA]	1,30 [0,57; 2,95] 0,5338	1,14 [0,76; 1,70] 0,5327	6,52 % [-13,86 %; 26,91 %] 0,5306	1,40 [0,79; 2,49] 0,2500
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,5206								
Asiatisch	13/25 (52,0%)	9,20 [4,67; NA]	9/22 (40,9%)	NA [16,92; NA]	1,56 [0,49; 4,98] 0,4519	1,27 [0,68; 2,38] 0,4538	11,09 % [-17,29 %; 39,47 %] 0,4438	1,59 [0,68; 3,74] 0,2840
Kaukasisch	16/29 (55,2%)	14,52 [2,79; NA]	16/28 (57,1%)	18,43 [2,07; NA]	0,92 [0,32; 2,63] 0,8819	0,97 [0,61; 1,53] 0,8808	-1,97 % [-27,73 %; 23,79 %] 0,8808	1,08 [0,54; 2,16] 0,8336
andere	2/4 (50,0%)	21,88 [0,95; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,2737								
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [1,91; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,95; NA]	0,27 [0,02; 3,65] 0,3271	0,39 [0,05; 2,83] 0,3506	-26,19 % [-73,45 %; 21,07 %] 0,2774	0,33 [0,03; 3,18] 0,3374
Europa	14/24 (58,3%)	16,62 [3,61; 33,22]	12/19 (63,2%)	14,88 [1,97; NA]	0,82 [0,24; 2,81] 0,7508	0,92 [0,57; 1,50] 0,7466	-4,82 % [-34,14 %; 24,49 %] 0,7470	1,12 [0,52; 2,43] 0,7660

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	13/25 (52,0%)	9,20 [4,67; NA]	8/21 (38,1%)	NA [16,92; NA]	1,76 [0,54; 5,73] 0,3509	1,37 [0,70; 2,65] 0,3574	13,90 % [-14,64 %; 42,45 %] 0,3397	1,81 [0,75; 4,38] 0,1896
Rest der Welt	3/3 (100,0%)	2,79 [1,97; NA]	2/3 (66,7%)	24,38 [0,99; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	1,50 [0,67; 3,34] 0,3206	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	3,35 [0,34; 33,36] 0,3029
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,3089								
ja	8/14 (57,1%)	8,31 [3,61; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,99; NA]	2,33 [0,46; 11,81] 0,3118	1,57 [0,64; 3,88] 0,3270	20,78 % [-17,69 %; 59,25 %] 0,2898	1,68 [0,50; 5,65] 0,4025
nein	23/44 (52,3%)	17,15 [6,47; NA]	21/39 (53,8%)	20,34 [11,60; NA]	0,94 [0,40; 2,23] 0,8867	0,97 [0,65; 1,46] 0,8859	-1,57 % [-23,08 %; 19,93 %] 0,8860	1,06 [0,58; 1,92] 0,8513
Erste Verschlechterung - EQ5D-VAS $\geq$ Schwellenwert 15; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,5579								
hoch	28/54 (51,9%)	16,62 [6,47; NA]	23/48 (47,9%)	25,69 [16,92; NA]	1,17 [0,54; 2,55] 0,6930	1,08 [0,73; 1,60] 0,6925	3,94 % [-15,49 %; 23,36 %] 0,6913	1,27 [0,73; 2,20] 0,4034
niedrig	3/4 (75,0%)	2,37 [0,95; NA]	2/2 (100,0%)	4,72 [2,07; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,75 [0,43; 1,32] 0,3190	-25,00 % [-67,43 %; 17,43 %] 0,2482	1,06 [0,17; 6,47] 0,9512

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P – RCT**FACT-P (Gesamtscore)**

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: FACT-P (Gesamtscore) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4								
Gesamtpopulation	19/58 (32,8%)	NA [16,62; NA]	24/50 (48,0%)	22,11 [11,60; NA]	0,50 [0,22; 1,10] 0,0841	0,66 [0,41; 1,06] 0,0828	-16,50 % [-34,80 %; 1,80 %] 0,0772	0,65 [0,35; 1,22] 0,1798
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,95								
<65 Jahre	4/20 (20,0%)	NA [15,51; NA]	9/24 (37,5%)	36,96 [11,60; NA]	0,42 [0,11; 1,64] 0,2104	0,53 [0,19; 1,48] 0,2259	-17,50 % [-43,62 %; 8,62 %] 0,1892	0,59 [0,18; 1,91] 0,3739
≥ 65 bis <75 Jahre	9/21 (42,9%)	26,09 [3,68; NA]	12/20 (60,0%)	17,51 [2,79; NA]	0,50 [0,14; 1,73] 0,2783	0,71 [0,39; 1,31] 0,2795	-17,14 % [-47,29 %; 13,01 %] 0,2651	0,73 [0,31; 1,73] 0,4704
≥ 75 Jahre	6/17 (35,3%)	NA [5,88; NA]	3/6 (50,0%)	25,82 [1,05; NA]	0,55 [0,08; 3,59] 0,5349	0,71 [0,25; 1,97] 0,5062	-14,71 % [-60,71 %; 31,30 %] 0,5310	0,76 [0,19; 3,03] 0,6917

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,26								
ja	12/39 (30,8%)	NA [15,51; NA]	18/30 (60,0%)	17,45 [9,20; 25,82]	0,30 [0,11; 0,80] 0,0159	0,51 [0,29; 0,89] 0,0182	-29,23 % [-51,97 %; -6,49 %] 0,0118	0,56 [0,27; 1,16] 0,1182
nein	7/19 (36,8%)	NA [6,47; NA]	6/20 (30,0%)	36,96 [22,11; NA]	1,36 [0,36; 5,17] 0,6547	1,23 [0,50; 2,99] 0,6515	6,84 % [-22,72 %; 36,40 %] 0,6501	1,13 [0,38; 3,39] 0,8241
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,5837								
0	13/28 (46,4%)	26,09 [5,59; NA]	12/22 (54,5%)	20,34 [5,22; NA]	0,72 [0,24; 2,21] 0,5727	0,85 [0,49; 1,48] 0,5667	-8,12 % [-35,94 %; 19,71 %] 0,5675	0,85 [0,39; 1,87] 0,6897
1 bis 3	4/16 (25,0%)	NA [6,47; NA]	8/18 (44,4%)	22,11 [11,07; NA]	0,42 [0,10; 1,80] 0,2433	0,56 [0,21; 1,52] 0,2563	-19,44 % [-50,70 %; 11,81 %] 0,2228	0,64 [0,19; 2,13] 0,4667
>3	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,92; NA]	0,25 [0,04; 1,77] 0,1603	0,36 [0,08; 1,59] 0,1758	-25,71 % [-61,18 %; 9,75 %] 0,1553	0,37 [0,07; 2,00] 0,2465
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,0576								
0	15/41 (36,6%)	NA [14,72; NA]	11/32 (34,4%)	36,96 [20,34; NA]	1,10 [0,42; 2,90] 0,8459	1,06 [0,57; 1,99] 0,8452	2,21 % [-19,88 %; 24,31 %] 0,8445	1,15 [0,53; 2,50] 0,7301
≥ 1	4/17 (23,5%)	NA [2,14; NA]	13/18 (72,2%)	10,12 [3,58; 25,82]	0,12 [0,03; 0,54] 0,0045	0,33 [0,13; 0,80] 0,0150	-48,69 % [-77,58 %; -19,80 %] p<0,001	0,32 [0,10; 0,99] 0,0479
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,1435								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
ja	1/10 (10,0%)	NA [9,23; NA]	5/8 (62,5%)	20,34 [0,92; NA]	0,07 [0,01; 0,82] 0,0225	0,16 [0,02; 1,11] 0,0635	-52,50 % [-90,86 %; -14,14 %] 0,0073	0,18 [0,02; 1,55] 0,1184
nein	18/48 (37,5%)	NA [14,72; NA]	19/42 (45,2%)	36,96 [11,07; NA]	0,73 [0,31; 1,69] 0,4592	0,83 [0,51; 1,36] 0,4567	-7,74 % [-28,09 %; 12,61 %] 0,4561	0,87 [0,46; 1,66] 0,6693
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,1268								
ja	12/38 (31,6%)	NA [15,51; NA]	18/31 (58,1%)	18,43 [10,12; 25,82]	0,33 [0,12; 0,90] 0,0284	0,54 [0,31; 0,95] 0,0316	-26,49 % [-49,29 %; -3,68 %] 0,0228	0,48 [0,23; 1,01] 0,0518
nein	7/20 (35,0%)	NA [2,76; NA]	6/19 (31,6%)	NA [17,45; NA]	1,17 [0,31; 4,43] 0,8231	1,11 [0,45; 2,70] 0,8211	3,42 % [-26,14 %; 32,98 %] 0,8206	1,30 [0,44; 3,90] 0,6357
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0569								
ja	10/20 (50,0%)	16,62 [3,68; NA]	6/17 (35,3%)	NA [4,04; NA]	1,83 [0,49; 6,90] 0,3748	1,42 [0,65; 3,09] 0,3806	14,71 % [-16,86 %; 46,27 %] 0,3611	1,56 [0,57; 4,30] 0,3895
nein	9/38 (23,7%)	NA [26,09; NA]	18/33 (54,5%)	20,34 [11,04; NA]	0,26 [0,09; 0,71] 0,0080	0,43 [0,23; 0,83] 0,0119	-30,86 % [-52,57 %; -9,15 %] 0,0053	0,42 [0,19; 0,95] 0,0361

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) ≥ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,8317								
≤10	5/17 (29,4%)	NA [15,51; NA]	6/16 (37,5%)	36,96 [3,58; NA]	0,69 [0,16; 2,97] 0,6276	0,78 [0,30; 2,07] 0,6238	-8,09 % [-40,21 %; 24,03 %] 0,6216	0,65 [0,20; 2,16] 0,4857
>10	14/41 (34,1%)	NA [11,96; NA]	18/34 (52,9%)	20,34 [11,04; NA]	0,46 [0,18; 1,17] 0,1037	0,64 [0,38; 1,10] 0,1050	-18,79 % [-40,98 %; 3,39 %] 0,0968	0,76 [0,38; 1,54] 0,4519
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) ≥ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0477								
ja	4/12 (33,3%)	NA [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	3,45 [0,92; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0253	0,33 [0,15; 0,74] 0,0071	-66,67 % [-93,34 %; -39,99 %] p<0,001	0,18 [0,04; 0,81] 0,0253
nein	15/46 (32,6%)	NA [16,62; NA]	20/46 (43,5%)	25,82 [17,51; NA]	0,63 [0,27; 1,47] 0,2856	0,75 [0,44; 1,27] 0,2876	-10,87 % [-30,59 %; 8,85 %] 0,2799	0,77 [0,39; 1,51] 0,4495
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) ≥ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,6503								
Asiatisch	10/25 (40,0%)	NA [3,68; NA]	11/22 (50,0%)	36,96 [9,20; NA]	0,67 [0,21; 2,12] 0,4961	0,80 [0,42; 1,51] 0,4920	-10,00 % [-38,38 %; 18,38 %] 0,4898	0,88 [0,37; 2,09] 0,7770
Kaukasisch	9/29 (31,0%)	NA [14,72; NA]	13/28 (46,4%)	20,34 [11,04; NA]	0,52 [0,18; 1,53] 0,2368	0,67 [0,34; 1,31] 0,2406	-15,39 % [-40,39 %; 9,60 %] 0,2274	0,66 [0,28; 1,55] 0,3444
andere	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) ≥ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,5201								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	4/7 (57,1%)	18,43 [0,92; NA]	0,15 [0,01; 2,05] 0,1508	0,29 [0,04; 1,95] 0,2039	-40,48 % [-87,73 %; 6,78 %] 0,0932	0,22 [0,02; 1,97] 0,1743
Europa	7/24 (29,2%)	NA [14,72; NA]	10/19 (52,6%)	20,34 [5,22; NA]	0,37 [0,11; 1,31] 0,1224	0,55 [0,26; 1,18] 0,1256	-23,46 % [-52,36 %; 5,43 %] 0,1114	0,63 [0,24; 1,66] 0,3473
Asien	10/25 (40,0%)	NA [3,68; NA]	10/21 (47,6%)	36,96 [10,12; NA]	0,73 [0,23; 2,37] 0,6076	0,84 [0,44; 1,62] 0,6030	-7,62 % [-36,34 %; 21,10 %] 0,6031	0,93 [0,39; 2,25] 0,8759
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [9,23; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	NA [NA; NA]	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	NA [0,00; NA] 0,9990
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,6428								
ja	3/14 (21,4%)	NA [5,59; NA]	5/11 (45,5%)	36,96 [2,00; NA]	0,33 [0,06; 1,87] 0,2104	0,47 [0,14; 1,56] 0,2170	-24,03 % [-60,47 %; 12,41 %] 0,1963	0,52 [0,12; 2,18] 0,3725
nein	16/44 (36,4%)	NA [14,72; NA]	19/39 (48,7%)	20,34 [11,60; NA]	0,60 [0,25; 1,45] 0,2582	0,75 [0,45; 1,24] 0,2576	-12,35 % [-33,52 %; 8,81 %] 0,2527	0,76 [0,39; 1,48] 0,4166

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (Gesamtscore) $\geq$ Schwellenwert 23,4; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,3248								
hoch	17/54 (31,5%)	NA [15,51; NA]	23/48 (47,9%)	25,82 [11,60; NA]	0,50 [0,22; 1,12] 0,0913	0,66 [0,40; 1,07] 0,0941	-16,44 % [-35,23 %; 2,36 %] 0,0865	0,72 [0,39; 1,35] 0,3100
niedrig	2/4 (50,0%)	NA [2,14; NA]	1/2 (50,0%)	NA [0,92; NA]	1,00 [0,03; 29,81] 1,0000	1,00 [0,18; 5,46] 1,0000	0,00 % [-84,87 %; 84,87 %] 1,0000	0,35 [0,02; 5,89] 0,4689
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

Gesamtscore FACT-G

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Gesamtscore FACT-G - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2								
Gesamtpopulation	26/58 (44,8%)	26,09 [15,51; NA]	24/50 (48,0%)	21,22 [11,04; NA]	0,82 [0,38; 1,77] 0,6076	0,90 [0,60; 1,35] 0,6023	-4,97 % [-23,73 %; 13,79 %] 0,6035	0,90 [0,51; 1,61] 0,7294
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,4188								
<65 Jahre	6/20 (30,0%)	NA [15,51; NA]	8/24 (33,3%)	NA [11,04; NA]	0,86 [0,24; 3,08] 0,8152	0,90 [0,37; 2,16] 0,8137	-3,33 % [-30,88 %; 24,22 %] 0,8125	1,02 [0,35; 2,95] 0,9716
≥ 65 bis <75 Jahre	10/21 (47,6%)	26,09 [9,23; NA]	13/20 (65,0%)	11,04 [1,87; NA]	0,49 [0,14; 1,72] 0,2682	0,73 [0,42; 1,27] 0,2692	-17,38 % [-47,27 %; 12,51 %] 0,2544	0,58 [0,25; 1,35] 0,2051
≥ 75 Jahre	10/17 (58,8%)	16,62 [2,89; NA]	3/6 (50,0%)	21,22 [1,05; NA]	1,43 [0,22; 9,26] 0,7139	1,18 [0,48; 2,88] 0,7215	8,82 % [-37,52 %; 55,17 %] 0,7090	1,77 [0,48; 6,56] 0,3954
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,5201								
ja	17/39 (43,6%)	17,45 [11,99; NA]	17/30 (56,7%)	15,64 [8,31; NA]	0,59 [0,23; 1,54] 0,2850	0,77 [0,48; 1,24] 0,2787	-13,08 % [-36,67 %; 10,52 %] 0,2773	0,86 [0,44; 1,69] 0,6619
nein	9/19 (47,4%)	40,38 [6,47; NA]	7/20 (35,0%)	NA [10,05; NA]	1,67 [0,46; 6,05] 0,4385	1,35 [0,63; 2,90] 0,4366	12,37 % [-18,31 %; 43,04 %] 0,4294	1,30 [0,48; 3,50] 0,6051
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7713								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	14/28 (50,0%)	26,09 [9,23; NA]	12/22 (54,5%)	18,43 [11,04; NA]	0,83 [0,27; 2,55] 0,7519	0,92 [0,54; 1,56] 0,7484	-4,55 % [-32,40 %; 23,31 %] 0,7491	0,83 [0,38; 1,80] 0,6347
1 bis 3	7/16 (43,8%)	15,51 [1,91; NA]	8/18 (44,4%)	NA [10,05; NA]	0,97 [0,25; 3,77] 0,9680	0,98 [0,46; 2,10] 0,9675	-0,69 % [-34,13 %; 32,74 %] 0,9675	1,37 [0,50; 3,79] 0,5438
>3	5/14 (35,7%)	19,35 [17,45; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,92; NA]	0,83 [0,16; 4,44] 0,8342	0,89 [0,32; 2,51] 0,8300	-4,29 % [-43,68 %; 35,11 %] 0,8311	0,93 [0,25; 3,48] 0,9121
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3969								
0	19/41 (46,3%)	33,18 [11,99; NA]	12/32 (37,5%)	NA [11,07; NA]	1,44 [0,56; 3,70] 0,4514	1,24 [0,71; 2,15] 0,4551	8,84 % [-13,84 %; 31,52 %] 0,4448	1,25 [0,61; 2,59] 0,5403
≥ 1	7/17 (41,2%)	19,35 [1,81; NA]	12/18 (66,7%)	15,64 [2,79; 21,22]	0,35 [0,09; 1,39] 0,1359	0,62 [0,32; 1,19] 0,1496	-25,49 % [-57,45 %; 6,47 %] 0,1180	0,79 [0,31; 2,03] 0,6279
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3543								
ja	2/10 (20,0%)	NA [4,67; NA]	4/8 (50,0%)	18,43 [0,92; NA]	0,25 [0,03; 2,00] 0,1923	0,40 [0,10; 1,66] 0,2060	-30,00 % [-72,60 %; 12,60 %] 0,1675	0,58 [0,10; 3,23] 0,5362
nein	24/48 (50,0%)	19,35 [11,99; NA]	20/42 (47,6%)	36,96 [11,04; NA]	1,10 [0,48; 2,52] 0,8226	1,05 [0,69; 1,61] 0,8220	2,38 % [-18,31 %; 23,07 %] 0,8216	1,07 [0,59; 1,95] 0,8138

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,1201								
ja	17/38 (44,7%)	26,09 [15,51; NA]	18/31 (58,1%)	15,64 [11,04; NA]	0,58 [0,22; 1,52] 0,2742	0,77 [0,48; 1,22] 0,2697	-13,33 % [-36,82 %; 10,16 %] 0,2661	0,68 [0,35; 1,32] 0,2519
nein	9/20 (45,0%)	17,45 [2,76; NA]	6/19 (31,6%)	NA [8,31; NA]	1,77 [0,48; 6,56] 0,3953	1,43 [0,63; 3,24] 0,3974	13,42 % [-16,78 %; 43,62 %] 0,3838	1,73 [0,61; 4,89] 0,3034
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0644								
ja	13/20 (65,0%)	16,62 [2,89; 40,38]	6/17 (35,3%)	NA [4,04; NA]	3,40 [0,88; 13,19] 0,0755	1,84 [0,90; 3,78] 0,0962	29,71 % [-1,17 %; 60,58 %] 0,0593	1,99 [0,75; 5,24] 0,1645
nein	13/38 (34,2%)	NA [15,51; NA]	18/33 (54,5%)	17,51 [11,04; NA]	0,43 [0,17; 1,13] 0,0871	0,63 [0,37; 1,08] 0,0903	-20,33 % [-43,05 %; 2,38 %] 0,0794	0,66 [0,32; 1,35] 0,2596
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,87								
≤ 10	8/17 (47,1%)	26,09 [4,67; NA]	7/16 (43,8%)	36,96 [1,87; NA]	1,14 [0,29; 4,51] 0,8510	1,08 [0,51; 2,28] 0,8489	3,31 % [-30,66 %; 37,28 %] 0,8486	0,93 [0,34; 2,58] 0,8951
> 10	18/41 (43,9%)	19,32 [11,07; NA]	17/34 (50,0%)	18,43 [11,04; NA]	0,78 [0,31; 1,95] 0,6007	0,88 [0,54; 1,42] 0,5972	-6,10 % [-28,75 %; 16,56 %] 0,5978	1,02 [0,53; 1,98] 0,9506

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0373								
ja	5/12 (41,7%)	18,38 [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	3,25 [0,92; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0486	0,42 [0,21; 0,81] 0,0104	-58,33 % [-86,23 %; -30,44 %] p<0,001	0,20 [0,04; 0,91] 0,0369
nein	21/46 (45,7%)	33,18 [11,99; NA]	20/46 (43,5%)	36,96 [11,07; NA]	1,09 [0,48; 2,49] 0,8347	1,05 [0,67; 1,66] 0,8339	2,17 % [-18,13 %; 22,48 %] 0,8338	1,11 [0,60; 2,05] 0,7402
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,6683								
Asiatisch	12/25 (48,0%)	26,09 [2,76; NA]	12/22 (54,5%)	15,64 [5,52; NA]	0,77 [0,24; 2,43] 0,6577	0,88 [0,50; 1,54] 0,6537	-6,55 % [-35,12 %; 22,03 %] 0,6534	0,95 [0,42; 2,11] 0,8907
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	19,35 [11,99; NA]	12/28 (42,9%)	21,22 [11,04; NA]	1,24 [0,44; 3,54] 0,6840	1,13 [0,64; 1,99] 0,6822	5,42 % [-20,40 %; 31,24 %] 0,6808	1,17 [0,54; 2,55] 0,6882
andere	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,2019								
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [40,38; NA]	4/7 (57,1%)	18,43 [0,92; NA]	0,15 [0,01; 2,05] 0,1508	0,29 [0,04; 1,95] 0,2039	-40,48 % [-87,73 %; 6,78 %] 0,0932	0,00 [0,00; NA] 0,9968
Europa	12/24 (50,0%)	16,62 [11,99; 33,18]	9/19 (47,4%)	21,22 [11,04; NA]	1,11 [0,33; 3,71] 0,8655	1,06 [0,57; 1,96] 0,8643	2,63 % [-27,44 %; 32,70 %] 0,8638	1,55 [0,64; 3,76] 0,3281

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	12/25 (48,0%)	26,09 [2,76; NA]	11/21 (52,4%)	15,64 [8,31; NA]	0,84 [0,26; 2,68] 0,7697	0,92 [0,51; 1,63] 0,7666	-4,38 % [-33,36 %; 24,60 %] 0,7670	1,03 [0,45; 2,34] 0,9423
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [9,23; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	NA [NA; NA]	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	NA [0,00; NA] 0,9990
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,6002								
ja	5/14 (35,7%)	NA [4,67; NA]	6/11 (54,5%)	36,96 [0,99; NA]	0,46 [0,09; 2,32] 0,3562	0,65 [0,27; 1,59] 0,3488	-18,83 % [-57,51 %; 19,84 %] 0,3399	0,75 [0,22; 2,49] 0,6357
nein	21/44 (47,7%)	26,09 [11,99; NA]	18/39 (46,2%)	21,22 [11,04; NA]	1,07 [0,45; 2,53] 0,8867	1,03 [0,65; 1,64] 0,8861	1,57 % [-19,93 %; 23,08 %] 0,8860	1,06 [0,56; 1,99] 0,8613
Erste Verschlechterung - FACT-G $\geq$ Schwellenwert 16,2; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,3134								
hoch	23/54 (42,6%)	33,18 [15,51; NA]	23/48 (47,9%)	21,22 [11,07; NA]	0,81 [0,37; 1,76] 0,5915	0,89 [0,58; 1,36] 0,5893	-5,32 % [-24,65 %; 14,01 %] 0,5893	0,99 [0,55; 1,76] 0,9631
niedrig	3/4 (75,0%)	22,72 [2,14; NA]	1/2 (50,0%)	NA [0,92; NA]	3,00 [0,08; 107,45] 0,5762	1,50 [0,34; 6,70] 0,5955	25,00 % [-56,26 %; 100,00 %] 0,5465	0,35 [0,02; 5,89] 0,4689

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

PWB (FACT-P)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: PWB (FACT-P) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2								
Gesamtpopulation	31/58 (53,4%)	17,45 [6,47; NA]	24/50 (48,0%)	44,22 [11,04; NA]	1,18 [0,55; 2,54] 0,6803	1,08 [0,75; 1,57] 0,6772	4,01 % [-14,89 %; 22,91 %] 0,6775	1,33 [0,78; 2,29] 0,2968
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,555								
<65 Jahre	8/20 (40,0%)	NA [3,71; NA]	12/24 (50,0%)	44,22 [8,77; NA]	0,67 [0,20; 2,21] 0,5120	0,80 [0,41; 1,56] 0,5136	-10,00 % [-39,34 %; 19,34 %] 0,5042	0,98 [0,39; 2,45] 0,9696
≥ 65 bis <75 Jahre	12/21 (57,1%)	17,51 [1,87; NA]	10/20 (50,0%)	17,51 [4,63; NA]	1,33 [0,39; 4,57] 0,6507	1,14 [0,64; 2,03] 0,6483	7,14 % [-23,32 %; 37,61 %] 0,6459	1,46 [0,63; 3,39] 0,3775
≥ 75 Jahre	11/17 (64,7%)	13,88 [1,91; NA]	2/6 (33,3%)	NA [10,12; NA]	3,67 [0,51; 26,22] 0,1924	1,94 [0,59; 6,35] 0,2725	31,37 % [-12,66 %; 75,40 %] 0,1626	2,22 [0,48; 10,17] 0,3055
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,8545								
ja	22/39 (56,4%)	15,51 [3,71; NA]	16/30 (53,3%)	15,67 [9,20; NA]	1,13 [0,44; 2,95] 0,8004	1,06 [0,69; 1,63] 0,7999	3,08 % [-20,61 %; 26,76 %] 0,7990	1,26 [0,66; 2,41] 0,4910
nein	9/19 (47,4%)	26,09 [6,47; NA]	8/20 (40,0%)	44,22 [11,01; NA]	1,35 [0,38; 4,80] 0,6471	1,18 [0,58; 2,42] 0,6435	7,37 % [-23,70 %; 38,43 %] 0,6420	1,38 [0,53; 3,60] 0,5110
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,1148								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	20/28 (71,4%)	9,20 [1,87; 25,79]	10/22 (45,5%)	NA [9,23; NA]	3,00 [0,93; 9,70] 0,0654	1,57 [0,94; 2,63] 0,0849	25,97 % [-0,73 %; 52,67 %] 0,0566	2,20 [1,03; 4,73] 0,0421
1 bis 3	7/16 (43,8%)	15,51 [1,91; NA]	9/18 (50,0%)	44,22 [10,12; NA]	0,78 [0,20; 3,01] 0,7196	0,88 [0,42; 1,80] 0,7172	-6,25 % [-39,78 %; 27,28 %] 0,7149	1,26 [0,46; 3,49] 0,6530
>3	4/14 (28,6%)	NA [3,71; NA]	5/10 (50,0%)	13,01 [0,92; NA]	0,40 [0,07; 2,18] 0,2953	0,57 [0,20; 1,61] 0,2890	-21,43 % [-60,42 %; 17,56 %] 0,2814	0,52 [0,14; 1,96] 0,3375
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3266								
0	23/41 (56,1%)	15,51 [6,47; NA]	14/32 (43,8%)	44,22 [11,60; NA]	1,64 [0,65; 4,17] 0,2984	1,28 [0,80; 2,07] 0,3072	12,35 % [-10,59 %; 35,29 %] 0,2914	1,63 [0,84; 3,18] 0,1517
≥1	8/17 (47,1%)	44,42 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	12,12 [8,77; NA]	0,71 [0,19; 2,69] 0,6203	0,85 [0,44; 1,63] 0,6177	-8,50 % [-41,51 %; 24,52 %] 0,6140	0,90 [0,34; 2,37] 0,8299
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,0977								
ja	3/10 (30,0%)	44,42 [3,71; NA]	5/8 (62,5%)	11,99 [0,92; NA]	0,26 [0,04; 1,84] 0,1802	0,48 [0,16; 1,43] 0,1862	-32,50 % [-76,46 %; 11,46 %] 0,1473	0,36 [0,07; 1,87] 0,2249
nein	28/48 (58,3%)	15,51 [2,83; 26,09]	19/42 (45,2%)	NA [11,04; NA]	1,69 [0,73; 3,91] 0,2173	1,29 [0,86; 1,94] 0,2239	13,10 % [-7,43 %; 33,62 %] 0,2110	1,63 [0,91; 2,92] 0,1007

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,1059								
ja	17/38 (44,7%)	26,09 [6,70; NA]	17/31 (54,8%)	15,67 [11,01; NA]	0,67 [0,26; 1,73] 0,4072	0,82 [0,51; 1,31] 0,4022	-10,10 % [-33,70 %; 13,50 %] 0,4014	0,96 [0,49; 1,89] 0,9099
nein	14/20 (70,0%)	9,20 [1,94; 25,79]	7/19 (36,8%)	NA [2,79; NA]	4,00 [1,05; 15,21] 0,0404	1,90 [0,99; 3,66] 0,0547	33,16 % [3,60 %; 62,72 %] 0,0279	2,34 [0,94; 5,80] 0,0672
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,2161								
ja	13/20 (65,0%)	11,14 [2,14; NA]	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	3,40 [0,88; 13,19] 0,0755	1,84 [0,90; 3,78] 0,0962	29,71 % [-1,17 %; 60,58 %] 0,0593	2,18 [0,83; 5,75] 0,1144
nein	18/38 (47,4%)	26,09 [5,59; NA]	18/33 (54,5%)	15,67 [11,01; NA]	0,75 [0,29; 1,91] 0,5491	0,87 [0,55; 1,37] 0,5456	-7,18 % [-30,43 %; 16,07 %] 0,5452	1,06 [0,55; 2,04] 0,8648
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,2626								
≤ 10	12/17 (70,6%)	13,32 [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	NA [11,01; NA]	3,09 [0,73; 12,98] 0,1247	1,61 [0,86; 3,04] 0,1396	26,84 % [-5,72 %; 59,40 %] 0,1062	2,03 [0,80; 5,18] 0,1363
> 10	19/41 (46,3%)	17,51 [4,67; NA]	17/34 (50,0%)	17,51 [9,23; NA]	0,86 [0,35; 2,15] 0,7538	0,93 [0,58; 1,48] 0,7516	-3,66 % [-26,36 %; 19,04 %] 0,7521	1,12 [0,58; 2,15] 0,7437

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0102								
ja	5/12 (41,7%)	NA [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	4,16 [0,99; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0486	0,42 [0,21; 0,81] 0,0104	-58,33 % [-86,23 %; -30,44 %] p<0,001	0,28 [0,07; 1,13] 0,0736
nein	26/46 (56,5%)	15,51 [5,59; 44,42]	20/46 (43,5%)	44,22 [11,99; NA]	1,69 [0,74; 3,85] 0,2134	1,30 [0,86; 1,97] 0,2161	13,04 % [-7,22 %; 33,30 %] 0,2070	1,65 [0,92; 2,96] 0,0935
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,7803								
Asiatisch	15/25 (60,0%)	15,69 [1,94; NA]	11/22 (50,0%)	44,22 [9,20; NA]	1,50 [0,47; 4,77] 0,4961	1,20 [0,71; 2,03] 0,4972	10,00 % [-18,38 %; 38,38 %] 0,4898	1,62 [0,74; 3,55] 0,2245
Kaukasisch	15/29 (51,7%)	16,62 [6,70; NA]	13/28 (46,4%)	NA [11,01; NA]	1,24 [0,44; 3,50] 0,6919	1,11 [0,66; 1,89] 0,6901	5,30 % [-20,63 %; 31,22 %] 0,6889	1,36 [0,65; 2,87] 0,4179
andere	1/4 (25,0%)	NA [0,95; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,7077								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,92; NA]	0,67 [0,07; 6,41] 0,7353	0,78 [0,19; 3,21] 0,7284	-9,52 % [-62,12 %; 43,08 %] 0,7227	0,74 [0,12; 4,43] 0,7407
Europa	13/24 (54,2%)	15,51 [6,47; 17,51]	10/19 (52,6%)	17,51 [9,23; NA]	1,06 [0,32; 3,55] 0,9211	1,03 [0,59; 1,81] 0,9203	1,54 % [-28,49 %; 31,56 %] 0,9202	1,57 [0,68; 3,63] 0,2892

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	15/25 (60,0%)	15,69 [1,94; NA]	10/21 (47,6%)	44,22 [10,12; NA]	1,65 [0,51; 5,33] 0,4062	1,26 [0,73; 2,19] 0,4111	12,38 % [-16,34 %; 41,10 %] 0,3982	1,72 [0,77; 3,85] 0,1862
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [9,20; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,99; NA]	1,00 [0,03; 29,81] 1,0000	1,00 [0,10; 9,61] 1,0000	0,00 % [-75,44 %; 75,44 %] 1,0000	0,82 [0,05; 13,24] 0,8866
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,7731								
ja	7/14 (50,0%)	17,45 [5,59; NA]	5/11 (45,5%)	NA [0,99; NA]	1,20 [0,25; 5,84] 0,8249	1,10 [0,48; 2,53] 0,8225	4,55 % [-34,85 %; 43,94 %] 0,8211	1,20 [0,38; 3,81] 0,7519
nein	24/44 (54,5%)	16,62 [2,83; NA]	19/39 (48,7%)	44,22 [11,04; NA]	1,26 [0,53; 3,00] 0,5981	1,12 [0,74; 1,70] 0,5980	5,83 % [-15,68 %; 27,33 %] 0,5954	1,43 [0,78; 2,61] 0,2461
Erste Verschlechterung - FACT-P (PWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,6807								
hoch	28/54 (51,9%)	17,45 [6,47; NA]	23/48 (47,9%)	44,22 [11,60; NA]	1,17 [0,54; 2,55] 0,6930	1,08 [0,73; 1,60] 0,6925	3,94 % [-15,49 %; 23,36 %] 0,6913	1,34 [0,77; 2,34] 0,2936
niedrig	3/4 (75,0%)	14,11 [0,99; NA]	1/2 (50,0%)	NA [2,79; NA]	3,00 [0,08; 107,45] 0,5762	1,50 [0,34; 6,70] 0,5955	25,00 % [-56,26 %; 100,00 %] 0,5465	1,41 [0,12; 15,84] 0,7832

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

SWB (FACT-P)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: SWB (FACT-P) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2								
Gesamtpopulation	31/58 (53,4%)	17,74 [8,35; 40,38]	30/50 (60,0%)	11,04 [7,46; 25,82]	0,72 [0,33; 1,57] 0,4164	0,87 [0,62; 1,21] 0,4096	-7,87 % [-26,55 %; 10,82 %] 0,4093	0,82 [0,49; 1,38] 0,4650
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,0616								
<65 Jahre	12/20 (60,0%)	14,52 [1,87; NA]	12/24 (50,0%)	13,80 [7,33; NA]	1,50 [0,45; 4,98] 0,5120	1,20 [0,70; 2,05] 0,5056	10,00 % [-19,34 %; 39,34 %] 0,5042	1,66 [0,73; 3,78] 0,2288
≥65 bis <75 Jahre	8/21 (38,1%)	40,38 [18,40; NA]	12/20 (60,0%)	9,30 [2,60; NA]	0,41 [0,12; 1,44] 0,1659	0,63 [0,33; 1,22] 0,1722	-21,90 % [-51,78 %; 7,97 %] 0,1507	0,38 [0,15; 0,97] 0,0436
≥75 Jahre	11/17 (64,7%)	7,89 [0,99; 14,72]	6/6 (100,0%)	7,46 [0,07; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0978	0,65 [0,46; 0,92] 0,0151	-35,29 % [-58,01 %; -12,58 %] 0,0023	0,79 [0,29; 2,15] 0,6426
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9449								
ja	21/39 (53,8%)	14,52 [4,67; NA]	19/30 (63,3%)	8,77 [5,55; 25,82]	0,68 [0,26; 1,79] 0,4320	0,85 [0,57; 1,27] 0,4244	-9,49 % [-32,77 %; 13,80 %] 0,4245	0,82 [0,43; 1,53] 0,5288
nein	10/19 (52,6%)	26,09 [1,94; NA]	11/20 (55,0%)	13,80 [3,71; NA]	0,91 [0,26; 3,20] 0,8836	0,96 [0,53; 1,71] 0,8822	-2,37 % [-33,66 %; 28,93 %] 0,8821	0,88 [0,37; 2,08] 0,7631
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,9314								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	14/28 (50,0%)	26,09 [4,67; NA]	12/22 (54,5%)	18,43 [3,71; NA]	0,83 [0,27; 2,55] 0,7519	0,92 [0,54; 1,56] 0,7484	-4,55 % [-32,40 %; 23,31 %] 0,7491	0,79 [0,36; 1,73] 0,5633
1 bis 3	9/16 (56,3%)	13,83 [1,05; NA]	12/18 (66,7%)	8,82 [5,55; NA]	0,64 [0,16; 2,58] 0,5388	0,84 [0,49; 1,45] 0,5387	-10,42 % [-43,05 %; 22,22 %] 0,5316	0,92 [0,39; 2,18] 0,8464
>3	8/14 (57,1%)	19,35 [0,99; NA]	6/10 (60,0%)	7,46 [0,92; NA]	0,89 [0,17; 4,63] 0,8910	0,95 [0,48; 1,88] 0,8881	-2,86 % [-42,78 %; 37,07 %] 0,8884	0,88 [0,29; 2,64] 0,8162
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,8332								
0	23/41 (56,1%)	17,74 [11,11; 40,38]	18/32 (56,3%)	11,04 [5,55; NA]	0,99 [0,39; 2,52] 0,9897	1,00 [0,66; 1,50] 0,9896	-0,15 % [-23,09 %; 22,79 %] 0,9896	0,88 [0,47; 1,64] 0,6939
≥1	8/17 (47,1%)	19,35 [1,94; NA]	12/18 (66,7%)	11,04 [5,52; 25,82]	0,44 [0,11; 1,74] 0,2482	0,71 [0,39; 1,29] 0,2558	-19,61 % [-51,81 %; 12,60 %] 0,2328	0,86 [0,35; 2,11] 0,7418
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,4045								
ja	4/10 (40,0%)	NA [0,95; NA]	6/8 (75,0%)	6,01 [0,07; NA]	0,22 [0,03; 1,71] 0,1490	0,53 [0,23; 1,26] 0,1510	-35,00 % [-77,69 %; 7,69 %] 0,1081	0,52 [0,14; 1,85] 0,3100
nein	27/48 (56,3%)	17,74 [8,35; 40,38]	24/42 (57,1%)	11,04 [7,46; 36,96]	0,96 [0,42; 2,22] 0,9324	0,98 [0,69; 1,41] 0,9320	-0,89 % [-21,41 %; 19,62 %] 0,9320	0,91 [0,52; 1,60] 0,7544

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,1251								
ja	20/38 (52,6%)	19,35 [11,99; 40,38]	21/31 (67,7%)	8,77 [4,63; 18,43]	0,53 [0,20; 1,42] 0,2069	0,78 [0,53; 1,14] 0,2015	-15,11 % [-37,98 %; 7,75 %] 0,1952	0,57 [0,30; 1,08] 0,0853
nein	11/20 (55,0%)	8,35 [0,99; NA]	9/19 (47,4%)	36,96 [5,55; NA]	1,36 [0,39; 4,79] 0,6380	1,16 [0,63; 2,15] 0,6356	7,63 % [-23,66 %; 38,93 %] 0,6327	1,50 [0,62; 3,63] 0,3704
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,2807								
ja	11/20 (55,0%)	33,18 [2,14; NA]	11/17 (64,7%)	13,80 [2,79; NA]	0,67 [0,18; 2,52] 0,5544	0,85 [0,50; 1,44] 0,5475	-9,71 % [-41,19 %; 21,78 %] 0,5457	0,56 [0,23; 1,36] 0,2006
nein	20/38 (52,6%)	14,52 [2,83; NA]	19/33 (57,6%)	9,30 [6,47; NA]	0,82 [0,32; 2,09] 0,6784	0,91 [0,60; 1,39] 0,6755	-4,94 % [-28,10 %; 18,22 %] 0,6756	1,07 [0,57; 2,01] 0,8268
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,138								
≤10	11/17 (64,7%)	14,52 [1,87; NA]	8/16 (50,0%)	13,80 [3,71; NA]	1,83 [0,45; 7,41] 0,4002	1,29 [0,71; 2,36] 0,4018	14,71 % [-18,70 %; 48,12 %] 0,3883	1,51 [0,60; 3,78] 0,3770
>10	20/41 (48,8%)	18,40 [8,35; NA]	22/34 (64,7%)	8,35 [5,55; 18,43]	0,52 [0,20; 1,32] 0,1695	0,75 [0,51; 1,12] 0,1663	-15,93 % [-38,11 %; 6,26 %] 0,1594	0,63 [0,34; 1,18] 0,1488

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,6282								
ja	6/12 (50,0%)	14,72 [0,95; NA]	3/4 (75,0%)	11,04 [5,52; NA]	0,33 [0,03; 4,19] 0,3980	0,67 [0,30; 1,48] 0,3206	-25,00 % [-76,00 %; 26,00 %] 0,3367	0,78 [0,19; 3,19] 0,7290
nein	25/46 (54,3%)	18,40 [4,67; 40,38]	27/46 (58,7%)	11,04 [7,33; 36,96]	0,84 [0,37; 1,91] 0,6757	0,93 [0,65; 1,33] 0,6744	-4,35 % [-24,59 %; 15,89 %] 0,6737	0,86 [0,49; 1,49] 0,5856
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,7458								
Asiatisch	15/25 (60,0%)	14,72 [0,99; NA]	17/22 (77,3%)	8,35 [4,63; 13,80]	0,44 [0,12; 1,58] 0,2098	0,78 [0,52; 1,15] 0,2061	-17,27 % [-43,26 %; 8,72 %] 0,1927	0,78 [0,38; 1,56] 0,4774
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	33,18 [11,11; NA]	13/28 (46,4%)	25,82 [7,33; NA]	1,08 [0,38; 3,05] 0,8899	1,04 [0,60; 1,80] 0,8890	1,85 % [-24,08 %; 27,77 %] 0,8889	0,87 [0,41; 1,88] 0,7269
andere	2/4 (50,0%)	NA [1,87; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,3608								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	40,38 [1,87; NA]	4/7 (57,1%)	8,77 [0,92; NA]	0,38 [0,04; 3,61] 0,4095	0,58 [0,16; 2,14] 0,4167	-23,81 % [-76,41 %; 28,79 %] 0,3750	0,18 [0,02; 1,65] 0,1303
Europa	14/24 (58,3%)	13,83 [2,83; 33,18]	9/19 (47,4%)	25,82 [2,79; NA]	1,56 [0,46; 5,23] 0,4792	1,23 [0,69; 2,20] 0,4833	10,96 % [-18,92 %; 40,85 %] 0,4721	1,27 [0,54; 2,98] 0,5766

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	15/25 (60,0%)	14,72 [0,99; NA]	16/21 (76,2%)	8,35 [4,63; 17,58]	0,47 [0,13; 1,69] 0,2485	0,79 [0,53; 1,17] 0,2412	-16,19 % [-42,66 %; 10,28 %] 0,2306	0,79 [0,39; 1,61] 0,5150
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3%)	NA [7,46; NA]	0,00 [NA; NA] 0,3173	0,00 [NA; NA]	-33,33 % [-86,68 %; 20,01 %] 0,2207	0,00 [0,00; NA] 0,9990
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,1068								
ja	9/14 (64,3%)	4,67 [0,95; NA]	7/11 (63,6%)	9,25 [2,60; NA]	1,03 [0,20; 5,33] 0,9738	1,01 [0,56; 1,83] 0,9732	0,65 % [-37,27 %; 38,57 %] 0,9732	1,71 [0,60; 4,83] 0,3131
nein	22/44 (50,0%)	26,09 [11,99; NA]	23/39 (59,0%)	11,04 [5,55; 25,82]	0,70 [0,29; 1,66] 0,4156	0,85 [0,57; 1,26] 0,4124	-8,97 % [-30,34 %; 12,39 %] 0,4104	0,66 [0,36; 1,21] 0,1834
Erste Verschlechterung - FACT-P (SWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9314								
hoch	28/54 (51,9%)	14,72 [8,35; 40,38]	29/48 (60,4%)	11,04 [7,33; 25,82]	0,71 [0,32; 1,55] 0,3869	0,86 [0,61; 1,21] 0,3840	-8,56 % [-27,77 %; 10,64 %] 0,3822	0,85 [0,50; 1,43] 0,5408
niedrig	3/4 (75,0%)	22,72 [2,14; NA]	1/2 (50,0%)	11,04 [NA; NA]	3,00 [0,08; 107,45] 0,5762	1,50 [0,34; 6,70] 0,5955	25,00 % [-56,26 %; 100,00 %] 0,5465	0,41 [0,03; 6,62] 0,5287

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

FWB (FACT-P)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: FWB (FACT-P) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2								
Gesamtpopulation	37/58 (63,8%)	9,23 [3,65; 15,67]	30/50 (60,0%)	11,04 [4,57; 36,96]	1,13 [0,52; 2,49] 0,7592	1,05 [0,78; 1,41] 0,7565	2,91 % [-15,54 %; 21,36 %] 0,7571	1,18 [0,72; 1,94] 0,4996
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9854								
<65 Jahre	10/20 (50,0%)	15,51 [2,14; NA]	12/24 (50,0%)	14,78 [5,52; NA]	1,00 [0,31; 3,28] 1,0000	1,00 [0,55; 1,81] 1,0000	0,00 % [-29,67 %; 29,67 %] 1,0000	1,13 [0,49; 2,63] 0,7730
≥65 bis <75 Jahre	16/21 (76,2%)	5,52 [1,87; 19,35]	14/20 (70,0%)	4,90 [0,99; NA]	1,37 [0,34; 5,49] 0,6587	1,09 [0,75; 1,58] 0,6565	6,19 % [-20,92 %; 33,30 %] 0,6545	1,05 [0,51; 2,16] 0,8869
≥75 Jahre	11/17 (64,7%)	4,63 [1,91; 19,35]	4/6 (66,7%)	6,52 [0,85; NA]	0,92 [0,13; 6,56] 0,9324	0,97 [0,50; 1,89] 0,9300	-1,96 % [-45,99 %; 42,07 %] 0,9304	1,00 [0,32; 3,17] 0,9989
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,8623								
ja	23/39 (59,0%)	9,46 [3,68; 19,35]	17/30 (56,7%)	11,07 [3,71; NA]	1,10 [0,42; 2,88] 0,8484	1,04 [0,69; 1,57] 0,8479	2,31 % [-21,20 %; 25,82 %] 0,8474	1,13 [0,60; 2,12] 0,6999
nein	14/19 (73,7%)	6,03 [1,94; 11,96]	13/20 (65,0%)	6,95 [1,94; NA]	1,51 [0,38; 5,96] 0,5621	1,13 [0,75; 1,72] 0,5576	8,68 % [-20,11 %; 37,48 %] 0,5544	1,26 [0,59; 2,68] 0,5541
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,9211								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	21/28 (75,0%)	5,59 [1,94; 11,96]	14/22 (63,6%)	8,79 [2,00; NA]	1,71 [0,51; 5,80] 0,3889	1,18 [0,80; 1,73] 0,3985	11,36 % [-14,35 %; 37,08 %] 0,3864	1,30 [0,66; 2,56] 0,4532
1 bis 3	10/16 (62,5%)	6,47 [1,05; NA]	12/18 (66,7%)	9,71 [1,94; NA]	0,83 [0,20; 3,41] 0,8026	0,94 [0,57; 1,55] 0,8006	-4,17 % [-36,37 %; 28,04 %] 0,7998	1,02 [0,44; 2,37] 0,9660
>3	6/14 (42,9%)	19,35 [2,14; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,92; NA]	1,13 [0,22; 5,86] 0,8910	1,07 [0,41; 2,83] 0,8892	2,86 % [-37,07 %; 42,78 %] 0,8884	1,20 [0,33; 4,39] 0,7808
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3439								
0	29/41 (70,7%)	6,47 [2,86; 15,67]	18/32 (56,3%)	11,60 [3,71; NA]	1,88 [0,71; 4,96] 0,2029	1,26 [0,87; 1,81] 0,2167	14,48 % [-7,64 %; 36,60 %] 0,1995	1,38 [0,76; 2,50] 0,2855
≥1	8/17 (47,1%)	19,35 [0,99; NA]	12/18 (66,7%)	6,03 [1,97; NA]	0,44 [0,11; 1,74] 0,2482	0,71 [0,39; 1,29] 0,2558	-19,61 % [-51,81 %; 12,60 %] 0,2328	0,82 [0,34; 2,02] 0,6722
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,6503								
ja	6/10 (60,0%)	9,23 [1,87; NA]	5/8 (62,5%)	8,30 [0,92; NA]	0,90 [0,13; 6,08] 0,9163	0,96 [0,46; 2,01] 0,9136	-2,50 % [-47,75 %; 42,75 %] 0,9138	1,03 [0,31; 3,40] 0,9632
nein	31/48 (64,6%)	6,47 [2,69; 15,67]	25/42 (59,5%)	11,07 [4,57; NA]	1,24 [0,53; 2,91] 0,6233	1,09 [0,78; 1,50] 0,6235	5,06 % [-15,03 %; 25,14 %] 0,6215	1,22 [0,72; 2,07] 0,4612

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,078								
ja	22/38 (57,9%)	15,51 [4,63; 26,09]	20/31 (64,5%)	8,35 [2,79; 11,60]	0,76 [0,28; 2,01] 0,5779	0,90 [0,62; 1,31] 0,5728	-6,62 % [-29,65 %; 16,40 %] 0,5730	0,84 [0,46; 1,54] 0,5765
nein	15/20 (75,0%)	3,68 [1,94; 9,23]	10/19 (52,6%)	36,96 [2,07; NA]	2,70 [0,70; 10,46] 0,1508	1,43 [0,87; 2,34] 0,1616	22,37 % [-7,03 %; 51,77 %] 0,1359	1,98 [0,88; 4,46] 0,0972
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0087								
ja	16/20 (80,0%)	5,08 [1,81; 11,96]	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	7,33 [1,67; 32,21] 0,0065	2,27 [1,15; 4,47] 0,0183	44,71 % [16,01 %; 73,40 %] 0,0023	2,93 [1,14; 7,53] 0,0257
nein	21/38 (55,3%)	15,51 [3,68; 26,09]	24/33 (72,7%)	6,54 [2,00; 11,60]	0,46 [0,17; 1,26] 0,1304	0,76 [0,53; 1,08] 0,1287	-17,46 % [-39,39 %; 4,46 %] 0,1185	0,74 [0,41; 1,33] 0,3077
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,3735								
≤ 10	12/17 (70,6%)	9,46 [2,14; 32,69]	12/16 (75,0%)	6,46 [0,99; 36,96]	0,80 [0,17; 3,73] 0,7794	0,94 [0,62; 1,43] 0,7759	-4,41 % [-34,73 %; 25,91 %] 0,7755	0,86 [0,38; 1,92] 0,7118
> 10	25/41 (61,0%)	6,47 [2,86; 15,67]	18/34 (52,9%)	11,11 [4,63; NA]	1,39 [0,55; 3,49] 0,4866	1,15 [0,77; 1,72] 0,4893	8,03 % [-14,43 %; 30,49 %] 0,4832	1,35 [0,74; 2,48] 0,3330

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0352								
ja	7/12 (58,3%)	5,52 [0,95; NA]	4/4 (100,0%)	2,78 [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,1317	0,58 [0,36; 0,94] 0,0272	-41,67 % [-69,56 %; -13,77 %] 0,0034	0,37 [0,10; 1,31] 0,1219
nein	30/46 (65,2%)	9,23 [2,86; 19,35]	26/46 (56,5%)	11,11 [4,63; NA]	1,44 [0,62; 3,35] 0,3954	1,15 [0,83; 1,60] 0,3951	8,70 % [-11,17 %; 28,56 %] 0,3909	1,31 [0,77; 2,23] 0,3112
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,4383								
Asiatisch	18/25 (72,0%)	4,17 [1,87; 11,96]	14/22 (63,6%)	7,44 [2,79; NA]	1,47 [0,43; 5,04] 0,5437	1,13 [0,76; 1,69] 0,5446	8,36 % [-18,35 %; 35,08 %] 0,5395	1,45 [0,72; 2,94] 0,2987
Kaukasisch	18/29 (62,1%)	15,51 [3,65; 32,69]	16/28 (57,1%)	11,11 [2,07; NA]	1,23 [0,43; 3,54] 0,7072	1,09 [0,71; 1,67] 0,7054	4,93 % [-20,53 %; 30,38 %] 0,7044	1,00 [0,51; 1,97] 0,9991
andere	1/4 (25,0%)	NA [2,79; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,3021								
Nordamerika	3/6 (50,0%)	32,69 [0,95; NA]	5/7 (71,4%)	1,94 [0,92; NA]	0,40 [0,04; 3,96] 0,4469	0,70 [0,28; 1,77] 0,4509	-21,43 % [-73,59 %; 30,73 %] 0,4207	0,32 [0,06; 1,66] 0,1737
Europa	14/24 (58,3%)	9,46 [2,86; 19,35]	11/19 (57,9%)	11,11 [2,00; NA]	1,02 [0,30; 3,45] 0,9772	1,01 [0,60; 1,68] 0,9769	0,44 % [-29,26 %; 30,14 %] 0,9769	1,09 [0,50; 2,41] 0,8255
Asien	18/25 (72,0%)	4,17 [1,87; 11,96]	13/21 (61,9%)	8,35 [4,57; NA]	1,58 [0,46; 5,47] 0,4718	1,16 [0,77; 1,76] 0,4757	10,10 % [-17,13 %; 37,32 %] 0,4673	1,57 [0,76; 3,22] 0,2208
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	19,35 [9,23; NA]	1/3 (33,3%)	NA [14,78; NA]	4,00 [0,13; 119,23] 0,4561	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	33,33 % [-42,11 %; 100,00 %] 0,3865	1,62 [0,14; 18,31] 0,6975
Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,4651								
ja	6/14 (42,9%)	15,51 [2,69; NA]	7/11 (63,6%)	14,78 [0,99; NA]	0,43 [0,08; 2,17] 0,3118	0,67 [0,32; 1,43] 0,3028	-20,78 % [-59,25 %; 17,69 %] 0,2898	0,84 [0,28; 2,54] 0,7611
nein	31/44 (70,5%)	5,59 [2,79; 15,67]	23/39 (59,0%)	8,35 [3,71; NA]	1,66 [0,67; 4,12] 0,2765	1,19 [0,86; 1,65] 0,2823	11,48 % [-9,01 %; 31,98 %] 0,2723	1,28 [0,74; 2,19] 0,3742

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<i>Erste Verschlechterung - FACT-P (FWB) $\geq$ Schwellenwert 4,2; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,1337</i>								
hoch	34/54 (63,0%)	6,47 [3,65; 15,51]	28/48 (58,3%)	11,07 [4,63; NA]	1,21 [0,55; 2,69] 0,6343	1,08 [0,79; 1,48] 0,6343	4,63 % [-14,35 %; 23,61 %] 0,6327	1,26 [0,76; 2,09] 0,3654
niedrig	3/4 (75,0%)	22,72 [2,14; NA]	2/2 (100,0%)	3,32 [2,07; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,75 [0,43; 1,32] 0,3190	-25,00 % [-67,43 %; 17,43 %] 0,2482	0,17 [0,02; 1,93] 0,1529
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und BRCA1/2-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

EWB (FACT-P)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: EWB (FACT-P) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6								
Gesamtpopulation	32/58 (55,2%)	14,98 [7,43; 29,80]	25/50 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,12 [0,52; 2,43] 0,7720	1,06 [0,73; 1,52] 0,7713	2,79 % [-15,97 %; 21,54 %] 0,7710	1,12 [0,65; 1,93] 0,6847
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,943								
<65 Jahre	9/20 (45,0%)	11,99 [6,47; NA]	10/24 (41,7%)	NA [6,47; NA]	1,15 [0,35; 3,79] 0,8261	1,08 [0,55; 2,13] 0,8238	3,33 % [-26,07 %; 32,73 %] 0,8241	1,21 [0,49; 3,00] 0,6726
≥ 65 bis <75 Jahre	13/21 (61,9%)	14,98 [1,87; 40,67]	12/20 (60,0%)	8,30 [1,97; NA]	1,08 [0,31; 3,80] 0,9018	1,03 [0,63; 1,69] 0,9006	1,90 % [-27,97 %; 31,78 %] 0,9005	1,04 [0,47; 2,28] 0,9311
≥ 75 Jahre	10/17 (58,8%)	11,14 [2,83; NA]	3/6 (50,0%)	25,82 [0,85; NA]	1,43 [0,22; 9,26] 0,7139	1,18 [0,48; 2,88] 0,7215	8,82 % [-37,52 %; 55,17 %] 0,7090	1,29 [0,35; 4,73] 0,7032
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4478								
ja	22/39 (56,4%)	11,07 [4,63; 16,62]	15/30 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,29 [0,50; 3,36] 0,5993	1,13 [0,72; 1,77] 0,6008	6,41 % [-17,30 %; 30,12 %] 0,5962	1,43 [0,74; 2,77] 0,2860
nein	10/19 (52,6%)	29,80 [4,67; NA]	10/20 (50,0%)	13,80 [1,87; NA]	1,11 [0,32; 3,90] 0,8711	1,05 [0,57; 1,94] 0,8694	2,63 % [-28,74 %; 34,00 %] 0,8694	0,94 [0,39; 2,27] 0,8839
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,5797								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	18/28 (64,3%)	14,98 [3,71; 29,80]	15/22 (68,2%)	10,12 [1,97; 25,82]	0,84 [0,26; 2,75] 0,7750	0,94 [0,63; 1,40] 0,7715	-3,90 % [-30,24 %; 22,44 %] 0,7719	0,91 [0,46; 1,81] 0,7883
1 bis 3	7/16 (43,8%)	16,43 [1,87; NA]	7/18 (38,9%)	NA [3,71; NA]	1,22 [0,31; 4,80] 0,7770	1,13 [0,50; 2,51] 0,7736	4,86 % [-28,28 %; 38,00 %] 0,7737	1,30 [0,46; 3,72] 0,6221
>3	7/14 (50,0%)	11,14 [3,71; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,07; NA]	2,33 [0,42; 12,91] 0,3375	1,67 [0,56; 4,92] 0,3548	20,00 % [-18,64 %; 58,64 %] 0,3103	1,93 [0,50; 7,49] 0,3400
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,603								
0	23/41 (56,1%)	14,98 [6,47; 40,67]	14/32 (43,8%)	NA [6,44; NA]	1,64 [0,65; 4,17] 0,2984	1,28 [0,80; 2,07] 0,3072	12,35 % [-10,59 %; 35,29 %] 0,2914	1,38 [0,71; 2,69] 0,3451
≥1	9/17 (52,9%)	16,62 [0,99; NA]	11/18 (61,1%)	11,04 [3,71; NA]	0,72 [0,19; 2,74] 0,6304	0,87 [0,48; 1,55] 0,6278	-8,17 % [-40,88 %; 24,54 %] 0,6245	1,08 [0,45; 2,61] 0,8654
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9062								
ja	4/10 (40,0%)	6,47 [3,71; NA]	4/8 (50,0%)	11,04 [4,60; NA]	0,67 [0,10; 4,35] 0,6801	0,80 [0,29; 2,24] 0,6705	-10,00 % [-56,07 %; 36,07 %] 0,6705	1,40 [0,34; 5,79] 0,6410
nein	28/48 (58,3%)	14,98 [7,43; 29,80]	21/42 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,40 [0,61; 3,22] 0,4310	1,17 [0,79; 1,72] 0,4332	8,33 % [-12,24 %; 28,90 %] 0,4272	1,21 [0,69; 2,14] 0,5017

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9534								
ja	22/38 (57,9%)	16,43 [6,47; 29,80]	16/31 (51,6%)	17,51 [6,47; NA]	1,29 [0,50; 3,35] 0,6044	1,12 [0,73; 1,73] 0,6052	6,28 % [-17,30 %; 29,86 %] 0,6015	1,18 [0,62; 2,25] 0,6176
nein	10/20 (50,0%)	11,99 [3,71; NA]	9/19 (47,4%)	NA [1,97; NA]	1,11 [0,32; 3,90] 0,8711	1,06 [0,55; 2,01] 0,8696	2,63 % [-28,74 %; 34,00 %] 0,8694	1,17 [0,47; 2,88] 0,7369
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6574								
ja	13/20 (65,0%)	10,15 [1,87; NA]	10/17 (58,8%)	6,47 [1,84; NA]	1,30 [0,34; 4,93] 0,7033	1,11 [0,66; 1,84] 0,7020	6,18 % [-25,20 %; 37,55 %] 0,6996	1,01 [0,44; 2,32] 0,9718
nein	19/38 (50,0%)	16,43 [6,47; 40,67]	15/33 (45,5%)	25,82 [9,27; NA]	1,20 [0,47; 3,06] 0,7042	1,10 [0,67; 1,80] 0,7034	4,55 % [-18,72 %; 27,81 %] 0,7018	1,31 [0,66; 2,59] 0,4338
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,6869								
≤ 10	10/17 (58,8%)	16,43 [4,67; NA]	8/16 (50,0%)	13,80 [1,84; NA]	1,43 [0,36; 5,66] 0,6164	1,18 [0,63; 2,21] 0,6137	8,82 % [-25,05 %; 42,70 %] 0,6097	1,08 [0,42; 2,77] 0,8726
> 10	22/41 (53,7%)	11,14 [3,71; 17,51]	17/34 (50,0%)	17,51 [6,47; NA]	1,16 [0,47; 2,88] 0,7538	1,07 [0,69; 1,67] 0,7533	3,66 % [-19,04 %; 26,36 %] 0,7521	1,32 [0,70; 2,49] 0,3883

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0039								
ja	5/12 (41,7%)	14,98 [1,84; NA]	3/4 (75,0%)	1,41 [0,85; NA]	0,24 [0,02; 3,01] 0,2636	0,56 [0,23; 1,33] 0,1887	-33,33 % [-84,11 %; 17,45 %] 0,1982	0,21 [0,04; 1,06] 0,0593
nein	27/46 (58,7%)	11,99 [4,67; 29,80]	22/46 (47,8%)	25,82 [6,47; NA]	1,55 [0,68; 3,53] 0,2988	1,23 [0,83; 1,81] 0,2998	10,87 % [-9,40 %; 31,14 %] 0,2932	1,46 [0,83; 2,56] 0,1907
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0677								
Asiatisch	16/25 (64,0%)	10,15 [3,71; 29,80]	8/22 (36,4%)	NA [6,47; NA]	3,11 [0,94; 10,25] 0,0613	1,76 [0,94; 3,29] 0,0768	27,64 % [0,10 %; 55,17 %] 0,0491	2,17 [0,93; 5,08] 0,0746
Kaukasisch	15/29 (51,7%)	16,62 [3,71; NA]	17/28 (60,7%)	10,12 [4,60; NA]	0,69 [0,24; 1,98] 0,4979	0,85 [0,54; 1,35] 0,4955	-8,99 % [-34,64 %; 16,66 %] 0,4921	0,83 [0,41; 1,67] 0,6034
andere	1/4 (25,0%)	NA [11,14; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,1019								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	40,67 [1,87; NA]	4/7 (57,1%)	6,47 [0,99; NA]	0,38 [0,04; 3,61] 0,4095	0,58 [0,16; 2,14] 0,4167	-23,81 % [-76,41 %; 28,79 %] 0,3750	0,27 [0,03; 2,39] 0,2376
Europa	13/24 (54,2%)	14,98 [3,71; 17,51]	12/19 (63,2%)	11,04 [2,00; NA]	0,69 [0,20; 2,36] 0,5575	0,86 [0,52; 1,42] 0,5499	-8,99 % [-38,45 %; 20,47 %] 0,5497	1,07 [0,48; 2,36] 0,8721

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	16/25 (64,0%)	10,15 [3,71; 29,80]	7/21 (33,3%)	NA [6,47; NA]	3,56 [1,05; 12,05] 0,0404	1,92 [0,98; 3,76] 0,0573	30,67 % [3,09 %; 58,24 %] 0,0293	2,39 [0,98; 5,82] 0,0559
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [3,71; NA]	2/3 (66,7%)	9,27 [0,99; NA]	0,25 [0,01; 7,45] 0,4561	0,50 [0,08; 2,99] 0,4477	-33,33 % [-100,00 %; 42,11 %] 0,3271	0,43 [0,04; 4,84] 0,4977
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,7869								
ja	6/14 (42,9%)	16,53 [4,67; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,99; NA]	1,31 [0,26; 6,64] 0,7472	1,18 [0,44; 3,17] 0,7446	6,49 % [-31,98 %; 44,97 %] 0,7408	1,27 [0,35; 4,60] 0,7192
nein	26/44 (59,1%)	11,14 [3,71; 29,80]	21/39 (53,8%)	13,80 [6,47; NA]	1,24 [0,52; 2,96] 0,6324	1,10 [0,75; 1,61] 0,6322	5,24 % [-16,11 %; 26,60 %] 0,6302	1,16 [0,65; 2,06] 0,6205
Erste Verschlechterung - FACT-P (EWB) $\geq$ Schwellenwert 3,6; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,0987								
hoch	28/54 (51,9%)	14,98 [6,47; NA]	23/48 (47,9%)	25,82 [6,47; NA]	1,17 [0,54; 2,55] 0,6930	1,08 [0,73; 1,60] 0,6925	3,94 % [-15,49 %; 23,36 %] 0,6913	1,23 [0,71; 2,14] 0,4558
niedrig	4/4 (100,0%)	18,61 [0,95; NA]	2/2 (100,0%)	1,96 [1,84; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	0,24 [0,02; 2,67] 0,2444

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

PCS (FACT-P)

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: PCS (FACT-P) - Erste Verschlechterung aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2								
Gesamtpopulation	24/58 (41,4%)	NA [10,25; NA]	22/50 (44,0%)	NA [14,88; NA]	0,90 [0,42; 1,94] 0,7947	0,94 [0,61; 1,45] 0,7919	-2,52 % [-21,50 %; 16,46 %] 0,7945	1,11 [0,62; 2,00] 0,7172
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,457								
<65 Jahre	5/20 (25,0%)	NA [14,52; NA]	10/24 (41,7%)	22,11 [11,04; NA]	0,47 [0,13; 1,71] 0,2509	0,60 [0,25; 1,47] 0,2631	-16,67 % [-44,04 %; 10,70 %] 0,2327	0,61 [0,21; 1,78] 0,3612
≥ 65 bis <75 Jahre	10/21 (47,6%)	26,09 [2,79; NA]	9/20 (45,0%)	NA [3,58; NA]	1,11 [0,33; 3,80] 0,8681	1,06 [0,55; 2,05] 0,8666	2,62 % [-27,90 %; 33,14 %] 0,8664	1,28 [0,52; 3,17] 0,5883
≥ 75 Jahre	9/17 (52,9%)	14,75 [6,44; NA]	3/6 (50,0%)	14,88 [8,31; NA]	1,13 [0,17; 7,24] 0,9035	1,06 [0,42; 2,65] 0,9028	2,94 % [-43,57 %; 49,46 %] 0,9014	1,44 [0,39; 5,37] 0,5831
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,8567								
ja	17/39 (43,6%)	16,62 [7,43; NA]	15/30 (50,0%)	17,51 [8,31; NA]	0,77 [0,30; 2,01] 0,5993	0,87 [0,53; 1,45] 0,5947	-6,41 % [-30,12 %; 17,30 %] 0,5962	1,06 [0,53; 2,12] 0,8718
nein	7/19 (36,8%)	NA [6,47; NA]	7/20 (35,0%)	NA [15,61; NA]	1,08 [0,29; 4,01] 0,9058	1,05 [0,46; 2,43] 0,9046	1,84 % [-28,28 %; 31,97 %] 0,9046	1,12 [0,39; 3,20] 0,8373
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,3627								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	13/28 (46,4%)	26,09 [3,71; NA]	13/22 (59,1%)	15,62 [7,33; NA]	0,60 [0,19; 1,85] 0,3785	0,79 [0,46; 1,33] 0,3710	-12,66 % [-40,29 %; 14,97 %] 0,3690	0,91 [0,42; 1,96] 0,8006
1 bis 3	8/16 (50,0%)	14,52 [1,94; NA]	6/18 (33,3%)	NA [17,45; NA]	2,00 [0,50; 8,00] 0,3315	1,50 [0,66; 3,39] 0,3305	16,67 % [-16,11 %; 49,45 %] 0,3190	2,06 [0,71; 5,96] 0,1810
>3	3/14 (21,4%)	NA [8,31; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	0,64 [0,10; 4,09] 0,6398	0,71 [0,18; 2,84] 0,6326	-8,57 % [-44,19 %; 27,05 %] 0,6372	0,67 [0,14; 3,34] 0,6286
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,217								
0	17/41 (41,5%)	NA [10,25; NA]	11/32 (34,4%)	NA [17,45; NA]	1,35 [0,52; 3,53] 0,5394	1,21 [0,66; 2,20] 0,5411	7,09 % [-15,23 %; 29,41 %] 0,5337	1,45 [0,68; 3,10] 0,3390
≥1	7/17 (41,2%)	NA [3,71; NA]	11/18 (61,1%)	14,88 [8,31; NA]	0,45 [0,12; 1,72] 0,2451	0,67 [0,34; 1,33] 0,2532	-19,93 % [-52,41 %; 12,54 %] 0,2289	0,71 [0,27; 1,83] 0,4758
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,8578								
ja	4/10 (40,0%)	14,75 [3,71; NA]	4/8 (50,0%)	22,11 [1,87; NA]	0,67 [0,10; 4,35] 0,6801	0,80 [0,29; 2,24] 0,6705	-10,00 % [-56,07 %; 36,07 %] 0,6705	1,03 [0,25; 4,15] 0,9717
nein	20/48 (41,7%)	NA [8,31; NA]	18/42 (42,9%)	NA [14,88; NA]	0,95 [0,41; 2,20] 0,9097	0,97 [0,60; 1,58] 0,9091	-1,19 % [-21,65 %; 19,27 %] 0,9092	1,12 [0,59; 2,12] 0,7288

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,323								
ja	17/38 (44,7%)	26,09 [8,31; NA]	17/31 (54,8%)	17,51 [8,77; NA]	0,67 [0,26; 1,73] 0,4072	0,82 [0,51; 1,31] 0,4022	-10,10 % [-33,70 %; 13,50 %] 0,4014	0,89 [0,45; 1,74] 0,7244
nein	7/20 (35,0%)	NA [2,76; NA]	5/19 (26,3%)	NA [15,64; NA]	1,51 [0,38; 5,96] 0,5621	1,33 [0,51; 3,48] 0,5607	8,68 % [-20,11 %; 37,48 %] 0,5544	1,61 [0,51; 5,09] 0,4156
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,612								
ja	9/20 (45,0%)	NA [2,79; NA]	7/17 (41,2%)	NA [10,12; NA]	1,17 [0,32; 4,32] 0,8175	1,09 [0,52; 2,31] 0,8157	3,82 % [-28,16 %; 35,80 %] 0,8147	1,34 [0,50; 3,60] 0,5642
nein	15/38 (39,5%)	NA [8,31; NA]	15/33 (45,5%)	22,11 [11,04; NA]	0,78 [0,30; 2,01] 0,6134	0,87 [0,50; 1,49] 0,6105	-5,98 % [-29,01 %; 17,04 %] 0,6107	0,97 [0,47; 1,99] 0,9396
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) $\geq$ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,702								
≤ 10	5/17 (29,4%)	NA [14,52; NA]	5/16 (31,3%)	NA [15,61; NA]	0,92 [0,21; 4,05] 0,9100	0,94 [0,33; 2,65] 0,9086	-1,84 % [-33,22 %; 29,55 %] 0,9086	0,88 [0,25; 3,08] 0,8464
> 10	19/41 (46,3%)	14,75 [6,44; NA]	17/34 (50,0%)	17,51 [10,12; NA]	0,86 [0,35; 2,15] 0,7538	0,93 [0,58; 1,48] 0,7516	-3,66 % [-26,36 %; 19,04 %] 0,7521	1,21 [0,63; 2,34] 0,5648

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,5416								
ja	7/12 (58,3%)	8,35 [1,94; NA]	3/4 (75,0%)	10,12 [0,99; NA]	0,47 [0,04; 5,90] 0,5637	0,78 [0,37; 1,63] 0,5061	-16,67 % [-67,45 %; 34,11 %] 0,5200	0,73 [0,19; 2,84] 0,6512
nein	17/46 (37,0%)	NA [14,52; NA]	19/46 (41,3%)	NA [15,61; NA]	0,83 [0,36; 1,93] 0,6709	0,89 [0,54; 1,49] 0,6697	-4,35 % [-24,27 %; 15,58 %] 0,6689	1,04 [0,54; 2,00] 0,9165
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,5628								
Asiatisch	8/25 (32,0%)	NA [7,43; NA]	9/22 (40,9%)	NA [15,61; NA]	0,68 [0,21; 2,25] 0,5303	0,78 [0,37; 1,67] 0,5269	-8,91 % [-36,41 %; 18,59 %] 0,5255	0,88 [0,34; 2,30] 0,8008
Kaukasisch	15/29 (51,7%)	14,52 [4,73; NA]	13/28 (46,4%)	17,51 [10,12; NA]	1,24 [0,44; 3,50] 0,6919	1,11 [0,66; 1,89] 0,6901	5,30 % [-20,63 %; 31,22 %] 0,6889	1,29 [0,62; 2,72] 0,4956
andere	1/4 (25,0%)	NA [0,95; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,6094								
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,99; NA]	0,27 [0,02; 3,65] 0,3271	0,39 [0,05; 2,83] 0,3506	-26,19 % [-73,45 %; 21,07 %] 0,2774	0,37 [0,04; 3,58] 0,3901
Europa	13/24 (54,2%)	13,14 [3,71; NA]	11/19 (57,9%)	14,88 [4,04; NA]	0,86 [0,26; 2,89] 0,8091	0,94 [0,55; 1,59] 0,8061	-3,73 % [-33,56 %; 26,11 %] 0,8065	1,29 [0,58; 2,89] 0,5305

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	8/25 (32,0%)	NA [7,43; NA]	8/21 (38,1%)	NA [15,61; NA]	0,76 [0,23; 2,58] 0,6689	0,84 [0,38; 1,85] 0,6652	-6,10 % [-33,77 %; 21,58 %] 0,6659	0,95 [0,35; 2,54] 0,9182
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	14,75 [3,71; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	NA [NA; NA]	66,67 % [13,32 %; 100,00 %] 0,0143	NA [0,00; NA] 0,9985
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9113								
ja	4/14 (28,6%)	NA [7,43; NA]	3/11 (27,3%)	NA [1,94; NA]	1,07 [0,18; 6,21] 0,9439	1,05 [0,29; 3,74] 0,9428	1,30 % [-34,09 %; 36,69 %] 0,9427	1,08 [0,24; 4,81] 0,9244
nein	20/44 (45,5%)	26,09 [6,47; NA]	19/39 (48,7%)	17,51 [13,86; NA]	0,88 [0,37; 2,08] 0,7676	0,93 [0,59; 1,47] 0,7660	-3,26 % [-24,77 %; 18,24 %] 0,7662	1,07 [0,57; 2,02] 0,8233
Erste Verschlechterung - PCS (FACT-P) ≥ Schwellenwert 7,2; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,3305								
hoch	23/54 (42,6%)	NA [8,31; NA]	21/48 (43,8%)	NA [14,88; NA]	0,95 [0,44; 2,09] 0,9067	0,97 [0,62; 1,52] 0,9062	-1,16 % [-20,42 %; 18,10 %] 0,9062	1,21 [0,67; 2,18] 0,5363
niedrig	1/4 (25,0%)	NA [26,09; NA]	1/2 (50,0%)	15,64 [NA; NA]	0,33 [0,01; 11,94] 0,5762	0,50 [0,06; 4,47] 0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,26 %] 0,5135	0,00 [0,00; NA] 0,9986

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i>								
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i>								
Gesamtpopulation	58/58 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	49/50 (98,0%)	0,69 [0,39; 1,28]	NA [NA; NA] 0,2938	1,02 [0,98; 1,06] 0,3173	1,98 % [-1,89 %; 5,85 %] 0,3164	1,49 [1,00; 2,23] 0,0519
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,6973</i>								
<65 Jahre	20/20 (100,0%)	0,61 [0,10; 1,74]	23/24 (95,8%)	0,69 [0,36; 1,38]	NA [NA; NA] 0,3613	1,04 [0,96; 1,13] 0,3173	4,17 % [-3,83 %; 12,16 %] 0,3070	1,40 [0,75; 2,59] 0,2874
≥65 bis <75 Jahre	21/21 (100,0%)	0,46 [0,07; 0,53]	20/20 (100,0%)	0,62 [0,16; 3,68]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,83 [0,95; 3,51] 0,0702
≥75 Jahre	17/17 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,59]	6/6 (100,0%)	0,82 [0,26; 2,79]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,65 [0,63; 4,32] 0,3102

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3324								
ja	39/39 (100,0%)	0,36 [0,10; 0,53]	30/30 (100,0%)	0,49 [0,36; 1,87]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,34 [0,82; 2,18] 0,2400
nein	19/19 (100,0%)	0,49 [0,03; 0,79]	19/20 (95,0%)	0,81 [0,26; 4,53]	NA [NA; NA] 0,3297	1,05 [0,95; 1,16] 0,3174	5,00 % [-4,55 %; 14,55 %] 0,3049	1,96 [0,99; 3,88] 0,0546
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,2695								
0	28/28 (100,0%)	0,25 [0,07; 0,49]	21/22 (95,5%)	0,49 [0,26; 2,79]	NA [NA; NA] 0,2593	1,05 [0,96; 1,15] 0,3173	4,55 % [-4,16 %; 13,25 %] 0,3060	1,95 [1,06; 3,56] 0,0309
1 bis 3	16/16 (100,0%)	0,46 [0,10; 0,92]	18/18 (100,0%)	1,27 [0,49; 2,33]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,60 [0,80; 3,22] 0,1872
>3	14/14 (100,0%)	0,49 [0,03; 0,99]	10/10 (100,0%)	0,39 [0,03; 0,76]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	0,77 [0,33; 1,79] 0,5461
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,2772								
0	41/41 (100,0%)	0,53 [0,36; 0,79]	31/32 (96,9%)	0,89 [0,39; 3,68]	NA [NA; NA] 0,2577	1,03 [0,97; 1,10] 0,3173	3,13 % [-2,90 %; 9,15 %] 0,3096	1,48 [0,92; 2,38] 0,1106
≥1	17/17 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,26]	18/18 (100,0%)	0,49 [0,36; 0,76]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,78 [1,33; 5,78] 0,0064

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,6153								
ja	10/10 (100,0%)	0,38 [0,03; 1,74]	7/8 (87,5%)	0,41 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] 0,2636	1,14 [0,88; 1,49] 0,3177	12,50 % [-10,42 %; 35,42 %] 0,2850	1,05 [0,40; 2,80] 0,9172
nein	48/48 (100,0%)	0,46 [0,10; 0,53]	42/42 (100,0%)	0,81 [0,43; 1,87]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,56 [1,02; 2,38] 0,0393
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,0269								
ja	38/38 (100,0%)	0,49 [0,13; 0,92]	30/31 (96,8%)	0,49 [0,36; 1,38]	NA [NA; NA] 0,2682	1,03 [0,97; 1,10] 0,3173	3,23 % [-2,99 %; 9,45 %] 0,3094	1,21 [0,75; 1,97] 0,4378
nein	20/20 (100,0%)	0,25 [0,03; 0,56]	19/19 (100,0%)	0,76 [0,36; 5,19]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	3,05 [1,46; 6,38] 0,0030
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,1594								
ja	20/20 (100,0%)	0,51 [0,03; 0,95]	17/17 (100,0%)	0,69 [0,26; 2,79]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,11 [0,58; 2,15] 0,7499
nein	38/38 (100,0%)	0,26 [0,10; 0,49]	32/33 (97,0%)	0,69 [0,36; 1,87]	NA [NA; NA] 0,2832	1,03 [0,97; 1,10] 0,3173	3,03 % [-2,82 %; 8,88 %] 0,3099	2,31 [1,37; 3,92] 0,0018

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,1366								
≤7	1/1 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	2/2 (100,0%)	2,69 [0,85; 4,53]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [0,00; NA] 0,9990
>7	54/54 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,53]	47/48 (97,9%)	0,59 [0,39; 1,28]	NA [NA; NA] 0,2888	1,02 [0,98; 1,06] 0,3173	2,08 % [-1,96 %; 6,12 %] 0,3122	1,47 [0,99; 2,19] 0,0578
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,1982								
≤10	17/17 (100,0%)	0,49 [0,03; 0,66]	15/16 (93,8%)	0,89 [0,36; 4,53]	NA [NA; NA] 0,3026	1,07 [0,94; 1,21] 0,3174	6,25 % [-5,61 %; 18,11 %] 0,3017	2,42 [1,11; 5,29] 0,0261
>10	41/41 (100,0%)	0,46 [0,13; 0,53]	34/34 (100,0%)	0,49 [0,36; 1,28]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,28 [0,81; 2,03] 0,2953
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,6152								
ja	12/12 (100,0%)	0,28 [0,03; 0,59]	4/4 (100,0%)	0,43 [0,03; 1,25]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	0,96 [0,30; 3,12] 0,9466
nein	46/46 (100,0%)	0,48 [0,10; 0,66]	45/46 (97,8%)	0,69 [0,39; 1,87]	NA [NA; NA] 0,3173	1,02 [0,98; 1,07] 0,3173	2,17 % [-2,04 %; 6,39 %] 0,3120	1,46 [0,96; 2,22] 0,0747

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,14								
Asiatisch	25/25 (100,0%)	0,30 [0,03; 0,53]	22/22 (100,0%)	0,72 [0,36; 2,33]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,47 [1,29; 4,73] 0,0063
Kaukasisch	29/29 (100,0%)	0,49 [0,13; 0,95]	27/28 (96,4%)	0,49 [0,36; 1,28]	NA [NA; NA] 0,3088	1,04 [0,97; 1,11] 0,3173	3,57 % [-3,30 %; 10,45 %] 0,3085	1,23 [0,72; 2,09] 0,4430
andere	4/4 (100,0%)	0,67 [0,07; 1,45]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,3739								
Nordamerika	6/6 (100,0%)	0,15 [0,03; 7,39]	7/7 (100,0%)	0,39 [0,10; 0,49]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	1,07 [0,33; 3,46] 0,9133
Europa	24/24 (100,0%)	0,58 [0,23; 1,18]	18/19 (94,7%)	0,92 [0,33; 3,68]	NA [NA; NA] 0,2611	1,06 [0,95; 1,17] 0,3174	5,26 % [-4,78 %; 15,30 %] 0,3042	1,36 [0,73; 2,53] 0,3382
Asien	25/25 (100,0%)	0,30 [0,03; 0,53]	21/21 (100,0%)	0,76 [0,36; 2,33]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,60 [1,34; 5,05] 0,0048
Rest der Welt	3/3 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,49]	3/3 (100,0%)	0,39 [0,26; 0,85]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,18 [0,35; 13,68] 0,4049

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,2893								
ja	14/14 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,72]	11/11 (100,0%)	0,85 [0,10; 4,53]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,84 [1,11; 7,23] 0,0289
nein	44/44 (100,0%)	0,49 [0,13; 0,56]	38/39 (97,4%)	0,69 [0,36; 1,28]	NA [NA; NA] 0,2882	1,03 [0,98; 1,08] 0,3173	2,56 % [-2,40 %; 7,52 %] 0,3110	1,37 [0,88; 2,13] 0,1589
Jegliche UE (ergänzend dargestellt); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,4169								
hoch	54/54 (100,0%)	0,46 [0,20; 0,56]	47/48 (97,9%)	0,72 [0,43; 1,38]	NA [NA; NA] 0,2888	1,02 [0,98; 1,06] 0,3173	2,08 % [-1,96 %; 6,12 %] 0,3122	1,53 [1,03; 2,27] 0,0369
niedrig	4/4 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,53]	2/2 (100,0%)	0,21 [0,03; 0,39]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	0,50 [0,07; 3,55] 0,4882
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Gesamtpopulation	29/58 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	12/50 (24,0%)	NA [29,34; NA]	3,05 [1,33; 6,99] 0,0077	2,06 [1,16; 3,65] 0,0130	25,21 % [7,54 %; 42,88 %] 0,0052	2,10 [1,07; 4,13] 0,0321
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,6289								
<65 Jahre	10/20 (50,0%)	25,79 [9,04; NA]	5/24 (20,8%)	NA [29,34; NA]	3,80 [1,02; 14,21] 0,0445	2,40 [0,98; 5,87] 0,0551	29,17 % [1,89 %; 56,45 %] 0,0361	2,75 [0,94; 8,05] 0,0654

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
≥65 bis <75 Jahre	12/21 (57,1%)	25,13 [4,50; NA]	5/20 (25,0%)	NA [9,17; NA]	4,00 [1,06; 15,14] 0,0392	2,29 [0,98; 5,32] 0,0551	32,14 % [3,72 %; 60,57 %] 0,0267	2,50 [0,88; 7,10] 0,0862
≥75 Jahre	7/17 (41,2%)	35,81 [7,59; NA]	2/6 (33,3%)	25,63 [17,08; NA]	1,40 [0,20; 9,87] 0,7407	1,24 [0,35; 4,38] 0,7436	7,84 % [-36,54 %; 52,23 %] 0,7291	0,88 [0,17; 4,53] 0,8742
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,2138								
ja	18/39 (46,2%)	33,38 [13,93; NA]	9/30 (30,0%)	NA [17,08; NA]	2,00 [0,73; 5,45] 0,1760	1,54 [0,81; 2,93] 0,1893	16,15 % [-6,51 %; 38,82 %] 0,1624	1,49 [0,66; 3,34] 0,3339
nein	11/19 (57,9%)	25,79 [2,60; NA]	3/20 (15,0%)	NA [25,63; NA]	7,79 [1,69; 35,92] 0,0059	3,86 [1,27; 11,73] 0,0172	42,89 % [15,73 %; 70,06 %] 0,0020	3,88 [1,08; 13,97] 0,0377
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,3555								
0	14/28 (50,0%)	25,79 [9,04; NA]	6/22 (27,3%)	NA [25,63; NA]	2,67 [0,81; 8,81] 0,1070	1,83 [0,84; 3,99] 0,1260	22,73 % [-3,53 %; 48,98 %] 0,0898	1,96 [0,75; 5,11] 0,1696
1 bis 3	10/16 (62,5%)	33,38 [2,60; 35,81]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	8,33 [1,68; 41,29] 0,0068	3,75 [1,25; 11,27] 0,0186	45,83 % [16,52 %; 75,14 %] 0,0022	4,62 [1,25; 17,12] 0,0218
>3	5/14 (35,7%)	NA [4,50; NA]	3/10 (30,0%)	NA [3,38; NA]	1,30 [0,23; 7,38] 0,7744	1,19 [0,37; 3,87] 0,7719	5,71 % [-32,19 %; 43,62 %] 0,7676	1,05 [0,25; 4,48] 0,9424

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,1617								
0	21/41 (51,2%)	32,07 [13,93; NA]	5/32 (15,6%)	NA [29,34; NA]	5,67 [1,82; 17,62] 0,0018	3,28 [1,39; 7,74] 0,0067	35,59 % [15,79 %; 55,40 %] p<0,001	3,41 [1,29; 9,06] 0,0137
≥1	8/17 (47,1%)	33,38 [1,74; NA]	7/18 (38,9%)	NA [9,50; NA]	1,40 [0,36; 5,35] 0,6304	1,21 [0,56; 2,61] 0,6264	8,17 % [-24,54 %; 40,88 %] 0,6245	1,26 [0,45; 3,54] 0,6655
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3959								
ja	4/10 (40,0%)	27,93 [2,56; NA]	3/8 (37,5%)	25,63 [1,54; NA]	1,11 [0,16; 7,51] 0,9163	1,07 [0,33; 3,45] 0,9141	2,50 % [-42,75 %; 47,75 %] 0,9138	1,06 [0,23; 4,77] 0,9427
nein	25/48 (52,1%)	32,07 [14,46; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,57; 10,10] 0,0029	2,43 [1,28; 4,61] 0,0065	30,65 % [11,85 %; 49,46 %] 0,0014	2,48 [1,16; 5,34] 0,0198
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4476								
ja	19/38 (50,0%)	32,07 [13,93; NA]	9/31 (29,0%)	NA [25,63; NA]	2,44 [0,90; 6,66] 0,0799	1,72 [0,91; 3,25] 0,0937	20,97 % [-1,57 %; 43,51 %] 0,0683	1,75 [0,79; 3,87] 0,1701
nein	10/20 (50,0%)	33,38 [7,59; NA]	3/19 (15,8%)	NA [29,34; NA]	5,33 [1,17; 24,21] 0,0253	3,17 [1,03; 9,77] 0,0450	34,21 % [6,84 %; 61,58 %] 0,0143	3,24 [0,89; 11,85] 0,0752
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6292								
ja	9/20 (45,0%)	35,81 [9,04; NA]	4/17 (23,5%)	NA [25,63; NA]	2,66 [0,64; 11,06] 0,1787	1,91 [0,71; 5,12] 0,1967	21,47 % [-8,23 %; 51,17 %] 0,1565	1,65 [0,50; 5,43] 0,4076

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
nein	20/38 (52,6%)	25,79 [13,93; NA]	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,25; 9,62] 0,0153	2,17 [1,11; 4,26] 0,0243	28,39 % [6,81 %; 49,97 %] 0,0099	2,38 [1,04; 5,40] 0,0391
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,987								
≤7	1/1 (100,0%)	0,79 [NA; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1573	NA [NA; NA]	100,00 % [100,00 %; 100,00 %]	NA [0,00; NA] 1,0000
>7	27/54 (50,0%)	32,07 [18,79; NA]	12/48 (25,0%)	NA [29,34; NA]	3,00 [1,29; 6,97] 0,0099	2,00 [1,14; 3,49] 0,0149	25,00 % [6,89 %; 43,11 %] 0,0068	1,96 [0,99; 3,87] 0,0545
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,1403								
≤10	8/17 (47,1%)	NA [2,60; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	13,33 [1,42; 124,88] 0,0096	7,53 [1,06; 53,64] 0,0439	40,81 % [14,28 %; 67,34 %] 0,0026	7,80 [0,98; 62,39] 0,0528
>10	21/41 (51,2%)	32,07 [13,93; NA]	11/34 (32,4%)	NA [25,63; NA]	2,20 [0,85; 5,64] 0,1024	1,58 [0,89; 2,80] 0,1145	18,87 % [-3,07 %; 40,81 %] 0,0919	1,50 [0,72; 3,14] 0,2841
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,5351								
ja	5/12 (41,7%)	33,38 [0,92; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,38; NA]	2,14 [0,17; 27,10] 0,5637	1,67 [0,27; 10,33] 0,5832	16,67 % [-34,11 %; 67,45 %] 0,5200	1,07 [0,11; 10,31] 0,9526
nein	24/46 (52,2%)	27,93 [13,93; NA]	11/46 (23,9%)	NA [29,34; NA]	3,47 [1,42; 8,46] 0,0055	2,18 [1,22; 3,92] 0,0090	28,26 % [9,28 %; 47,24 %] 0,0035	2,32 [1,14; 4,75] 0,0209
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,6839								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asiatisch	13/25 (52,0%)	32,07 [10,38; NA]	5/22 (22,7%)	NA [29,34; NA]	3,68 [1,04; 13,10] 0,0416	2,29 [0,97; 5,39] 0,0585	29,27 % [3,00 %; 55,54 %] 0,0290	2,37 [0,84; 6,67] 0,1025
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	34,76 [9,04; NA]	7/28 (25,0%)	NA [17,08; NA]	2,80 [0,91; 8,61] 0,0710	1,93 [0,92; 4,06] 0,0830	23,28 % [-0,97 %; 47,52 %] 0,0599	1,82 [0,73; 4,53] 0,2013
andere	2/4 (50,0%)	NA [2,43; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,5652								
Nordamerika	4/6 (66,7%)	16,89 [1,87; NA]	3/7 (42,9%)	9,50 [1,54; NA]	2,67 [0,28; 25,64] 0,4095	1,56 [0,56; 4,34] 0,3985	23,81 % [-28,79 %; 76,41 %] 0,3750	1,02 [0,20; 5,06] 0,9852
Europa	11/24 (45,8%)	34,76 [9,04; NA]	5/19 (26,3%)	NA [17,08; NA]	2,37 [0,65; 8,68] 0,1938	1,74 [0,73; 4,15] 0,2108	19,52 % [-8,58 %; 47,61 %] 0,1733	1,95 [0,67; 5,66] 0,2175
Asien	13/25 (52,0%)	32,07 [10,38; NA]	4/21 (19,0%)	NA [29,34; NA]	4,60 [1,20; 17,63] 0,0225	2,73 [1,05; 7,12] 0,0401	32,95 % [7,15 %; 58,75 %] 0,0123	2,86 [0,93; 8,80] 0,0668
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [2,56; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	NA [NA; NA]	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	NA [0,00; NA] 0,9990

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,4152								
ja	7/14 (50,0%)	27,93 [1,87; NA]	2/11 (18,2%)	NA [7,82; NA]	4,50 [0,70; 28,79] 0,1070	2,75 [0,71; 10,70] 0,1445	31,82 % [-2,90 %; 66,54 %] 0,0725	3,56 [0,74; 17,18] 0,1144
nein	22/44 (50,0%)	32,07 [14,46; NA]	10/39 (25,6%)	NA [25,63; NA]	2,90 [1,14; 7,35] 0,0237	1,95 [1,06; 3,59] 0,0321	24,36 % [4,21 %; 44,51 %] 0,0178	1,80 [0,85; 3,84] 0,1263
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9894								
hoch	26/54 (48,1%)	33,38 [18,79; NA]	12/48 (25,0%)	NA [29,34; NA]	2,79 [1,20; 6,48] 0,0163	1,93 [1,10; 3,38] 0,0225	23,15 % [5,05 %; 41,25 %] 0,0122	2,02 [1,02; 4,02] 0,0446
niedrig	3/4 (75,0%)	19,80 [1,74; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	NA [NA; NA]	75,00 % [32,57 %; 100,00 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9981
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)								
Gesamtpopulation	51/58 (87,9%)	2,79 [1,87; 4,80]	23/50 (46,0%)	21,13 [9,50; NA]	8,24 [3,11; 21,81] p<0,001	1,88 [1,38; 2,56] p<0,001	40,87 % [24,53 %; 57,20 %] p<0,001	3,86 [2,31; 6,46] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,5564								
<65 Jahre	15/20 (75,0%)	4,01 [1,18; 10,02]	10/24 (41,7%)	NA [6,47; NA]	4,20 [1,15; 15,37] 0,0280	1,80 [1,05; 3,08] 0,0318	33,33 % [5,96 %; 60,70 %] 0,0170	3,12 [1,38; 7,02] 0,0061

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
≥65 bis <75 Jahre	21/21 (100,0%)	2,56 [0,92; 4,04]	10/20 (50,0%)	16,56 [4,53; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	2,00 [1,29; 3,10] 0,0019	50,00 % [28,09 %; 71,91 %] p<0,001	7,01 [2,80; 17,54] p<0,001
≥75 Jahre	15/17 (88,2%)	2,79 [0,92; 8,31]	3/6 (50,0%)	17,08 [4,50; NA]	7,50 [0,85; 66,13] 0,0562	1,76 [0,78; 4,00] 0,1739	38,24 % [-4,60 %; 81,07 %] 0,0802	3,01 [0,86; 10,59] 0,0857
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,7483								
ja	34/39 (87,2%)	3,78 [1,18; 5,55]	13/30 (43,3%)	21,13 [9,50; NA]	8,89 [2,72; 29,07] p<0,001	2,01 [1,31; 3,08] 0,0013	43,85 % [23,24 %; 64,45 %] p<0,001	4,34 [2,25; 8,35] p<0,001
nein	17/19 (89,5%)	2,56 [0,95; 3,98]	10/20 (50,0%)	16,56 [2,10; NA]	8,50 [1,54; 46,87] 0,0084	1,79 [1,12; 2,85] 0,0141	39,47 % [13,58 %; 65,37 %] 0,0028	3,07 [1,37; 6,87] 0,0064
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,6691								
0	26/28 (92,9%)	2,68 [1,18; 4,80]	12/22 (54,5%)	17,08 [7,82; NA]	10,83 [2,05; 57,27] 0,0018	1,70 [1,15; 2,53] 0,0083	38,31 % [15,42 %; 61,20 %] 0,0010	5,15 [2,45; 10,82] p<0,001
1 bis 3	13/16 (81,3%)	2,33 [0,79; 13,04]	6/18 (33,3%)	NA [6,47; NA]	8,67 [1,76; 42,61] 0,0057	2,44 [1,22; 4,88] 0,0119	47,92 % [18,93 %; 76,90 %] 0,0012	3,81 [1,43; 10,12] 0,0074
>3	12/14 (85,7%)	4,34 [0,99; 10,02]	5/10 (50,0%)	NA [1,77; NA]	6,00 [0,86; 41,90] 0,0632	1,71 [0,89; 3,30] 0,1071	35,71 % [-0,29 %; 71,72 %] 0,0519	2,57 [0,90; 7,39] 0,0793

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9914								
0	37/41 (90,2%)	2,79 [1,87; 4,80]	15/32 (46,9%)	21,13 [6,24; NA]	10,48 [3,02; 36,35] p<0,001	1,93 [1,31; 2,82] p<0,001	43,37 % [23,84 %; 62,90 %] p<0,001	3,74 [2,01; 6,94] p<0,001
≥1	14/17 (82,4%)	2,10 [0,59; 8,31]	8/18 (44,4%)	NA [8,58; NA]	5,83 [1,23; 27,63] 0,0222	1,85 [1,06; 3,25] 0,0313	37,91 % [8,66 %; 67,15 %] 0,0111	3,53 [1,46; 8,51] 0,0051
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3379								
ja	8/10 (80,0%)	5,55 [2,10; 10,02]	4/8 (50,0%)	13,11 [1,54; NA]	4,00 [0,50; 31,98] 0,1923	1,60 [0,75; 3,42] 0,2249	30,00 % [-12,60 %; 72,60 %] 0,1675	2,85 [0,83; 9,78] 0,0959
nein	43/48 (89,6%)	2,33 [1,15; 3,98]	19/42 (45,2%)	NA [9,50; NA]	10,41 [3,44; 31,51] p<0,001	1,98 [1,40; 2,80] p<0,001	44,35 % [26,99 %; 61,70 %] p<0,001	4,06 [2,33; 7,06] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,6111								
ja	34/38 (89,5%)	2,42 [1,18; 4,63]	14/31 (45,2%)	21,13 [8,58; NA]	10,32 [2,94; 36,19] p<0,001	1,98 [1,32; 2,96] p<0,001	44,31 % [24,26 %; 64,36 %] p<0,001	4,06 [2,16; 7,66] p<0,001
nein	17/20 (85,0%)	4,01 [1,15; 7,33]	9/19 (47,4%)	16,56 [3,84; NA]	6,30 [1,37; 28,85] 0,0139	1,79 [1,08; 2,98] 0,0242	37,63 % [10,26 %; 65,00 %] 0,0070	3,32 [1,42; 7,77] 0,0057

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9118								
ja	19/20 (95,0%)	4,30 [0,92; 7,39]	8/17 (47,1%)	NA [4,04; NA]	21,38 [2,31; 197,79] 0,0012	2,02 [1,21; 3,38] 0,0074	47,94 % [22,36 %; 73,52 %] p<0,001	4,30 [1,80; 10,22] p<0,001
nein	32/38 (84,2%)	2,48 [1,18; 4,04]	15/33 (45,5%)	21,13 [8,58; NA]	6,40 [2,11; 19,40] p<0,001	1,85 [1,24; 2,76] 0,0024	38,76 % [18,19 %; 59,32 %] p<0,001	3,70 [1,97; 6,94] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9574								
≤7	1/1 (100,0%)	0,79 [NA; NA]	2/2 (100,0%)	2,69 [0,85; 4,53]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [0,00; NA] 0,9990
>7	47/54 (87,0%)	3,01 [2,10; 4,80]	21/48 (43,8%)	NA [13,11; NA]	8,63 [3,25; 22,95] p<0,001	1,99 [1,42; 2,79] p<0,001	43,29 % [26,64 %; 59,94 %] p<0,001	4,06 [2,39; 6,88] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,6058								
≤10	15/17 (88,2%)	2,79 [1,18; 7,33]	6/16 (37,5%)	NA [1,77; NA]	12,50 [2,09; 74,81] 0,0029	2,35 [1,22; 4,53] 0,0106	50,74 % [22,50 %; 78,97 %] p<0,001	3,70 [1,40; 9,74] 0,0082
>10	36/41 (87,8%)	3,22 [1,15; 5,45]	17/34 (50,0%)	17,08 [8,31; NA]	7,20 [2,28; 22,78] p<0,001	1,76 [1,23; 2,50] 0,0019	37,80 % [18,24 %; 57,37 %] p<0,001	3,69 [2,05; 6,67] p<0,001

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,6546								
ja	11/12 (91,7%)	1,63 [0,30; 8,02]	3/4 (75,0%)	10,20 [0,49; NA]	3,67 [0,17; 77,55] 0,3980	1,22 [0,68; 2,21] 0,5057	16,67 % [-28,56 %; 61,89 %] 0,4701	3,15 [0,67; 14,77] 0,1448
nein	40/46 (87,0%)	3,32 [1,87; 5,45]	20/46 (43,5%)	NA [9,50; NA]	8,67 [3,07; 24,46] p<0,001	2,00 [1,41; 2,83] p<0,001	43,48 % [26,16 %; 60,80 %] p<0,001	3,83 [2,21; 6,62] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0009								
Asiatisch	25/25 (100,0%)	2,79 [1,74; 4,80]	6/22 (27,3%)	NA [16,56; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	3,67 [1,85; 7,25] p<0,001	72,73 % [54,12 %; 91,34 %] p<0,001	14,04 [5,36; 36,74] p<0,001
Kaukasisch	22/29 (75,9%)	4,04 [0,95; 10,02]	17/28 (60,7%)	13,11 [4,50; 21,13]	2,03 [0,65; 6,36] 0,2228	1,25 [0,87; 1,79] 0,2276	15,15 % [-8,72 %; 39,02 %] 0,2136	1,69 [0,89; 3,20] 0,1074
andere	4/4 (100,0%)	1,43 [0,72; 2,10]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,0161								
Nordamerika	6/6 (100,0%)	1,41 [0,03; 7,39]	6/7 (85,7%)	3,68 [0,49; 9,50]	NA [NA; NA] 0,3545	1,17 [0,86; 1,58] 0,3178	14,29 % [-11,64 %; 40,21 %] 0,2801	1,85 [0,56; 6,11] 0,3121
Europa	18/24 (75,0%)	3,91 [0,92; 11,07]	11/19 (57,9%)	14,75 [6,47; NA]	2,18 [0,60; 7,98] 0,2401	1,30 [0,83; 2,03] 0,2570	17,11 % [-11,05 %; 45,26 %] 0,2338	2,05 [0,96; 4,37] 0,0637

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	25/25 (100,0%)	2,79 [1,74; 4,80]	5/21 (23,8%)	NA [16,56; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	4,20 [1,95; 9,03] p<0,001	76,19 % [57,97 %; 94,41 %] p<0,001	15,09 [5,42; 41,98] p<0,001
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	2,79 [2,56; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,85; NA]	4,00 [0,13; 119,23] 0,4561	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	33,33 % [-42,11 %; 100,00 %] 0,3865	1,76 [0,16; 19,57] 0,6463
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0916								
ja	11/14 (78,6%)	5,55 [0,59; 10,02]	7/11 (63,6%)	8,58 [0,85; NA]	2,10 [0,36; 12,32] 0,4186	1,23 [0,73; 2,08] 0,4302	14,94 % [-20,70 %; 50,57 %] 0,4114	1,84 [0,71; 4,81] 0,2107
nein	40/44 (90,9%)	2,79 [1,74; 4,04]	16/39 (41,0%)	NA [13,11; NA]	14,38 [4,29; 48,19] p<0,001	2,22 [1,50; 3,27] p<0,001	49,88 % [32,26 %; 67,50 %] p<0,001	5,04 [2,76; 9,20] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,7342								
hoch	47/54 (87,0%)	3,01 [1,87; 4,93]	21/48 (43,8%)	NA [9,50; NA]	8,63 [3,25; 22,95] p<0,001	1,99 [1,42; 2,79] p<0,001	43,29 % [26,64 %; 59,94 %] p<0,001	3,90 [2,30; 6,59] p<0,001
niedrig	4/4 (100,0%)	2,27 [0,03; 3,78]	2/2 (100,0%)	9,17 [1,77; 16,56]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	2,88 [0,32; 26,18] 0,3482

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i>								
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i>								
Gesamtpopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,08; 11,82] 0,0306	2,95 [1,03; 8,44] 0,0439	15,43 % [2,16 %; 28,70 %] 0,0227	2,51 [0,81; 7,75] 0,1102
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8842</i>								
<65 Jahre	3/20 (15,0%)	NA [25,79; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,29; 12,95] 0,4928	1,80 [0,33; 9,73] 0,4949	6,67 % [-12,49 %; 25,83 %] 0,4953	1,48 [0,24; 8,97] 0,6729
≥65 bis <75 Jahre	4/21 (19,0%)	NA [32,66; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0424	NA [NA; NA]	19,05 % [2,25 %; 35,84 %] 0,0262	NA [0,00; NA] 0,9969
≥75 Jahre	6/17 (35,3%)	39,72 [19,35; NA]	2/6 (33,3%)	NA [18,99; NA]	1,09 [0,15; 7,80] 0,9324	1,06 [0,29; 3,89] 0,9314	1,96 % [-42,07 %; 45,99 %] 0,9304	0,65 [0,12; 3,57] 0,6202
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,5281</i>								
ja	8/39 (20,5%)	NA [35,81; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,56; 9,64] 0,2404	2,05 [0,59; 7,08] 0,2556	10,51 % [-6,10 %; 27,12 %] 0,2147	1,87 [0,49; 7,15] 0,3577
nein	5/19 (26,3%)	NA [32,66; NA]	1/20 (5,0%)	NA [25,63; NA]	6,79 [0,71; 64,72] 0,0687	5,26 [0,68; 41,01] 0,1129	21,32 % [-0,67 %; 43,30 %] 0,0574	3,38 [0,39; 29,19] 0,2686

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,2327</i>								
0	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	5,73 [0,63; 51,68] 0,0909	4,71 [0,61; 36,33] 0,1367	16,88 % [-0,63 %; 34,40 %] 0,0588	4,12 [0,49; 34,33] 0,1905
1 bis 3	5/16 (31,3%)	39,72 [32,66; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	7,73 [0,79; 75,32] 0,0533	5,63 [0,73; 43,20] 0,0968	25,69 % [0,64 %; 50,75 %] 0,0444	4,66 [0,54; 40,37] 0,1623
>3	2/14 (14,3%)	NA [10,02; NA]	2/10 (20,0%)	NA [4,04; NA]	0,67 [0,08; 5,75] 0,7170	0,71 [0,12; 4,25] 0,7116	-5,71 % [-36,55 %; 25,12 %] 0,7164	0,63 [0,09; 4,48] 0,6444
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,4569</i>								
0	10/41 (24,4%)	NA [39,72; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,98; 23,94] 0,0393	3,90 [0,92; 16,57] 0,0650	18,14 % [2,55 %; 33,73 %] 0,0226	3,01 [0,66; 13,82] 0,1564
≥1	3/17 (17,6%)	NA [20,96; NA]	2/18 (11,1%)	NA [18,99; NA]	1,71 [0,25; 11,78] 0,5862	1,59 [0,30; 8,37] 0,5853	6,54 % [-16,68 %; 29,76 %] 0,5812	1,51 [0,25; 9,11] 0,6540
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,8354</i>								
ja	2/10 (20,0%)	NA [5,26; NA]	1/8 (12,5%)	NA [25,63; NA]	1,75 [0,13; 23,70] 0,6801	1,60 [0,17; 14,63] 0,6772	7,50 % [-26,26 %; 41,26 %] 0,6633	2,13 [0,19; 23,63] 0,5393
nein	11/48 (22,9%)	NA [39,72; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,86 [1,00; 14,96] 0,0405	3,21 [0,96; 10,73] 0,0585	15,77 % [1,56 %; 29,99 %] 0,0296	2,43 [0,67; 8,81] 0,1762
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9933</i>								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
ja	8/38 (21,1%)	NA [35,81; NA]	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,49; 6,66] 0,3778	1,63 [0,54; 4,91] 0,3841	8,15 % [-9,38 %; 25,68 %] 0,3622	1,29 [0,38; 4,34] 0,6817
nein	5/20 (25,0%)	NA [25,79; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0212	NA [NA; NA]	25,00 % [6,02 %; 43,98 %] 0,0098	NA [0,00; NA] 0,9965
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,1091</i>								
ja	4/20 (20,0%)	NA [35,81; NA]	3/17 (17,6%)	NA [18,99; NA]	1,17 [0,22; 6,14] 0,8574	1,13 [0,29; 4,37] 0,8558	2,35 % [-22,86 %; 27,57 %] 0,8549	0,69 [0,15; 3,18] 0,6334
nein	9/38 (23,7%)	NA [39,72; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	9,93 [1,18; 83,25] 0,0132	7,82 [1,04; 58,49] 0,0452	20,65 % [5,93 %; 35,38 %] 0,0060	7,17 [0,90; 56,95] 0,0623
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,991</i>								
≤10	2/17 (11,8%)	NA [39,72; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1633	NA [NA; NA]	11,76 % [-3,55 %; 27,08 %] 0,1322	NA [0,00; NA] 0,9978
>10	11/41 (26,8%)	NA [32,66; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,75 [0,79; 9,61] 0,1068	2,28 [0,80; 6,52] 0,1239	15,06 % [-2,29 %; 32,42 %] 0,0889	1,86 [0,58; 5,95] 0,2939

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0702</i>								
ja	2/12 (16,7%)	NA [10,02; NA]	1/4 (25,0%)	18,99 [NA; NA]	0,60 [0,04; 9,16] 0,7203	0,67 [0,08; 5,54] 0,7074	-8,33 % [-55,72 %; 39,05 %] 0,7303	0,18 [0,01; 2,93] 0,2297
nein	11/46 (23,9%)	NA [39,72; NA]	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	4,50 [1,17; 17,42] 0,0209	3,67 [1,09; 12,29] 0,0352	17,39 % [3,15 %; 31,63 %] 0,0167	3,05 [0,84; 11,02] 0,0896
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9577</i>								
Asiatisch	6/25 (24,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,57; 17,62] 0,1794	2,64 [0,59; 11,76] 0,2029	14,91 % [-5,70 %; 35,51 %] 0,1561	2,36 [0,47; 11,76] 0,2958
Kaukasisch	6/29 (20,7%)	NA [35,81; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,62; 18,49] 0,1446	2,90 [0,64; 13,16] 0,1685	13,55 % [-4,01 %; 31,11 %] 0,1305	1,98 [0,39; 10,10] 0,4101
andere	1/4 (25,0%)	39,72 [NA; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,7902</i>								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [25,79; NA]	1/7 (14,3%)	NA [9,50; NA]	3,00 [0,20; 45,24] 0,4350	2,33 [0,27; 19,80] 0,4374	19,05 % [-26,72 %; 64,82 %] 0,4147	0,41 [0,02; 7,80] 0,5517
Europa	5/24 (20,8%)	NA [32,66; NA]	2/19 (10,5%)	NA [25,63; NA]	2,24 [0,38; 13,07] 0,3689	1,98 [0,43; 9,10] 0,3804	10,31 % [-11,01 %; 31,62 %] 0,3433	1,65 [0,31; 8,79] 0,5567

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	6/25 (24,0%)	NA [NA; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	6,32 [0,69; 57,47] 0,0735	5,04 [0,66; 38,60] 0,1195	19,24 % [0,18 %; 38,30 %] 0,0479	4,49 [0,54; 37,50] 0,1651
Rest der Welt	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9908</i>								
ja	4/14 (28,6%)	NA [10,02; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0581	NA [NA; NA]	28,57 % [4,91 %; 52,24 %] 0,0180	NA [0,00; NA] 0,9968
nein	9/44 (20,5%)	NA [39,72; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,63; 7,99] 0,2047	1,99 [0,67; 5,97] 0,2171	10,20 % [-5,06 %; 25,45 %] 0,1901	1,24 [0,37; 4,14] 0,7306
<i>Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente); Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9999</i>								
hoch	13/54 (24,1%)	NA [39,72; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,05; 11,56] 0,0341	2,89 [1,01; 8,26] 0,0479	15,74 % [1,91 %; 29,57 %] 0,0257	2,49 [0,81; 7,68] 0,1132
niedrig	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRCA1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Jegliche UE nach SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie								
Gesamtpopulation	35/58 (60,3%)	5,22 [2,14; 18,43]	16/50 (32%)	NA [29,14; NA]	3,15 [1,43; 6,96] 0,0041	1,86 [1,19; 2,90] 0,0066	28,07 % [9,72 %; 46,42 %] 0,0027	2,55 [1,40; 4,65] 0,0023
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,7133								
<65 Jahre	9/20 (45%)	NA [1,87; NA]	7/24 (29,2%)	NA [29,14; NA]	1,99 [0,57; 6,90] 0,2825	1,54 [0,70; 3,40] 0,2818	15,83 % [-12,56 %; 44,22 %] 0,2744	1,62 [0,60; 4,37] 0,3390
≥65 bis <75 Jahre	13/21 (61,9%)	5,22 [1,38; NA]	6/20 (30%)	NA [5,49; NA]	3,79 [1,03; 13,91] 0,0431	2,06 [0,98; 4,36] 0,0580	31,90 % [3,01 %; 60,80 %] 0,0304	2,92 [1,10; 7,73] 0,0313
≥75 Jahre	13/17 (76,5%)	1,81 [0,49; 18,40]	3/6 (50%)	11,04 [2,37; NA]	3,25 [0,46; 22,93] 0,2361	1,53 [0,66; 3,55] 0,3229	26,47 % [-18,33 %; 71,27 %] 0,2468	2,55 [0,72; 9,06] 0,1470
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3071								
ja	21/39 (53,8%)	7,46 [2,27; NA]	10/30 (33,3%)	NA [11,04; NA]	2,33 [0,87; 6,26] 0,0918	1,62 [0,90; 2,90] 0,1072	20,51 % [-2,49 %; 43,52 %] 0,0806	1,98 [0,93; 4,21] 0,0773
nein	14/19 (73,7%)	2,79 [0,72; 18,40]	6/20 (30%)	NA [5,49; NA]	6,53 [1,61; 26,47] 0,0071	2,46 [1,19; 5,05] 0,0146	43,68 % [15,48 %; 71,89 %] 0,0024	3,75 [1,43; 9,79] 0,0071
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,2338								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	19/28 (67,9%)	2,79 [1,81; 18,43]	9/22 (40,9%)	NA [2,79; NA]	3,05 [0,95; 9,75] 0,0592	1,66 [0,94; 2,91] 0,0782	26,95 % [0,09 %; 53,81 %] 0,0492	2,33 [1,05; 5,17] 0,0385
1 bis 3	10/16 (62,5%)	5,44 [1,38; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	8,33 [1,68; 41,29] 0,0068	3,75 [1,25; 11,27] 0,0186	45,83 % [16,52 %; 75,14 %] 0,0022	5,38 [1,46; 19,79] 0,0114
>3	6/14 (42,9%)	NA [1,02; NA]	4/10 (40%)	NA [0,03; NA]	1,13 [0,22; 5,86] 0,8910	1,07 [0,41; 2,83] 0,8892	2,86 % [-37,07 %; 42,78 %] 0,8884	1,12 [0,32; 3,98] 0,8591
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,4709								
0	25/41 (61%)	8,54 [2,27; 18,43]	11/32 (34,4%)	NA [9,20; NA]	2,98 [1,14; 7,81] 0,0251	1,77 [1,04; 3,04] 0,0367	26,60 % [4,38 %; 48,82 %] 0,0190	2,24 [1,10; 4,56] 0,0269
≥1	10/17 (58,8%)	2,14 [0,26; NA]	5/18 (27,8%)	NA [11,04; NA]	3,71 [0,90; 15,26] 0,0675	2,12 [0,91; 4,93] 0,0816	31,05 % [-0,19 %; 62,28 %] 0,0514	3,18 [1,08; 9,39] 0,0365
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,7608								
ja	6/10 (60%)	5,22 [0,26; NA]	3/8 (37,5%)	NA [0,72; NA]	2,50 [0,37; 16,89] 0,3566	1,60 [0,57; 4,47] 0,3701	22,50 % [-22,75 %; 67,75 %] 0,3297	1,96 [0,49; 7,89] 0,3438
nein	29/48 (60,4%)	2,79 [1,87; NA]	13/42 (31%)	NA [29,14; NA]	3,40 [1,42; 8,15] 0,0054	1,95 [1,18; 3,24] 0,0096	29,46 % [9,80 %; 49,13 %] 0,0033	2,58 [1,34; 4,97] 0,0047

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9774								
ja	23/38 (60,5%)	2,79 [1,81; NA]	10/31 (32,3%)	NA [11,04; NA]	3,22 [1,19; 8,71] 0,0203	1,88 [1,06; 3,32] 0,0308	28,27 % [5,63 %; 50,90 %] 0,0144	2,45 [1,16; 5,16] 0,0187
nein	12/20 (60%)	5,22 [0,79; NA]	6/19 (31,6%)	NA [9,20; NA]	3,25 [0,87; 12,14] 0,0790	1,90 [0,90; 4,03] 0,0945	28,42 % [-1,54 %; 58,38 %] 0,0630	2,61 [0,97; 7,00] 0,0565
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,828								
ja	15/20 (75%)	2,28 [0,76; 10,12]	8/17 (47,1%)	29,14 [4,63; NA]	3,38 [0,84; 13,55] 0,0849	1,59 [0,91; 2,80] 0,1054	27,94 % [-2,44 %; 58,32 %] 0,0715	2,61 [1,09; 6,25] 0,0307
nein	20/38 (52,6%)	18,40 [2,14; NA]	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,25; 9,62] 0,0153	2,17 [1,11; 4,26] 0,0243	28,39 % [6,81 %; 49,97 %] 0,0099	2,62 [1,15; 5,95] 0,0219
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9869								
≤7	1/1 (100%)	0,03 [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1573	NA [NA; NA]	100,00 % [100,00 %; 100,00 %]	NA [0,00; NA] 1,0000
>7	33/54 (61,1%)	5,22 [2,27; 18,43]	16/48 (33,3%)	NA [29,14; NA]	3,14 [1,40; 7,08] 0,0053	1,83 [1,17; 2,88] 0,0087	27,78 % [9,15 %; 46,40 %] 0,0035	2,41 [1,32; 4,40] 0,0041

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,3753								
≤10	12/17 (70,6%)	2,79 [1,02; 18,43]	4/16 (25%)	NA [5,49; NA]	7,20 [1,54; 33,56] 0,0099	2,82 [1,15; 6,96] 0,0242	45,59 % [15,27 %; 75,91 %] 0,0032	3,79 [1,22; 11,81] 0,0215
>10	23/41 (56,1%)	7,46 [1,87; NA]	12/34 (35,3%)	NA [11,04; NA]	2,34 [0,92; 5,97] 0,0741	1,59 [0,94; 2,70] 0,0864	20,80 % [-1,30 %; 42,91 %] 0,0651	2,06 [1,02; 4,15] 0,0440
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0015								
ja	5/12 (41,7%)	NA [0,49; NA]	4/4 (100%)	3,34 [0,76; 11,04]	0,00 [NA; NA] 0,0486	0,42 [0,21; 0,81] 0,0104	-58,33 % [-86,23 %; -30,44 %] p<0,001	0,35 [0,09; 1,30] 0,1165
nein	30/46 (65,2%)	2,79 [1,87; 18,40]	12/46 (26,1%)	NA [NA; NA]	5,31 [2,17; 13,00] p<0,001	2,50 [1,47; 4,25] p<0,001	39,13 % [20,41 %; 57,85 %] p<0,001	3,58 [1,82; 7,03] p<0,001
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0282								
Asiatisch	21/25 (84%)	2,14 [0,76; 2,79]	7/22 (31,8%)	NA [11,04; NA]	11,25 [2,79; 45,43] p<0,001	2,64 [1,40; 4,98] 0,0027	52,18 % [27,99 %; 76,38 %] p<0,001	4,94 [2,05; 11,87] p<0,001
Kaukasisch	11/29 (37,9%)	NA [10,15; NA]	9/28 (32,1%)	NA [9,20; NA]	1,29 [0,43; 3,84] 0,6500	1,18 [0,58; 2,40] 0,6483	5,79 % [-18,93 %; 30,51 %] 0,6463	1,25 [0,52; 3,01] 0,6252
andere	3/4 (75%)	1,84 [1,45; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,0432								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Nordamerika	5/6 (83,3%)	1,86 [0,16; NA]	1/7 (14,3%)	NA [1,18; NA]	30,00 [1,47; 611,80] 0,0168	5,83 [0,92; 37,08] 0,0616	69,05 % [29,54 %; 100,00 %] p<0,001	8,51 [0,98; 73,49] 0,0517
Europa	7/24 (29,2%)	NA [10,15; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,79; NA]	0,71 [0,20; 2,54] 0,5981	0,79 [0,34; 1,87] 0,5934	-7,68 % [-35,98 %; 20,63 %] 0,5951	0,81 [0,28; 2,31] 0,6944
Asien	21/25 (84%)	2,14 [0,76; 2,79]	7/21 (33,3%)	NA [11,04; NA]	10,50 [2,58; 42,68] p<0,001	2,52 [1,34; 4,72] 0,0040	50,67 % [25,91 %; 75,43 %] p<0,001	4,71 [1,96; 11,32] p<0,001
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	18,40 [2,33; 18,40]	1/3 (33,3%)	NA [2,37; NA]	4,00 [0,13; 119,23] 0,4561	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	33,33 % [-42,11 %; 100,00 %] 0,3865	2,30 [0,21; 25,65] 0,4977
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9965								
ja	9/14 (64,3%)	5,34 [0,26; NA]	4/11 (36,4%)	NA [1,18; NA]	3,15 [0,61; 16,31] 0,1741	1,77 [0,74; 4,24] 0,2013	27,92 % [-10,00 %; 65,84 %] 0,1490	2,31 [0,71; 7,53] 0,1660
nein	26/44 (59,1%)	5,22 [2,27; NA]	12/39 (30,8%)	NA [29,14; NA]	3,25 [1,31; 8,05] 0,0102	1,92 [1,13; 3,27] 0,0160	28,32 % [7,81 %; 48,84 %] 0,0068	2,55 [1,28; 5,07] 0,0077
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,809								
hoch	32/54 (59,3%)	7,46 [2,27; 18,43]	15/48 (31,3%)	NA [29,14; NA]	3,20 [1,41; 7,24] 0,0048	1,90 [1,18; 3,05] 0,0082	28,01 % [9,47 %; 46,55 %] 0,0031	2,51 [1,36; 4,66] 0,0034
niedrig	3/4 (75%)	1,91 [0,72; NA]	1/2 (50%)	5,49 [NA; NA]	3,00 [0,08; 107,45] 0,5762	1,50 [0,34; 6,70] 0,5955	25,00 % [-56,26 %; 100,00 %]	2,33 [0,24; 22,78] 0,4674

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
							%] 0,5465	
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie								
Gesamtpopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	4/50 (8%)	NA [NA; NA]	4,33 [1,33; 14,13] 0,0108	3,40 [1,21; 9,56] 0,0201	19,02 % [5,31 %; 32,73 %] 0,0065	4,01 [1,33; 12,11] 0,0137
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9353								
<65 Jahre	7/20 (35%)	NA [2,83; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	5,92 [1,07; 32,90] 0,0309	4,20 [0,98; 18,00] 0,0532	26,67 % [3,02 %; 50,31 %] 0,0271	4,64 [0,96; 22,44] 0,0562
≥65 bis <75 Jahre	5/21 (23,8%)	NA [NA; NA]	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,48; 16,56] 0,2460	2,38 [0,52; 10,90] 0,2637	13,81 % [-8,66 %; 36,28 %] 0,2283	2,88 [0,56; 14,89] 0,2076
≥75 Jahre	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	0/6 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2805	NA [NA; NA]	17,65 % [-0,47 %; 35,77 %] 0,0563	NA [0,00; NA] 0,9963
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,5034								
ja	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	5,50 [1,12; 27,11] 0,0243	4,23 [1,01; 17,67] 0,0480	21,54 % [4,83 %; 38,25 %] 0,0115	5,00 [1,11; 22,60] 0,0363
nein	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,38; 14,97] 0,3452	2,11 [0,43; 10,19] 0,3548	11,05 % [-11,51 %; 33,61 %] 0,3369	2,27 [0,41; 12,40] 0,3446
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,5179								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
0	9/28 (32,1%)	NA [8,31; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	9,95 [1,15; 86,01] 0,0165	7,07 [0,97; 51,68] 0,0539	27,60 % [8,23 %; 46,96 %] 0,0052	8,48 [1,07; 67,00] 0,0427
1 bis 3	4/16 (25%)	NA [2,83; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,42; 17,05] 0,2962	2,25 [0,47; 10,69] 0,3077	13,89 % [-11,82 %; 39,60 %] 0,2897	2,73 [0,50; 14,97] 0,2463
>3	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10%)	NA [15,44; NA]	1,50 [0,12; 19,24] 0,7593	1,43 [0,15; 13,68] 0,7570	4,29 % [-21,82 %; 30,40 %] 0,7477	1,25 [0,11; 14,02] 0,8565
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,4746								
0	10/41 (24,4%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,78; 12,47] 0,0985	2,60 [0,78; 8,68] 0,1198	15,02 % [-1,56 %; 31,59 %] 0,0758	2,82 [0,78; 10,27] 0,1150
≥1	5/17 (29,4%)	NA [1,77; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	7,08 [0,73; 68,61] 0,0651	5,29 [0,69; 40,80] 0,1097	23,86 % [-0,25 %; 47,96 %] 0,0524	6,92 [0,80; 59,59] 0,0783
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9927								
ja	3/10 (30%)	NA [0,20; NA]	0/8 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0991	NA [NA; NA]	30,00 % [1,60 %; 58,40 %] 0,0384	NA [0,00; NA] 0,9972
nein	12/48 (25%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	3,17 [0,93; 10,73] 0,0568	2,63 [0,92; 7,52] 0,0725	15,48 % [0,35 %; 30,60 %] 0,0450	2,96 [0,95; 9,19] 0,0607

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,829								
ja	9/38 (23,7%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4,50 [0,89; 22,66] 0,0535	3,67 [0,86; 15,76] 0,0802	17,23 % [1,19 %; 33,28 %] 0,0353	4,22 [0,91; 19,54] 0,0660
nein	6/20 (30%)	NA [2,83; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	3,64 [0,63; 20,96] 0,1373	2,85 [0,65; 12,42] 0,1632	19,47 % [-4,89 %; 43,84 %] 0,1173	3,43 [0,69; 17,03] 0,1318
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,5893								
ja	9/20 (45%)	NA [1,05; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	6,14 [1,10; 34,21] 0,0297	3,83 [0,95; 15,34] 0,0584	33,24 % [6,59 %; 59,88 %] 0,0145	5,02 [1,08; 23,29] 0,0394
nein	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,54; 15,51] 0,1992	2,61 [0,56; 12,04] 0,2202	9,73 % [-4,44 %; 23,90 %] 0,1783	2,82 [0,57; 14,00] 0,2041
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9998								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
>7	14/54 (25,9%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,17; 12,67] 0,0206	3,11 [1,10; 8,81] 0,0326	17,59 % [3,53 %; 31,65 %] 0,0142	3,50 [1,15; 10,66] 0,0271

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,7909								
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,30; 34,64] 0,3235	2,82 [0,33; 24,43] 0,3458	11,40 % [-10,26 %; 33,06 %] 0,3024	2,66 [0,28; 25,63] 0,3985
>10	12/41 (29,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	4,28 [1,09; 16,70] 0,0286	3,32 [1,02; 10,80] 0,0465	20,44 % [3,57 %; 37,32 %] 0,0176	4,04 [1,14; 14,33] 0,0309
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9932								
ja	2/12 (16,7%)	NA [1,77; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3980	NA [NA; NA]	16,67 % [-4,42 %; 37,75 %] 0,1213	NA [0,00; NA] 0,9971
nein	13/46 (28,3%)	NA [NA; NA]	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,23; 13,87] 0,0162	3,25 [1,14; 9,23] 0,0268	19,57 % [4,22 %; 34,91 %] 0,0125	3,84 [1,25; 11,80] 0,0188
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,1412								
Asiatisch	9/25 (36%)	NA [1,74; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	11,81 [1,35; 103,04] 0,0093	7,92 [1,09; 57,65] 0,0410	31,45 % [10,72 %; 52,19 %] 0,0029	10,17 [1,28; 80,50] 0,0281
Kaukasisch	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,37; 8,07] 0,4821	1,61 [0,42; 6,11] 0,4845	6,53 % [-11,37 %; 24,42 %] 0,4747	1,60 [0,38; 6,74] 0,5198
andere	1/4 (25%)	NA [2,33; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,5352								
Nordamerika	1/6 (16,7%)	NA [1,77; NA]	1/7 (14,3%)	NA [3,68; NA]	1,20 [0,06; 24,47] 0,9093	1,17 [0,09; 14,92] 0,9056	2,38 % [-37,13 %; 41,89 %] 0,9060	1,18 [0,07; 18,92] 0,9053
Europa	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,38; 13,07] 0,3689	1,98 [0,43; 9,10] 0,3804	10,31 % [-11,01 %; 31,62 %] 0,3433	2,18 [0,42; 11,28] 0,3510
Asien	9/25 (36%)	NA [1,74; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	11,25 [1,29; 98,34] 0,0114	7,56 [1,04; 54,91] 0,0455	31,24 % [10,33 %; 52,14 %] 0,0034	9,76 [1,23; 77,28] 0,0310
Rest der Welt	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9915								
ja	3/14 (21,4%)	NA [8,31; NA]	0/11 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1088	NA [NA; NA]	21,43 % [-0,07 %; 42,92 %] 0,0507	NA [0,00; NA] 0,9972
nein	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	3,28 [0,96; 11,21] 0,0512	2,66 [0,93; 7,57] 0,0669	17,02 % [0,77 %; 33,26 %] 0,0400	2,97 [0,96; 9,24] 0,0597

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Leukopenie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9996								
hoch	15/54 (27,8%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,29; 13,83] 0,0122	3,33 [1,19; 9,36] 0,0222	19,44 % [5,17 %; 33,72 %] 0,0076	3,95 [1,31; 11,91] 0,0148
niedrig	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie								
Gesamtpopulation	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	3/50 (6%)	NA [NA; NA]	7,05 [1,92; 25,89] 0,0012	5,14 [1,60; 16,48] 0,0059	24,59 % [10,99 %; 38,19 %] p<0,001	6,08 [1,78; 20,77] 0,0040
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9999								
<65 Jahre	7/20 (35%)	NA [2,83; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	3,77 [0,83; 17,22] 0,0796	2,80 [0,83; 9,44] 0,0968	22,50 % [-2,24 %; 47,24 %] 0,0747	3,01 [0,78; 11,68] 0,1105
≥65 bis <75 Jahre	6/21 (28,6%)	NA [5,45; NA]	0/20 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0106	NA [NA; NA]	28,57 % [9,25 %; 47,89 %] 0,0038	NA [0,00; NA] 0,9960
≥75 Jahre	4/17 (23,5%)	NA [1,94; NA]	0/6 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2011	NA [NA; NA]	23,53 % [3,37 %; 43,69 %] 0,0222	NA [0,00; NA] 0,9958

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,8236								
ja	13/39 (33,3%)	NA [17,54; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,44; 34,04] 0,0082	5,00 [1,22; 20,49] 0,0253	26,67 % [9,39 %; 43,95 %] 0,0025	5,92 [1,33; 26,27] 0,0194
nein	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	1/20 (5%)	NA [NA; NA]	5,07 [0,51; 50,21] 0,1390	4,21 [0,52; 34,36] 0,1796	16,05 % [-4,62 %; 36,72 %] 0,1280	4,54 [0,51; 40,67] 0,1759
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6231								
0	11/41 (26,8%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	11,37 [1,38; 93,55] 0,0071	8,59 [1,17; 63,07] 0,0346	23,70 % [8,86 %; 38,55 %] 0,0017	9,19 [1,19; 71,17] 0,0338
≥1	6/17 (35,3%)	NA [0,89; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,74; 25,74] 0,0933	3,18 [0,74; 13,63] 0,1199	24,18 % [-2,78 %; 51,14 %] 0,0787	3,95 [0,79; 19,69] 0,0939
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3013								
ja	2/10 (20%)	NA [0,49; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,49; NA]	1,75 [0,13; 23,70] 0,6801	1,60 [0,17; 14,63] 0,6772	7,50 % [-26,26 %; 41,26 %] 0,6633	1,58 [0,14; 17,48] 0,7069
nein	15/48 (31,3%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	9,09 [1,94; 42,65] 0,0014	6,56 [1,59; 27,04] 0,0092	26,49 % [11,88 %; 41,10 %] p<0,001	7,75 [1,77; 33,93] 0,0065

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9317								
ja	12/38 (31,6%)	NA [17,54; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	6,69 [1,37; 32,74] 0,0104	4,89 [1,18; 20,25] 0,0283	25,13 % [8,00 %; 42,25 %] 0,0040	5,79 [1,29; 25,89] 0,0216
nein	5/20 (25%)	NA [2,83; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,63; 57,14] 0,0919	4,75 [0,61; 37,01] 0,1369	19,74 % [-1,73 %; 41,21 %] 0,0716	5,15 [0,60; 44,09] 0,1346
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9901								
ja	9/20 (45%)	NA [2,33; NA]	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0017	NA [NA; NA]	45,00 % [23,20 %; 66,80 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9951
nein	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,64; 11,03] 0,1677	2,32 [0,67; 8,02] 0,1852	11,96 % [-4,29 %; 28,22 %] 0,1492	2,55 [0,68; 9,64] 0,1667
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9997								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
>7	16/54 (29,6%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	6,32 [1,71; 23,33] 0,0026	4,74 [1,47; 15,28] 0,0091	23,38 % [9,41 %; 37,35 %] 0,0010	5,37 [1,56; 18,46] 0,0076

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,5048								
≤10	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,30; 34,64] 0,3235	2,82 [0,33; 24,43] 0,3458	11,40 % [-10,26 %; 33,06 %] 0,3024	2,62 [0,27; 25,34] 0,4062
>10	14/41 (34,1%)	NA [9,10; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	8,30 [1,73; 39,78] 0,0031	5,80 [1,42; 23,78] 0,0145	28,26 % [11,73 %; 44,79 %] p<0,001	7,14 [1,62; 31,49] 0,0094
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9934								
ja	2/12 (16,7%)	NA [1,61; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3980	NA [NA; NA]	16,67 % [-4,42 %; 37,75 %] 0,1213	NA [0,00; NA] 0,9971
nein	15/46 (32,6%)	NA [17,54; NA]	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	6,94 [1,85; 26,04] 0,0017	5,00 [1,55; 16,11] 0,0070	26,09 % [10,78 %; 41,40 %] p<0,001	5,95 [1,72; 20,57] 0,0049
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9299								
Asiatisch	10/25 (40%)	NA [1,94; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,67 [1,27; 35,04] 0,0164	4,40 [1,08; 17,95] 0,0389	30,91 % [8,26 %; 53,56 %] 0,0075	5,80 [1,27; 26,58] 0,0236
Kaukasisch	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	5,63 [0,61; 51,60] 0,0956	4,83 [0,60; 38,77] 0,1386	13,67 % [-1,70 %; 29,04 %] 0,0813	4,89 [0,57; 41,90] 0,1473
andere	2/4 (50%)	NA [0,26; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9991								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [1,61; NA]	0/7 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1106	NA [NA; NA]	33,33 % [-4,39 %; 71,05 %] 0,0833	NA [0,00; NA] 0,9977
Europa	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,74 [0,50; 44,57] 0,1481	3,96 [0,50; 31,09] 0,1907	15,57 % [-3,53 %; 34,67 %] 0,1101	4,18 [0,49; 35,76] 0,1920
Asien	10/25 (40%)	NA [1,94; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	6,33 [1,20; 33,38] 0,0204	4,20 [1,03; 17,08] 0,0450	30,48 % [7,53 %; 53,42 %] 0,0092	5,53 [1,21; 25,32] 0,0276
Rest der Welt	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,7055								
ja	4/14 (28,6%)	NA [1,61; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,38; 42,37] 0,2363	3,14 [0,41; 24,27] 0,2722	19,48 % [-9,65 %; 48,61 %] 0,1900	3,77 [0,42; 33,86] 0,2354
nein	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	7,76 [1,62; 37,04] 0,0041	5,76 [1,39; 23,95] 0,0160	24,42 % [9,26 %; 39,57 %] 0,0016	6,55 [1,48; 29,07] 0,0134

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Neutropenie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9994								
hoch	17/54 (31,5%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	6,89 [1,87; 25,34] 0,0014	5,04 [1,57; 16,13] 0,0065	25,23 % [11,08 %; 39,39 %] p<0,001	5,97 [1,75; 20,40] 0,0043
niedrig	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen								
Gesamtpopulation	40/58 (69%)	2,79 [1,41; 10,15]	22/50 (44%)	NA [7,39; NA]	2,82 [1,28; 6,21] 0,0094	1,56 [1,10; 2,23] 0,0127	25,17 % [6,74 %; 43,61 %] 0,0074	2,28 [1,34; 3,87] 0,0023
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,7977								
<65 Jahre	13/20 (65%)	5,55 [1,74; NA]	10/24 (41,7%)	NA [2,79; NA]	2,60 [0,76; 8,86] 0,1272	1,56 [0,88; 2,76] 0,1278	23,33 % [-5,41 %; 52,07 %] 0,1116	1,64 [0,72; 3,76] 0,2399
≥65 bis <75 Jahre	13/21 (61,9%)	2,79 [0,72; NA]	8/20 (40%)	NA [2,79; NA]	2,44 [0,69; 8,55] 0,1659	1,55 [0,82; 2,91] 0,1763	21,90 % [-7,97 %; 51,78 %] 0,1507	2,32 [0,96; 5,64] 0,0628
≥75 Jahre	14/17 (82,4%)	1,41 [0,26; 10,15]	4/6 (66,7%)	7,87 [2,37; NA]	2,33 [0,28; 19,17] 0,4335	1,24 [0,67; 2,27] 0,4951	15,69 % [-26,16 %; 57,53 %] 0,4625	2,21 [0,72; 6,80] 0,1666

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3612								
ja	25/39 (64,1%)	2,83 [1,45; 23,52]	14/30 (46,7%)	29,14 [3,68; NA]	2,04 [0,77; 5,39] 0,1505	1,37 [0,88; 2,15] 0,1657	17,44 % [-5,92 %; 40,79 %] 0,1434	1,83 [0,95; 3,54] 0,0705
nein	15/19 (78,9%)	1,45 [0,53; 10,15]	8/20 (40%)	NA [4,63; NA]	5,63 [1,36; 23,27] 0,0147	1,97 [1,10; 3,54] 0,0227	38,95 % [10,72 %; 67,18 %] 0,0069	3,02 [1,28; 7,16] 0,0119
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,2601								
0	21/28 (75%)	1,74 [0,69; 17,54]	12/22 (54,5%)	19,66 [1,91; NA]	2,50 [0,75; 8,29] 0,1335	1,38 [0,89; 2,13] 0,1535	20,45 % [-5,82 %; 46,73 %] 0,1270	2,05 [1,00; 4,18] 0,0491
1 bis 3	12/16 (75%)	2,58 [0,95; 15,70]	5/18 (27,8%)	NA [11,04; NA]	7,80 [1,69; 36,06] 0,0068	2,70 [1,22; 5,99] 0,0146	47,22 % [17,59 %; 76,86 %] 0,0018	4,08 [1,43; 11,67] 0,0087
>3	7/14 (50%)	9,10 [0,59; NA]	5/10 (50%)	9,20 [0,03; NA]	1,00 [0,20; 5,07] 1,0000	1,00 [0,44; 2,25] 1,0000	0,00 % [-40,58 %; 40,58 %] 1,0000	1,14 [0,36; 3,62] 0,8199
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,6991								
0	29/41 (70,7%)	2,83 [1,45; 17,54]	14/32 (43,8%)	NA [3,68; NA]	3,11 [1,18; 8,19] 0,0209	1,62 [1,04; 2,51] 0,0321	26,98 % [4,86 %; 49,10 %] 0,0168	2,12 [1,12; 4,03] 0,0214
≥1	11/17 (64,7%)	1,45 [0,16; NA]	8/18 (44,4%)	NA [5,49; NA]	2,29 [0,59; 8,94] 0,2359	1,46 [0,78; 2,72] 0,2385	20,26 % [-12,03 %; 52,56 %] 0,2188	2,38 [0,95; 5,96] 0,0652

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,7413								
ja	7/10 (70%)	3,83 [0,20; NA]	4/8 (50%)	NA [0,49; NA]	2,33 [0,34; 16,18] 0,4006	1,40 [0,63; 3,13] 0,4115	20,00 % [-24,80 %; 64,80 %] 0,3816	1,64 [0,48; 5,62] 0,4315
nein	33/48 (68,8%)	1,87 [0,95; 15,70]	18/42 (42,9%)	NA [7,39; NA]	2,93 [1,24; 6,96] 0,0139	1,60 [1,08; 2,39] 0,0199	25,89 % [5,99 %; 45,79 %] 0,0108	2,25 [1,26; 4,01] 0,0058
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4072								
ja	25/38 (65,8%)	2,33 [1,05; 17,54]	15/31 (48,4%)	NA [3,68; NA]	2,05 [0,78; 5,42] 0,1481	1,36 [0,88; 2,09] 0,1612	17,40 % [-5,77 %; 40,58 %] 0,1410	1,86 [0,98; 3,54] 0,0579
nein	15/20 (75%)	2,81 [0,69; 15,70]	7/19 (36,8%)	NA [5,49; NA]	5,14 [1,30; 20,36] 0,0177	2,04 [1,07; 3,86] 0,0297	38,16 % [9,34 %; 66,98 %] 0,0095	3,06 [1,24; 7,58] 0,0155
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,4407								
ja	16/20 (80%)	1,77 [0,49; 9,10]	8/17 (47,1%)	29,14 [4,63; NA]	4,50 [1,05; 19,22] 0,0391	1,70 [0,98; 2,95] 0,0585	32,94 % [3,44 %; 62,44 %] 0,0286	3,04 [1,28; 7,21] 0,0117
nein	24/38 (63,2%)	4,83 [1,45; 23,52]	14/33 (42,4%)	NA [3,68; NA]	2,33 [0,90; 6,04] 0,0828	1,49 [0,93; 2,37] 0,0940	20,73 % [-2,06 %; 43,53 %] 0,0746	1,88 [0,97; 3,64] 0,0610

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9848								
≤7	1/1 (100%)	0,03 [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1573	NA [NA; NA]	100,00 % [100,00 %; 100,00 %]	NA [0,00; NA] 1,0000
>7	37/54 (68,5%)	2,79 [1,45; 15,70]	22/48 (45,8%)	29,14 [5,49; NA]	2,57 [1,15; 5,77] 0,0212	1,49 [1,05; 2,14] 0,0272	22,69 % [3,92 %; 41,45 %] 0,0178	2,01 [1,19; 3,42] 0,0096
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,2044								
≤10	13/17 (76,5%)	1,81 [0,59; 17,54]	5/16 (31,3%)	NA [1,87; NA]	7,15 [1,53; 33,37] 0,0102	2,45 [1,13; 5,30] 0,0233	45,22 % [14,85 %; 75,59 %] 0,0035	3,60 [1,28; 10,16] 0,0155
>10	27/41 (65,9%)	2,83 [1,41; 15,70]	17/34 (50%)	29,14 [4,63; NA]	1,93 [0,76; 4,90] 0,1680	1,32 [0,88; 1,97] 0,1793	15,85 % [-6,35 %; 38,06 %] 0,1617	1,76 [0,96; 3,23] 0,0699

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0255								
ja	8/12 (66,7%)	9,25 [0,16; 23,52]	4/4 (100%)	3,12 [0,49; 11,04]	0,00 [NA; NA] 0,1967	0,67 [0,45; 0,99] 0,0470	-33,33 % [-60,01 %; -6,66 %] 0,0143	0,49 [0,14; 1,76] 0,2756
nein	32/46 (69,6%)	2,33 [1,05; 9,10]	18/46 (39,1%)	NA [9,20; NA]	3,56 [1,50; 8,43] 0,0036	1,78 [1,18; 2,67] 0,0057	30,43 % [11,05 %; 49,82 %] 0,0021	2,62 [1,47; 4,69] 0,0011
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,0057								
Asiatisch	23/25 (92%)	0,79 [0,49; 2,79]	9/22 (40,9%)	NA [5,49; NA]	16,61 [3,11; 88,80] p<0,001	2,25 [1,34; 3,77] 0,0021	51,09 % [27,96 %; 74,23 %] p<0,001	4,91 [2,22; 10,86] p<0,001
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	18,40 [2,83; NA]	13/28 (46,4%)	NA [3,68; NA]	1,08 [0,38; 3,05] 0,8899	1,04 [0,60; 1,80] 0,8890	1,85 % [-24,08 %; 27,77 %] 0,8889	1,08 [0,51; 2,30] 0,8452
andere	3/4 (75%)	1,66 [0,26; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,1066								
Nordamerika	5/6 (83,3%)	1,63 [0,16; NA]	4/7 (57,1%)	4,70 [0,49; NA]	3,75 [0,27; 51,37] 0,3271	1,46 [0,70; 3,04] 0,3141	26,19 % [-21,07 %; 73,45 %] 0,2774	2,00 [0,53; 7,60] 0,3082
Europa	10/24 (41,7%)	NA [2,83; NA]	8/19 (42,1%)	NA [2,79; NA]	0,98 [0,29; 3,33] 0,9772	0,99 [0,49; 2,01] 0,9769	-0,44 % [-30,14 %; 29,26 %] 0,9769	1,04 [0,41; 2,65] 0,9267

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	23/25 (92%)	0,79 [0,49; 2,79]	9/21 (42,9%)	NA [5,49; NA]	15,33 [2,85; 82,57] p<0,001	2,15 [1,29; 3,56] 0,0032	49,14 % [25,46 %; 72,83 %] p<0,001	4,70 [2,13; 10,40] p<0,001
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	18,40 [2,33; 18,40]	1/3 (33,3%)	NA [2,37; NA]	4,00 [0,13; 119,23] 0,4561	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	33,33 % [-42,11 %; 100,00 %] 0,3865	2,30 [0,21; 25,65] 0,4977
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,6506								
ja	11/14 (78,6%)	1,59 [0,20; 15,70]	5/11 (45,5%)	NA [0,49; NA]	4,40 [0,77; 25,15] 0,0934	1,73 [0,86; 3,49] 0,1269	33,12 % [-3,32 %; 69,56 %] 0,0749	2,60 [0,89; 7,58] 0,0804
nein	29/44 (65,9%)	2,79 [1,41; 17,54]	17/39 (43,6%)	29,14 [7,39; NA]	2,50 [1,03; 6,08] 0,0424	1,51 [1,00; 2,29] 0,0511	22,32 % [1,38 %; 43,26 %] 0,0367	2,10 [1,15; 3,83] 0,0158
Jegliche UE SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,963								
hoch	37/54 (68,5%)	2,79 [1,45; 15,70]	21/48 (43,8%)	NA [7,39; NA]	2,80 [1,25; 6,29] 0,0121	1,57 [1,08; 2,26] 0,0169	24,77 % [6,05 %; 43,49 %] 0,0095	2,18 [1,27; 3,74] 0,0045
niedrig	3/4 (75%)	0,74 [0,53; NA]	1/2 (50%)	5,49 [NA; NA]	3,00 [0,08; 107,45] 0,5762	1,50 [0,34; 6,70] 0,5955	25,00 % [-56,26 %; 100,00 %] 0,5465	2,33 [0,24; 22,78] 0,4674

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem								
Gesamtpopulation	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	3/50 (6%)	NA [NA; NA]	4,54 [1,20; 17,18] 0,0185	3,76 [1,12; 12,62] 0,0323	16,37 % [3,70 %; 29,04 %] 0,0114	3,81 [1,08; 13,46] 0,0375
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8113								
<65 Jahre	4/20 (20%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	5,75 [0,59; 56,35] 0,1033	4,80 [0,58; 39,57] 0,1450	15,83 % [-3,43 %; 35,10 %] 0,1073	4,70 [0,52; 42,36] 0,1676
≥65 bis <75 Jahre	4/21 (19%)	NA [39,95; NA]	1/20 (5%)	NA [NA; NA]	4,47 [0,45; 44,01] 0,1747	3,81 [0,46; 31,23] 0,2128	14,05 % [-5,27 %; 33,37 %] 0,1541	3,69 [0,40; 33,96] 0,2495
≥75 Jahre	5/17 (29,4%)	NA [18,96; NA]	1/6 (16,7%)	NA [7,62; NA]	2,08 [0,19; 22,67] 0,5500	1,76 [0,25; 12,22] 0,5650	12,75 % [-24,11 %; 49,60 %] 0,4979	1,89 [0,22; 16,18] 0,5620
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9783								
ja	9/39 (23,1%)	NA [24,77; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,20 [0,83; 21,15] 0,0669	3,46 [0,81; 14,85] 0,0947	16,41 % [0,46 %; 32,36 %] 0,0438	3,73 [0,80; 17,27] 0,0926
nein	4/19 (21,1%)	NA [39,95; NA]	1/20 (5%)	NA [NA; NA]	5,07 [0,51; 50,21] 0,1390	4,21 [0,52; 34,36] 0,1796	16,05 % [-4,62 %; 36,72 %] 0,1280	3,87 [0,43; 34,83] 0,2268

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7666								
0	6/28 (21,4%)	NA [39,95; NA]	0/22 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0219	NA [NA; NA]	21,43 % [6,23 %; 36,63 %] 0,0057	NA [0,00; NA] 0,9962
1 bis 3	3/16 (18,8%)	NA [16,23; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,92 [0,36; 42,20] 0,2403	3,38 [0,39; 29,28] 0,2698	13,19 % [-8,66 %; 35,05 %] 0,2367	3,66 [0,38; 35,26] 0,2612
>3	4/14 (28,6%)	NA [2,79; NA]	2/10 (20%)	NA [6,11; NA]	1,60 [0,23; 11,08] 0,6398	1,43 [0,32; 6,34] 0,6391	8,57 % [-25,70 %; 42,84 %] 0,6240	1,41 [0,25; 7,86] 0,6962
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,7685								
0	7/41 (17,1%)	NA [39,95; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	6,38 [0,74; 54,85] 0,0601	5,46 [0,71; 42,17] 0,1034	13,95 % [0,95 %; 26,95 %] 0,0355	5,28 [0,65; 42,94] 0,1201
≥1	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,74; 25,74] 0,0933	3,18 [0,74; 13,63] 0,1199	24,18 % [-2,78 %; 51,14 %] 0,0787	3,68 [0,74; 18,34] 0,1121

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9936								
ja	2/10 (20%)	NA [1,91; NA]	0/8 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1923	NA [NA; NA]	20,00 % [-4,79 %; 44,79 %] 0,1138	NA [0,00; NA] 0,9977
nein	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,86 [1,00; 14,96] 0,0405	3,21 [0,96; 10,73] 0,0585	15,77 % [1,56 %; 29,99 %] 0,0296	3,14 [0,87; 11,29] 0,0797
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,3969								
ja	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	8,00 [0,94; 67,97] 0,0299	6,53 [0,86; 49,40] 0,0693	17,83 % [3,45 %; 32,20 %] 0,0151	7,09 [0,89; 56,75] 0,0648
nein	5/20 (25%)	NA [21,13; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	2,83 [0,48; 16,81] 0,2452	2,38 [0,52; 10,80] 0,2631	14,47 % [-8,99 %; 37,94 %] 0,2267	2,15 [0,41; 11,15] 0,3631
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9571								
ja	5/20 (25%)	NA [24,77; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	5,33 [0,56; 51,09] 0,1209	4,25 [0,55; 32,93] 0,1660	19,12 % [-2,91 %; 41,15 %] 0,0889	3,93 [0,46; 33,69] 0,2122
nein	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	4,13 [0,81; 21,07] 0,0721	3,47 [0,79; 15,22] 0,0986	14,99 % [-0,31 %; 30,30 %] 0,0549	3,79 [0,80; 17,86] 0,0923

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9938								
≤10	4/17 (23,5%)	NA [21,13; NA]	0/16 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0415	NA [NA; NA]	23,53 % [3,37 %; 43,69 %] 0,0222	NA [0,00; NA] 0,9968
>10	9/41 (22%)	NA [39,95; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,72; 11,75] 0,1252	2,49 [0,73; 8,47] 0,1448	13,13 % [-2,73 %; 28,98 %] 0,1046	2,44 [0,66; 9,09] 0,1834
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,1683								
ja	3/12 (25%)	NA [2,79; NA]	1/4 (25%)	NA [6,11; NA]	1,00 [0,07; 13,64] 1,0000	1,00 [0,14; 7,10] 1,0000	0,00 % [-49,00 %; 49,00 %] 1,0000	0,95 [0,10; 9,17] 0,9667
nein	10/46 (21,7%)	NA [39,95; NA]	2/46 (4,3%)	NA [NA; NA]	6,11 [1,26; 29,69] 0,0138	5,00 [1,16; 21,58] 0,0310	17,39 % [4,09 %; 30,69 %] 0,0104	5,07 [1,11; 23,19] 0,0364
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,3698								
Asiatisch	5/25 (20%)	NA [39,95; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,43; 14,43] 0,2997	2,20 [0,47; 10,23] 0,3145	10,91 % [-8,84 %; 30,66 %] 0,2790	1,96 [0,38; 10,17] 0,4211
Kaukasisch	7/29 (24,1%)	NA [16,46; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	8,59 [0,98; 75,21] 0,0268	6,76 [0,89; 51,46] 0,0650	20,57 % [3,54 %; 37,59 %] 0,0179	7,46 [0,92; 60,76] 0,0604
andere	1/4 (25%)	NA [2,10; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9519								
Nordamerika	3/6 (50%)	NA [2,14; NA]	0/7 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0404	NA [NA; NA]	50,00 % [9,99 %; 90,01 %] 0,0143	NA [0,00; NA] 0,9972
Europa	5/24 (20,8%)	NA [16,46; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,74 [0,50; 44,57] 0,1481	3,96 [0,50; 31,09] 0,1907	15,57 % [-3,53 %; 34,67 %] 0,1101	4,47 [0,52; 38,43] 0,1720
Asien	5/25 (20%)	NA [39,95; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,41; 13,75] 0,3298	2,10 [0,45; 9,73] 0,3431	10,48 % [-9,61 %; 30,56 %] 0,3067	1,92 [0,37; 9,94] 0,4358
Rest der Welt	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9933								
ja	6/14 (42,9%)	21,13 [2,79; NA]	0/11 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0147	NA [NA; NA]	42,86 % [16,93 %; 68,78 %] 0,0012	NA [0,00; NA] 0,9960
nein	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,54; 9,47] 0,2540	2,07 [0,57; 7,45] 0,2666	8,22 % [-5,45 %; 21,88 %] 0,2386	1,92 [0,49; 7,52] 0,3496

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Peripheres Ödem; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9941								
hoch	12/54 (22,2%)	NA [39,95; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,29 [1,13; 16,26] 0,0237	3,56 [1,07; 11,85] 0,0389	15,97 % [2,94 %; 29,00 %] 0,0163	3,67 [1,03; 13,04] 0,0441
niedrig	1/4 (25%)	NA [2,14; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,4795	NA [NA; NA]	25,00 % [-17,43 %; 67,43 %] 0,2482	NA [0,00; NA] 0,9985
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamtpopulation	33/58 (56,9%)	14,52 [5,16; NA]	16/50 (32%)	47,41 [47,41; NA]	2,74 [1,24; 6,04] 0,0119	1,77 [1,10; 2,85] 0,0179	24,48 % [6,14 %; 42,82 %] 0,0089	2,18 [1,19; 3,98] 0,0113
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,8019								
<65 Jahre	9/20 (45%)	NA [2,79; NA]	5/24 (20,8%)	47,41 [47,41; NA]	3,11 [0,83; 11,66] 0,0902	2,16 [0,86; 5,41] 0,1002	24,17 % [-3,02 %; 51,36 %] 0,0815	2,48 [0,83; 7,46] 0,1049
≥65 bis <75 Jahre	12/21 (57,1%)	16,43 [6,01; NA]	8/20 (40%)	NA [6,47; NA]	2,00 [0,58; 6,94] 0,2783	1,43 [0,74; 2,74] 0,2837	17,14 % [-13,01 %; 47,29 %] 0,2651	1,69 [0,69; 4,16] 0,2534
≥75 Jahre	12/17 (70,6%)	2,69 [0,62; 16,46]	3/6 (50%)	NA [2,79; NA]	2,40 [0,36; 16,21] 0,3733	1,41 [0,60; 3,33] 0,4303	20,59 % [-24,91 %; 66,08 %] 0,3751	2,17 [0,61; 7,75] 0,2312

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3645								
ja	20/39 (51,3%)	14,52 [6,01; NA]	10/30 (33,3%)	NA [13,50; NA]	2,11 [0,79; 5,64] 0,1388	1,54 [0,85; 2,78] 0,1533	17,95 % [-5,09 %; 40,98 %] 0,1267	1,86 [0,87; 3,97] 0,1106
nein	13/19 (68,4%)	6,05 [0,72; NA]	6/20 (30%)	47,41 [11,60; NA]	5,06 [1,30; 19,70] 0,0179	2,28 [1,09; 4,76] 0,0281	38,42 % [9,43 %; 67,41 %] 0,0094	3,00 [1,14; 7,92] 0,0267
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7343								
0	15/28 (53,6%)	17,45 [6,01; NA]	5/22 (22,7%)	47,41 [47,41; NA]	3,92 [1,13; 13,60] 0,0287	2,36 [1,01; 5,48] 0,0465	30,84 % [5,39 %; 56,30 %] 0,0175	2,84 [1,03; 7,81] 0,0439
1 bis 3	10/16 (62,5%)	9,79 [2,10; NA]	7/18 (38,9%)	NA [7,62; NA]	2,62 [0,65; 10,48] 0,1757	1,61 [0,80; 3,21] 0,1793	23,61 % [-9,10 %; 56,32 %] 0,1571	2,30 [0,87; 6,11] 0,0937
>3	8/14 (57,1%)	16,43 [1,77; NA]	4/10 (40%)	NA [0,49; NA]	2,00 [0,38; 10,41] 0,4176	1,43 [0,59; 3,46] 0,4292	17,14 % [-22,78 %; 57,07 %] 0,4000	1,55 [0,46; 5,19] 0,4783
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,8198								
0	22/41 (53,7%)	16,46 [6,05; NA]	8/32 (25%)	NA [47,41; NA]	3,47 [1,27; 9,52] 0,0142	2,15 [1,10; 4,17] 0,0242	28,66 % [7,26 %; 50,06 %] 0,0087	2,60 [1,16; 5,86] 0,0207
≥1	11/17 (64,7%)	3,32 [0,59; NA]	8/18 (44,4%)	NA [7,62; NA]	2,29 [0,59; 8,94] 0,2359	1,46 [0,78; 2,72] 0,2385	20,26 % [-12,03 %; 52,56 %] 0,2188	2,14 [0,85; 5,35] 0,1046
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,3368								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
ja	7/10 (70%)	4,44 [0,07; NA]	2/8 (25%)	NA [0,49; NA]	7,00 [0,86; 56,89] 0,0652	2,80 [0,79; 9,94] 0,1112	45,00 % [3,68 %; 86,32 %] 0,0328	3,42 [0,70; 16,73] 0,1287
nein	26/48 (54,2%)	16,46 [6,05; NA]	14/42 (33,3%)	47,41 [16,66; NA]	2,36 [1,00; 5,57] 0,0485	1,63 [0,98; 2,68] 0,0573	20,83 % [0,78 %; 40,88 %] 0,0417	1,98 [1,03; 3,79] 0,0403
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,6636								
ja	20/38 (52,6%)	16,43 [3,32; NA]	10/31 (32,3%)	NA [13,50; NA]	2,33 [0,87; 6,26] 0,0918	1,63 [0,90; 2,95] 0,1054	20,37 % [-2,49 %; 43,24 %] 0,0807	1,94 [0,91; 4,16] 0,0870
nein	13/20 (65%)	13,54 [2,69; 25,79]	6/19 (31,6%)	47,41 [11,60; 47,41]	4,02 [1,06; 15,28] 0,0394	2,06 [0,99; 4,30] 0,0545	33,42 % [3,86 %; 62,98 %] 0,0267	2,73 [1,03; 7,25] 0,0436
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,424								
ja	11/20 (55%)	16,89 [6,01; NA]	3/17 (17,6%)	NA [16,66; NA]	5,70 [1,24; 26,25] 0,0213	3,12 [1,04; 9,37] 0,0430	37,35 % [9,00 %; 65,70 %] 0,0098	3,58 [1,00; 12,85] 0,0506
nein	22/38 (57,9%)	13,54 [2,14; NA]	13/33 (39,4%)	47,41 [11,60; NA]	2,12 [0,82; 5,47] 0,1225	1,47 [0,89; 2,43] 0,1332	18,50 % [-4,40 %; 41,40 %] 0,1133	1,90 [0,95; 3,77] 0,0686

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,0634								
≤7	1/1 (100%)	0,43 [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [11,60; NA]	NA [NA; NA] 0,4795	2,00 [0,50; 8,00] 0,3269	50,00 % [-19,30 %; 100,00 %] 0,1573	NA [0,00; NA] 0,9990
>7	29/54 (53,7%)	16,43 [6,01; NA]	15/48 (31,3%)	47,41 [47,41; NA]	2,55 [1,13; 5,75] 0,0230	1,72 [1,06; 2,80] 0,0294	22,45 % [3,78 %; 41,13 %] 0,0185	2,08 [1,11; 3,89] 0,0215
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,5914								
≤10	11/17 (64,7%)	7,82 [2,10; NA]	5/16 (31,3%)	47,41 [11,60; NA]	4,03 [0,94; 17,22] 0,0584	2,07 [0,92; 4,64] 0,0772	33,46 % [1,33 %; 65,58 %] 0,0412	2,78 [0,96; 8,04] 0,0597
>10	22/41 (53,7%)	16,89 [5,16; NA]	11/34 (32,4%)	NA [13,50; NA]	2,42 [0,94; 6,23] 0,0661	1,66 [0,94; 2,91] 0,0783	21,31 % [-0,61 %; 43,22 %] 0,0567	1,99 [0,96; 4,10] 0,0635
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,2943								
ja	6/12 (50%)	16,46 [1,77; NA]	2/4 (50%)	NA [0,72; NA]	1,00 [0,10; 9,61] 1,0000	1,00 [0,32; 3,10] 1,0000	0,00 % [-56,58 %; 56,58 %] 1,0000	1,03 [0,21; 5,15] 0,9672
nein	27/46 (58,7%)	14,23 [3,71; NA]	14/46 (30,4%)	47,41 [47,41; NA]	3,25 [1,38; 7,67] 0,0067	1,93 [1,17; 3,18] 0,0100	28,26 % [8,79 %; 47,74 %] 0,0045	2,51 [1,31; 4,79] 0,0054

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,4424								
Asiatisch	11/25 (44%)	NA [7,82; NA]	7/22 (31,8%)	47,41 [16,66; NA]	1,68 [0,51; 5,56] 0,3964	1,38 [0,65; 2,94] 0,3999	12,18 % [-15,34 %; 39,70 %] 0,3856	1,61 [0,62; 4,16] 0,3243
Kaukasisch	19/29 (65,5%)	7,56 [2,69; 16,89]	9/28 (32,1%)	NA [11,60; NA]	4,01 [1,33; 12,08] 0,0125	2,04 [1,12; 3,71] 0,0199	33,37 % [8,91 %; 57,84 %] 0,0075	2,57 [1,16; 5,69] 0,0204
andere	3/4 (75%)	2,10 [0,33; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,2109								
Nordamerika	6/6 (100%)	5,18 [2,10; 25,79]	5/7 (71,4%)	2,79 [0,49; NA]	NA [NA; NA] 0,1715	1,40 [0,88; 2,24] 0,1593	28,57 % [-4,89 %; 62,04 %] 0,0943	0,85 [0,24; 2,98] 0,8028
Europa	13/24 (54,2%)	16,46 [2,10; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	6,30 [1,45; 27,45] 0,0106	3,43 [1,14; 10,32] 0,0283	38,38 % [12,57 %; 64,19 %] 0,0036	4,89 [1,39; 17,23] 0,0135
Asien	11/25 (44%)	NA [7,82; NA]	6/21 (28,6%)	47,41 [16,66; NA]	1,96 [0,57; 6,74] 0,2855	1,54 [0,69; 3,45] 0,2949	15,43 % [-11,99 %; 42,85 %] 0,2701	1,81 [0,67; 4,89] 0,2453
Rest der Welt	3/3 (100%)	0,95 [0,62; 3,71]	2/3 (66,7%)	11,60 [3,71; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	1,50 [0,67; 3,34] 0,3206	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	6,08 [0,61; 60,99] 0,1250

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,2344								
ja	11/14 (78,6%)	5,31 [0,59; 14,52]	4/11 (36,4%)	47,41 [6,47; 47,41]	6,42 [1,09; 37,73] 0,0362	2,16 [0,94; 4,95] 0,0683	42,21 % [6,57 %; 77,85 %] 0,0203	5,07 [1,38; 18,57] 0,0142
nein	22/44 (50%)	17,45 [6,01; NA]	12/39 (30,8%)	NA [16,66; NA]	2,25 [0,91; 5,54] 0,0772	1,63 [0,93; 2,83] 0,0869	19,23 % [-1,46 %; 39,92 %] 0,0685	1,84 [0,91; 3,72] 0,0904
Jegliche UE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9862								
hoch	31/54 (57,4%)	14,52 [6,01; 25,79]	16/48 (33,3%)	47,41 [47,41; NA]	2,70 [1,20; 6,04] 0,0154	1,72 [1,09; 2,73] 0,0209	24,07 % [5,32 %; 42,83 %] 0,0119	2,19 [1,19; 4,00] 0,0113
niedrig	2/4 (50%)	NA [2,14; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2636	NA [NA; NA]	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9979
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme								
Gesamtpopulation	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/50 (20%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,54] 0,0012	0,09 [0,01; 0,60] 0,0132	-19,04 % [-30,79 %; -7,28 %] 0,0015	0,07 [0,01; 0,56] 0,0119
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9933								
ja	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3%)	NA [15,61; NA]	0,09 [0,01; 0,75] 0,0080	0,11 [0,01; 0,85] 0,0339	-20,77 % [-36,70 %; -4,84 %] 0,0106	0,10 [0,01; 0,79] 0,0297
nein	0/19 (0%)	NA [NA; NA]	3/20 (15%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0828	0,00 [NA; NA]	-15,00 % [-30,65 %; 0,65 %] 0,0603	0,00 [0,00; NA] 0,9972

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9941								
0	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,22] 0,0432	0,16 [0,02; 1,27] 0,0825	-13,19 % [-26,62 %; 0,25 %] 0,0544	0,14 [0,02; 1,21] 0,0735
≥1	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8%)	NA [12,03; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0207	0,00 [NA; NA]	-27,78 % [-48,47 %; -7,09 %] 0,0085	0,00 [0,00; NA] 0,9964
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9955								
ja	0/10 (0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,84; NA]	0,00 [NA; NA] 0,2636	0,00 [NA; NA]	-12,50 % [-35,42 %; 10,42 %] 0,2850	0,00 [0,00; NA] 0,9984
nein	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,65] 0,0038	0,10 [0,01; 0,74] 0,0240	-19,35 % [-32,40 %; -6,29 %] 0,0037	0,08 [0,01; 0,67] 0,0190
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,9934								
ja	0/38 (0%)	NA [NA; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0048	0,00 [NA; NA]	-19,35 % [-33,26 %; -5,45 %] 0,0064	0,00 [0,00; NA] 0,9960
nein	1/20 (5%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [12,03; NA]	0,20 [0,02; 1,96] 0,1390	0,24 [0,03; 1,94] 0,1796	-16,05 % [-36,72 %; 4,62 %] 0,1280	0,22 [0,02; 1,94] 0,1708

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9949								
ja	1/20 (5%)	NA [NA; NA]	5/17 (29,4%)	NA [4,67; NA]	0,13 [0,01; 1,22] 0,0477	0,17 [0,02; 1,32] 0,0898	-24,41 % [-48,08 %; -0,74 %] 0,0433	0,14 [0,02; 1,20] 0,0730
nein	0/38 (0%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0135	0,00 [NA; NA]	-15,15 % [-27,38 %; -2,92 %] 0,0152	0,00 [0,00; NA] 0,9964
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9998								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
>7	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,58] 0,0021	0,09 [0,01; 0,67] 0,0188	-18,98 % [-31,02 %; -6,94 %] 0,0020	0,08 [0,01; 0,60] 0,0143
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9939								
≤10	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,1386	0,00 [NA; NA]	-12,50 % [-28,70 %; 3,70 %] 0,1306	0,00 [0,00; NA] 0,9977
>10	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [15,61; NA]	0,08 [0,01; 0,69] 0,0054	0,10 [0,01; 0,79] 0,0285	-21,09 % [-36,11 %; -6,07 %] 0,0059	0,09 [0,01; 0,73] 0,0244

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9941								
ja	0/12 (0%)	NA [NA; NA]	2/4 (50%)	2,79 [2,76; NA]	0,00 [NA; NA] 0,0112	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] 0,0455	0,00 [0,00; NA] 0,9985
nein	1/46 (2,2%)	NA [NA; NA]	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,88] 0,0146	0,13 [0,02; 0,96] 0,0455	-15,22 % [-26,95 %; -3,48 %] 0,0110	0,11 [0,01; 0,92] 0,0414
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9956								
Asiatisch	1/25 (4%)	NA [NA; NA]	8/22 (36,4%)	NA [4,67; NA]	0,07 [0,01; 0,65] 0,0054	0,11 [0,01; 0,81] 0,0304	-32,36 % [-53,88 %; -10,84 %] 0,0032	0,09 [0,01; 0,74] 0,0250
Kaukasisch	0/29 (0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,00 [NA; NA] 0,1464	0,00 [NA; NA]	-7,14 % [-16,68 %; 2,40 %] 0,1422	0,00 [0,00; NA] 0,9977
andere	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9944								
ja	0/14 (0%)	NA [NA; NA]	2/11 (18,2%)	NA [2,83; NA]	0,00 [NA; NA] 0,1032	0,00 [NA; NA]	-18,18 % [-40,97 %; 4,61 %] 0,1179	0,00 [0,00; NA] 0,9977
nein	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,76] 0,0080	0,11 [0,01; 0,85] 0,0340	-18,24 % [-31,66 %; -4,82 %] 0,0077	0,10 [0,01; 0,79] 0,0289

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Untersuchungen PT: Gewichtszunahme; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9947								
hoch	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,67] 0,0044	0,10 [0,01; 0,75] 0,0253	-16,90 % [-28,51 %; -5,29 %] 0,0043	0,09 [0,01; 0,71] 0,0226
niedrig	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [2,79; NA]	0,00 [NA; NA] 0,1573	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9990
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen								
Gesamtpopulation	25/58 (43,1%)	NA [13,47; NA]	30/50 (60%)	19,98 [5,36; 34,04]	0,46 [0,21; 1,02] 0,0554	0,69 [0,47; 1,01] 0,0553	-18,64 % [-37,13 %; -0,15 %] 0,0482	0,56 [0,32; 0,97] 0,0386
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,3666								
<65 Jahre	10/20 (50%)	31,61 [2,69; NA]	13/24 (54,2%)	19,98 [5,36; NA]	0,85 [0,26; 2,78] 0,7853	0,92 [0,52; 1,64] 0,7840	-4,17 % [-33,79 %; 25,46 %] 0,7828	0,79 [0,35; 1,82] 0,5851
≥65 bis <75 Jahre	6/21 (28,6%)	NA [13,47; NA]	13/20 (65%)	14,75 [2,33; 50,56]	0,22 [0,06; 0,81] 0,0209	0,44 [0,21; 0,93] 0,0314	-36,43 % [-64,89 %; -7,96 %] 0,0121	0,33 [0,12; 0,86] 0,0235
≥75 Jahre	9/17 (52,9%)	22,60 [5,52; NA]	4/6 (66,7%)	8,69 [0,39; NA]	0,56 [0,08; 3,94] 0,5685	0,79 [0,39; 1,63] 0,5313	-13,73 % [-58,29 %; 30,84 %] 0,5460	0,62 [0,19; 2,05] 0,4352

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3744								
ja	15/39 (38,5%)	NA [12,52; NA]	19/30 (63,3%)	9,30 [3,71; 34,04]	0,36 [0,14; 0,97] 0,0420	0,61 [0,38; 0,98] 0,0423	-24,87 % [-47,90 %; -1,84 %] 0,0343	0,51 [0,26; 1,02] 0,0563
nein	10/19 (52,6%)	22,60 [6,05; NA]	11/20 (55%)	29,70 [3,12; NA]	0,91 [0,26; 3,20] 0,8836	0,96 [0,53; 1,71] 0,8822	-2,37 % [-33,66 %; 28,93 %] 0,8821	0,80 [0,34; 1,89] 0,6083
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7684								
0	10/28 (35,7%)	NA [18,86; NA]	12/22 (54,5%)	29,70 [5,36; NA]	0,46 [0,15; 1,45] 0,1874	0,65 [0,35; 1,23] 0,1852	-18,83 % [-46,18 %; 8,52 %] 0,1771	0,54 [0,23; 1,25] 0,1520
1 bis 3	7/16 (43,8%)	22,60 [2,79; NA]	11/18 (61,1%)	12,65 [3,12; 50,56]	0,49 [0,13; 1,95] 0,3186	0,72 [0,37; 1,39] 0,3259	-17,36 % [-50,50 %; 15,78 %] 0,3045	0,79 [0,30; 2,08] 0,6277
>3	8/14 (57,1%)	13,47 [4,04; NA]	7/10 (70%)	2,65 [0,36; 34,04]	0,57 [0,10; 3,18] 0,5301	0,82 [0,44; 1,50] 0,5134	-12,86 % [-51,31 %; 25,60 %] 0,5123	0,46 [0,16; 1,32] 0,1494
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3963								
0	17/41 (41,5%)	NA [12,91; NA]	17/32 (53,1%)	29,70 [9,30; 50,56]	0,63 [0,25; 1,59] 0,3250	0,78 [0,48; 1,27] 0,3196	-11,66 % [-34,60 %; 11,28 %] 0,3191	0,72 [0,36; 1,40] 0,3304
≥1	8/17 (47,1%)	31,61 [9,04; NA]	13/18 (72,2%)	6,88 [2,33; 34,04]	0,34 [0,08; 1,39] 0,1344	0,65 [0,36; 1,16] 0,1477	-25,16 % [-56,65 %; 6,32 %] 0,1172	0,40 [0,16; 1,00] 0,0502

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,0176								
ja	7/10 (70%)	9,04 [0,26; 25,33]	3/8 (37,5%)	NA [0,92; NA]	3,89 [0,54; 27,87] 0,1802	1,87 [0,70; 4,99] 0,2130	32,50 % [-11,46 %; 76,46 %] 0,1473	2,77 [0,70; 10,90] 0,1455
nein	18/48 (37,5%)	NA [22,60; NA]	27/42 (64,3%)	14,75 [5,26; 34,04]	0,33 [0,14; 0,79] 0,0117	0,58 [0,38; 0,90] 0,0138	-26,79 % [-46,72 %; -6,85 %] 0,0085	0,44 [0,24; 0,80] 0,0073
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,3718								
ja	15/38 (39,5%)	NA [12,91; NA]	20/31 (64,5%)	12,65 [5,36; 40,15]	0,36 [0,13; 0,96] 0,0399	0,61 [0,38; 0,98] 0,0415	-25,04 % [-47,96 %; -2,12 %] 0,0322	0,48 [0,25; 0,95] 0,0348
nein	10/20 (50%)	25,73 [4,04; NA]	10/19 (52,6%)	19,98 [1,45; NA]	0,90 [0,26; 3,16] 0,8711	0,95 [0,52; 1,75] 0,8694	-2,63 % [-34,00 %; 28,74 %] 0,8694	0,80 [0,33; 1,92] 0,6108
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,0446								
ja	4/20 (20%)	NA [31,61; NA]	11/17 (64,7%)	21,65 [5,36; 34,04]	0,14 [0,03; 0,60] 0,0065	0,31 [0,12; 0,79] 0,0148	-44,71 % [-73,40 %; -16,01 %] 0,0023	0,17 [0,05; 0,54] 0,0029
nein	21/38 (55,3%)	13,47 [6,67; NA]	19/33 (57,6%)	9,82 [3,12; NA]	0,91 [0,36; 2,33] 0,8457	0,96 [0,64; 1,45] 0,8444	-2,31 % [-25,43 %; 20,80 %] 0,8445	0,86 [0,46; 1,60] 0,6279

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9913								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [1,45; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9991
>7	23/54 (42,6%)	NA [18,86; NA]	29/48 (60,4%)	19,98 [5,36; 34,04]	0,49 [0,22; 1,07] 0,0737	0,70 [0,48; 1,04] 0,0752	-17,82 % [-36,94 %; 1,29 %] 0,0676	0,56 [0,32; 0,97] 0,0374
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,3441								
≤10	9/17 (52,9%)	25,33 [8,61; NA]	9/16 (56,3%)	40,15 [3,12; NA]	0,88 [0,22; 3,45] 0,8510	0,94 [0,50; 1,75] 0,8486	-3,31 % [-37,28 %; 30,66 %] 0,8486	0,90 [0,35; 2,35] 0,8306
>10	16/41 (39%)	NA [12,52; NA]	21/34 (61,8%)	12,65 [3,71; 34,04]	0,40 [0,16; 1,01] 0,0514	0,63 [0,40; 1,01] 0,0530	-22,74 % [-44,87 %; -0,61 %] 0,0440	0,52 [0,27; 1,01] 0,0545
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0509								
ja	4/12 (33,3%)	NA [2,92; NA]	4/4 (100%)	4,34 [0,49; 8,97]	0,00 [NA; NA] 0,0253	0,33 [0,15; 0,74] 0,0071	-66,67 % [-93,34 %; -39,99 %] p<0,001	0,16 [0,03; 0,75] 0,0199
nein	21/46 (45,7%)	31,61 [12,91; NA]	26/46 (56,5%)	21,65 [8,41; 40,15]	0,65 [0,28; 1,47] 0,2997	0,81 [0,54; 1,21] 0,3008	-10,87 % [-31,18 %; 9,44 %] 0,2942	0,67 [0,37; 1,19] 0,1676

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewebserkrankungen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,3181								
Asiatisch	7/25 (28%)	NA [25,73; NA]	13/22 (59,1%)	21,65 [5,26; 50,56]	0,27 [0,08; 0,91] 0,0333	0,47 [0,23; 0,97] 0,0416	-31,09 % [-58,14 %; -4,04 %] 0,0243	0,34 [0,13; 0,88] 0,0253
Kaukasisch	15/29 (51,7%)	12,91 [5,52; NA]	17/28 (60,7%)	9,30 [1,87; NA]	0,69 [0,24; 1,98] 0,4979	0,85 [0,54; 1,35] 0,4955	-8,99 % [-34,64 %; 16,66 %] 0,4921	0,73 [0,36; 1,46] 0,3695
andere	3/4 (75%)	14,80 [1,45; 22,60]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewebserkrankungen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,1004								
Nordamerika	2/6 (33,3%)	NA [2,69; NA]	4/7 (57,1%)	0,92 [0,36; NA]	0,38 [0,04; 3,61] 0,4095	0,58 [0,16; 2,14] 0,4167	-23,81 % [-76,41 %; 28,79 %] 0,3750	0,32 [0,06; 1,83] 0,1987
Europa	13/24 (54,2%)	12,52 [5,39; NA]	11/19 (57,9%)	14,75 [5,36; NA]	0,86 [0,26; 2,89] 0,8091	0,94 [0,55; 1,59] 0,8061	-3,73 % [-33,56 %; 26,11 %] 0,8065	1,08 [0,48; 2,41] 0,8579
Asien	7/25 (28%)	NA [25,73; NA]	12/21 (57,1%)	21,65 [8,97; 50,56]	0,29 [0,09; 1,00] 0,0480	0,49 [0,24; 1,02] 0,0553	-29,14 % [-56,67 %; -1,62 %] 0,0380	0,36 [0,14; 0,95] 0,0379
Rest der Welt	3/3 (100%)	8,61 [2,79; 12,91]	3/3 (100%)	0,39 [0,26; 1,45]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	0,00 [0,00; NA] 0,9973

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,0056								
ja	9/14 (64,3%)	8,61 [1,48; NA]	5/11 (45,5%)	50,56 [0,49; NA]	2,16 [0,43; 10,84] 0,3562	1,41 [0,66; 3,01] 0,3688	18,83 % [-19,84 %; 57,51 %] 0,3399	2,11 [0,64; 6,95] 0,2201
nein	16/44 (36,4%)	NA [22,60; NA]	25/39 (64,1%)	12,65 [5,36; 29,70]	0,32 [0,13; 0,79] 0,0122	0,57 [0,36; 0,90] 0,0148	-27,74 % [-48,44 %; -7,03 %] 0,0086	0,35 [0,18; 0,68] 0,0017
Jegliche UE SOC: Muskuloskelettale und Bindegewbserkrankungen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,6356								
hoch	23/54 (42,6%)	NA [12,52; NA]	29/48 (60,4%)	19,98 [5,36; 34,04]	0,49 [0,22; 1,07] 0,0737	0,70 [0,48; 1,04] 0,0752	-17,82 % [-36,94 %; 1,29 %] 0,0676	0,61 [0,35; 1,05] 0,0759
niedrig	2/4 (50%)	NA [13,47; NA]	1/2 (50%)	5,26 [NA; NA]	1,00 [0,03; 29,81] 1,0000	1,00 [0,18; 5,46] 1,0000	0,00 % [-84,87 %; 84,87 %] 1,0000	0,00 [0,00; NA] 0,9978
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamtpopulation	24/58 (41,4%)	39,85 [17,25; NA]	9/50 (18%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,24; 7,41] 0,0130	2,24 [1,13; 4,46] 0,0210	22,17 % [5,46 %; 38,87 %] 0,0093	2,62 [1,21; 5,69] 0,0150
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,2967								
<65 Jahre	7/20 (35%)	39,85 [7,20; NA]	6/24 (25%)	NA [13,96; NA]	1,62 [0,44; 5,95] 0,4742	1,40 [0,56; 3,49] 0,4710	10,00 % [-17,15 %; 37,15 %] 0,4703	1,50 [0,50; 4,48] 0,4648
≥65 bis <75 Jahre	10/21 (47,6%)	25,79 [10,25; NA]	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	8,18 [1,50; 44,49] 0,0090	4,76 [1,19; 19,10] 0,0277	37,62 % [12,54 %; 62,70 %] 0,0033	6,06 [1,32; 27,75] 0,0202

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
≥75 Jahre	7/17 (41,2%)	NA [1,28; NA]	1/6 (16,7%)	NA [8,41; NA]	3,50 [0,33; 36,86] 0,2892	2,47 [0,38; 16,15] 0,3450	24,51 % [-13,39 %; 62,41 %] 0,2050	3,19 [0,39; 26,17] 0,2793
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4887								
ja	15/39 (38,5%)	39,85 [10,25; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	4,06 [1,18; 13,96] 0,0215	2,88 [1,07; 7,80] 0,0369	25,13 % [5,61 %; 44,65 %] 0,0116	3,53 [1,17; 10,65] 0,0252
nein	9/19 (47,4%)	25,79 [8,28; NA]	5/20 (25%)	NA [13,96; NA]	2,70 [0,70; 10,46] 0,1508	1,89 [0,77; 4,64] 0,1616	22,37 % [-7,03 %; 51,77 %] 0,1359	1,94 [0,64; 5,82] 0,2399
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,0445								
0	13/28 (46,4%)	39,85 [4,11; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [1,05; 14,51] 0,0383	2,55 [0,97; 6,75] 0,0586	28,25 % [3,73 %; 52,76 %] 0,0239	3,13 [1,02; 9,61] 0,0462
1 bis 3	9/16 (56,3%)	18,40 [1,61; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	10,29 [1,75; 60,45] 0,0057	5,06 [1,28; 20,05] 0,0209	45,14 % [16,83 %; 73,45 %] 0,0018	7,09 [1,52; 33,07] 0,0127
>3	2/14 (14,3%)	NA [10,25; NA]	3/10 (30%)	NA [3,65; NA]	0,39 [0,05; 2,92] 0,3603	0,48 [0,10; 2,35] 0,3618	-15,71 % [-49,52 %; 18,09 %] 0,3622	0,42 [0,07; 2,50] 0,3386

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,4509								
0	20/41 (48,8%)	25,79 [8,28; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,40; 12,13] 0,0083	2,60 [1,18; 5,71] 0,0172	30,03 % [9,61 %; 50,45 %] 0,0039	3,11 [1,25; 7,76] 0,0149
≥1	4/17 (23,5%)	NA [10,25; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,29; 8,18] 0,6171	1,41 [0,37; 5,40] 0,6146	6,86 % [-19,65 %; 33,38 %] 0,6119	1,72 [0,39; 7,73] 0,4760
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,2265								
ja	6/10 (60%)	5,65 [0,33; NA]	1/8 (12,5%)	NA [13,96; NA]	10,50 [0,91; 121,39] 0,0459	4,80 [0,72; 32,15] 0,1060	47,50 % [9,46 %; 85,54 %] 0,0144	9,03 [1,04; 78,68] 0,0464
nein	18/48 (37,5%)	39,85 [18,40; NA]	8/42 (19%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,97; 6,71] 0,0554	1,97 [0,96; 4,06] 0,0661	18,45 % [0,32 %; 36,58 %] 0,0460	2,16 [0,94; 4,98] 0,0703
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,3755								
ja	14/38 (36,8%)	39,85 [18,40; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,80; 7,36] 0,1139	1,90 [0,83; 4,37] 0,1287	17,49 % [-3,22 %; 38,19 %] 0,0978	2,07 [0,79; 5,40] 0,1376
nein	10/20 (50%)	10,38 [1,45; NA]	3/19 (15,8%)	NA [20,67; NA]	5,33 [1,17; 24,21] 0,0253	3,17 [1,03; 9,77] 0,0450	34,21 % [6,84 %; 61,58 %] 0,0143	4,25 [1,17; 15,51] 0,0283

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,8147								
ja	7/20 (35%)	NA [10,38; NA]	2/17 (11,8%)	NA [20,67; NA]	4,04 [0,71; 22,97] 0,1054	2,98 [0,71; 12,46] 0,1357	23,24 % [-2,68 %; 49,15 %] 0,0789	3,24 [0,67; 15,64] 0,1425
nein	17/38 (44,7%)	39,85 [7,20; NA]	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	3,01 [1,05; 8,60] 0,0380	2,11 [1,00; 4,45] 0,0501	23,52 % [2,44 %; 44,61 %] 0,0287	2,60 [1,08; 6,29] 0,0336
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9899								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [7,20; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	NA [NA; NA]
>7	24/54 (44,4%)	39,85 [10,38; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,58; 10,13] 0,0027	2,67 [1,33; 5,37] 0,0060	27,78 % [10,84 %; 44,71 %] 0,0013	3,17 [1,42; 7,07] 0,0047
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,4671								
≤10	10/17 (58,8%)	21,19 [1,28; NA]	3/16 (18,8%)	NA [12,49; NA]	6,19 [1,27; 30,17] 0,0204	3,14 [1,05; 9,38] 0,0407	40,07 % [9,86 %; 70,29 %] 0,0093	3,90 [1,07; 14,21] 0,0392
>10	14/41 (34,1%)	NA [17,25; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,81; 7,22] 0,1101	1,93 [0,83; 4,49] 0,1241	16,50 % [-2,86 %; 35,86 %] 0,0949	2,28 [0,88; 5,95] 0,0908

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9913								
ja	3/12 (25%)	NA [1,45; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2827	NA [NA; NA]	25,00 % [0,50 %; 49,50 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9977
nein	21/46 (45,7%)	25,79 [10,25; NA]	9/46 (19,6%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,36; 8,76] 0,0079	2,33 [1,20; 4,54] 0,0126	26,09 % [7,69 %; 44,49 %] 0,0055	2,94 [1,35; 6,44] 0,0069
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,4775								
Asiatisch	8/25 (32%)	NA [10,38; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,54; 8,34] 0,2835	1,76 [0,61; 5,05] 0,2934	13,82 % [-10,56 %; 38,19 %] 0,2665	2,08 [0,63; 6,91] 0,2327
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	25,79 [1,81; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	4,29 [1,28; 14,41] 0,0158	2,70 [1,12; 6,51] 0,0266	30,42 % [7,35 %; 53,48 %] 0,0097	3,34 [1,20; 9,31] 0,0212
andere	2/4 (50%)	21,19 [2,69; 21,19]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,6307								
Nordamerika	3/6 (50%)	25,79 [0,72; NA]	1/7 (14,3%)	NA [3,65; NA]	6,00 [0,42; 85,25] 0,1814	3,50 [0,48; 25,43] 0,2157	35,71 % [-11,96 %; 83,39 %] 0,1420	1,99 [0,19; 21,12] 0,5671
Europa	10/24 (41,7%)	39,85 [2,69; NA]	4/19 (21,1%)	NA [20,67; NA]	2,68 [0,68; 10,53] 0,1568	1,98 [0,73; 5,33] 0,1770	20,61 % [-6,31 %; 47,54 %] 0,1335	2,65 [0,83; 8,48] 0,1004

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	8/25 (32%)	NA [10,38; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,64; 12,44] 0,1652	2,24 [0,68; 7,39] 0,1853	17,71 % [-5,92 %; 41,34 %] 0,1417	2,74 [0,73; 10,34] 0,1373
Rest der Welt	3/3 (100%)	1,81 [0,30; 2,56]	1/3 (33,3%)	NA [7,20; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	3,00 [0,61; 14,86] 0,1784	66,67 % [13,32 %; 100,00 %] 0,0143	NA [0,00; NA] 0,9983
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,6581								
ja	6/14 (42,9%)	NA [1,45; NA]	2/11 (18,2%)	NA [5,45; NA]	3,38 [0,52; 21,73] 0,1983	2,36 [0,59; 9,48] 0,2273	24,68 % [-9,84 %; 59,19 %] 0,1612	3,12 [0,63; 15,52] 0,1645
nein	18/44 (40,9%)	39,85 [17,25; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	3,16 [1,15; 8,73] 0,0237	2,28 [1,07; 4,87] 0,0334	22,96 % [4,09 %; 41,83 %] 0,0171	2,42 [1,01; 5,83] 0,0480
Jegliche UE SOC: Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9901								
hoch	22/54 (40,7%)	39,85 [10,38; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,98 [1,20; 7,37] 0,0165	2,17 [1,11; 4,25] 0,0234	21,99 % [4,85 %; 39,13 %] 0,0119	2,69 [1,24; 5,85] 0,0125
niedrig	2/4 (50%)	NA [10,25; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2636	NA [NA; NA]	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9982
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamtpopulation	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	5/50 (10%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,06; 9,60] 0,0355	2,62 [1,01; 6,76] 0,0470	16,00 % [1,91 %; 30,10 %] 0,0261	2,78 [1,01; 7,69] 0,0486

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,3908								
<65 Jahre	8/20 (40%)	NA [11,73; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	7,33 [1,34; 40,21] 0,0136	4,80 [1,15; 20,08] 0,0317	31,67 % [7,52 %; 55,82 %] 0,0102	4,97 [1,05; 23,41] 0,0427
≥65 bis <75 Jahre	5/21 (23,8%)	NA [17,51; NA]	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,48; 16,56] 0,2460	2,38 [0,52; 10,90] 0,2637	13,81 % [-8,66 %; 36,28 %] 0,2283	2,60 [0,50; 13,41] 0,2536
≥75 Jahre	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,33; NA]	0,67 [0,05; 9,02] 0,7643	0,71 [0,08; 6,45] 0,7577	-4,90 % [-38,43 %; 28,62 %] 0,7744	0,67 [0,06; 7,34] 0,7392
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,3751								
ja	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	3/30 (10%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,46; 8,36] 0,3560	1,79 [0,51; 6,37] 0,3652	7,95 % [-8,19 %; 24,08 %] 0,3342	1,88 [0,49; 7,26] 0,3618
nein	8/19 (42,1%)	NA [11,73; NA]	2/20 (10%)	NA [NA; NA]	6,55 [1,17; 36,61] 0,0235	4,21 [1,02; 17,36] 0,0467	32,11 % [6,30 %; 57,91 %] 0,0147	4,81 [1,02; 22,67] 0,0473
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,4234								
0	8/28 (28,6%)	NA [20,27; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	8,40 [0,96; 73,36] 0,0298	6,29 [0,85; 46,56] 0,0720	24,03 % [5,16 %; 42,89 %] 0,0125	7,05 [0,88; 56,42] 0,0655
1 bis 3	3/16 (18,8%)	NA [6,90; NA]	3/18 (16,7%)	NA [20,04; NA]	1,15 [0,20; 6,74] 0,8755	1,13 [0,26; 4,80] 0,8737	2,08 % [-23,65 %; 27,82 %] 0,8739	1,15 [0,23; 5,71] 0,8636

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
>3	4/14 (28,6%)	NA [17,38; NA]	1/10 (10%)	NA [1,87; NA]	3,60 [0,34; 38,48] 0,2796	2,86 [0,37; 21,87] 0,3121	18,57 % [-11,52 %; 48,67 %] 0,2265	2,35 [0,26; 21,29] 0,4482
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,8703								
0	11/41 (26,8%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,90; 14,02] 0,0620	2,86 [0,87; 9,41] 0,0833	17,45 % [0,54 %; 34,36 %] 0,0431	2,96 [0,83; 10,62] 0,0959
≥1	4/17 (23,5%)	NA [17,38; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,39; 15,63] 0,3369	2,12 [0,44; 10,10] 0,3466	12,42 % [-12,43 %; 37,27 %] 0,3273	2,45 [0,45; 13,38] 0,3020
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,989								
ja	3/10 (30%)	NA [1,91; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,87; NA]	3,00 [0,25; 36,32] 0,3885	2,40 [0,30; 18,89] 0,4056	17,50 % [-19,00 %; 54,00 %] 0,3473	2,52 [0,26; 24,32] 0,4241
nein	12/48 (25%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	3,17 [0,93; 10,73] 0,0568	2,63 [0,92; 7,52] 0,0725	15,48 % [0,35 %; 30,60 %] 0,0450	2,72 [0,88; 8,45] 0,0827
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,6155								
ja	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,60; 10,33] 0,2024	2,18 [0,63; 7,51] 0,2190	11,38 % [-5,25 %; 28,00 %] 0,1799	2,20 [0,58; 8,29] 0,2446
nein	7/20 (35%)	NA [11,73; NA]	2/19 (10,5%)	NA [20,04; NA]	4,58 [0,81; 25,80] 0,0735	3,33 [0,79; 14,04] 0,1021	24,47 % [-0,57 %; 49,52 %] 0,0555	3,77 [0,78; 18,18] 0,0985

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9927								
ja	5/20 (25%)	NA [17,51; NA]	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0288	NA [NA; NA]	25,00 % [6,02 %; 43,98 %] 0,0098	NA [0,00; NA] 0,9964
nein	10/38 (26,3%)	NA [20,27; NA]	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,61; 6,60] 0,2538	1,74 [0,66; 4,57] 0,2631	11,16 % [-7,43 %; 29,76 %] 0,2392	1,85 [0,63; 5,42] 0,2610
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9932								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [20,04; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	NA [NA; NA]
>7	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,05; 11,56] 0,0341	2,89 [1,01; 8,26] 0,0479	15,74 % [1,91 %; 29,57 %] 0,0257	2,93 [0,96; 9,00] 0,0599
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,6253								
≤10	4/17 (23,5%)	NA [20,27; NA]	2/16 (12,5%)	NA [20,04; NA]	2,15 [0,34; 13,80] 0,4188	1,88 [0,40; 8,90] 0,4250	11,03 % [-14,84 %; 36,90 %] 0,4033	1,92 [0,35; 10,50] 0,4531
>10	11/41 (26,8%)	NA [17,51; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	3,79 [0,96; 14,94] 0,0478	3,04 [0,92; 10,02] 0,0677	18,01 % [1,43 %; 34,58 %] 0,0333	3,21 [0,90; 11,52] 0,0733

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9925								
ja	3/12 (25%)	NA [1,38; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2827	NA [NA; NA]	25,00 % [0,50 %; 49,50 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9977
nein	12/46 (26,1%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,93; 9,03] 0,0615	2,40 [0,92; 6,27] 0,0738	15,22 % [-0,34 %; 30,77 %] 0,0552	2,52 [0,89; 7,15] 0,0830
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9924								
Asiatisch	7/25 (28%)	NA [17,38; NA]	0/22 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0078	NA [NA; NA]	28,00 % [10,40 %; 45,60 %] 0,0018	NA [0,00; NA] 0,9957
Kaukasisch	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,32; 4,49] 0,7883	1,16 [0,40; 3,37] 0,7868	2,83 % [-17,63 %; 23,29 %] 0,7861	1,16 [0,35; 3,79] 0,8091
andere	2/4 (50%)	NA [2,73; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,8711								
Nordamerika	5/6 (83,3%)	8,53 [1,38; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,33; NA]	12,50 [0,84; 186,30] 0,0578	2,92 [0,86; 9,93] 0,0867	54,76 % [9,94 %; 99,59 %] 0,0166	2,32 [0,45; 12,06] 0,3158
Europa	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,10; 6,06] 0,8080	0,79 [0,12; 5,11] 0,8061	-2,19 % [-19,88 %; 15,49 %] 0,8079	0,88 [0,12; 6,29] 0,9017

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	7/25 (28%)	NA [17,38; NA]	0/21 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0092	NA [NA; NA]	28,00 % [10,40 %; 45,60 %] 0,0018	NA [0,00; NA] 0,9957
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [2,14; NA]	1/3 (33,3%)	NA [20,04; NA]	1,00 [0,03; 29,81] 1,0000	1,00 [0,10; 9,61] 1,0000	0,00 % [-75,44 %; 75,44 %] 1,0000	1,41 [0,08; 23,57] 0,8092
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,408								
ja	5/14 (35,7%)	NA [1,91; NA]	1/11 (9,1%)	NA [20,04; NA]	5,56 [0,54; 57,00] 0,1295	3,93 [0,53; 28,93] 0,1792	26,62 % [-3,68 %; 56,93 %] 0,0851	5,62 [0,65; 48,65] 0,1168
nein	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,74; 9,00] 0,1323	2,22 [0,76; 6,50] 0,1474	12,47 % [-3,15 %; 28,09 %] 0,1176	2,14 [0,67; 6,82] 0,1994
Jegliche UE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9925								
hoch	14/54 (25,9%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,99; 9,12] 0,0457	2,49 [0,97; 6,40] 0,0584	15,51 % [0,97 %; 30,05 %] 0,0365	2,69 [0,97; 7,46] 0,0578
niedrig	1/4 (25%)	NA [5,32; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,4795	NA [NA; NA]	25,00 % [-17,43 %; 67,43 %] 0,2482	NA [0,00; NA] 0,9988
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie								
Gesamtpopulation	32/58 (55,2%)	11,07 [3,84; NA]	11/50 (22%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,81; 9,88] p<0,001	2,50 [1,39; 4,47] 0,0021	32,58 % [15,21 %; 49,95 %] p<0,001	3,05 [1,53; 6,09] 0,0015

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,0888								
<65 Jahre	10/20 (50%)	11,99 [1,18; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	11,00 [2,03; 59,75] 0,0023	6,00 [1,48; 24,27] 0,0120	41,67 % [17,12 %; 66,21 %] p<0,001	7,39 [1,62; 33,79] 0,0099
≥65 bis <75 Jahre	14/21 (66,7%)	6,80 [0,99; 11,07]	6/20 (30%)	NA [8,67; NA]	4,67 [1,25; 17,44] 0,0204	2,22 [1,07; 4,63] 0,0331	36,67 % [8,21 %; 65,12 %] 0,0116	3,49 [1,30; 9,36] 0,0129
≥75 Jahre	8/17 (47,1%)	21,32 [3,98; NA]	3/6 (50%)	NA [1,25; NA]	0,89 [0,14; 5,72] 0,9035	0,94 [0,37; 2,42] 0,9000	-2,94 % [-49,46 %; 43,57 %] 0,9014	0,86 [0,23; 3,24] 0,8180
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,7633								
ja	21/39 (53,8%)	11,07 [3,78; NA]	6/30 (20%)	NA [NA; NA]	4,67 [1,56; 13,93] 0,0046	2,69 [1,24; 5,83] 0,0120	33,85 % [12,64 %; 55,05 %] 0,0018	3,37 [1,36; 8,39] 0,0088
nein	11/19 (57,9%)	15,54 [1,38; NA]	5/20 (25%)	NA [16,59; NA]	4,13 [1,06; 16,10] 0,0393	2,32 [0,99; 5,42] 0,0529	32,89 % [3,69 %; 62,10 %] 0,0273	2,77 [0,96; 7,97] 0,0598
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,1609								
0	17/28 (60,7%)	11,07 [1,97; NA]	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	9,79 [2,33; 41,09] p<0,001	4,45 [1,49; 13,28] 0,0074	47,08 % [23,99 %; 70,16 %] p<0,001	5,74 [1,68; 19,69] 0,0054
1 bis 3	6/16 (37,5%)	NA [3,71; NA]	6/18 (33,3%)	NA [8,67; NA]	1,20 [0,29; 4,91] 0,8026	1,13 [0,45; 2,79] 0,7996	4,17 % [-28,04 %; 36,37 %] 0,7998	1,20 [0,39; 3,74] 0,7500

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
>3	9/14 (64,3%)	4,21 [0,72; NA]	2/10 (20%)	NA [1,91; NA]	7,20 [1,08; 47,96] 0,0356	3,21 [0,88; 11,79] 0,0783	44,29 % [9,01 %; 79,56 %] 0,0139	4,22 [0,91; 19,59] 0,0659
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,2487								
0	22/41 (53,7%)	11,99 [4,63; NA]	8/32 (25%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,27; 9,52] 0,0142	2,15 [1,10; 4,17] 0,0242	28,66 % [7,26 %; 50,06 %] 0,0087	2,43 [1,08; 5,47] 0,0318
≥1	10/17 (58,8%)	3,78 [0,39; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	7,14 [1,48; 34,38] 0,0110	3,53 [1,17; 10,68] 0,0255	42,16 % [13,11 %; 71,20 %] 0,0044	5,06 [1,38; 18,59] 0,0147
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,8764								
ja	3/10 (30%)	NA [0,72; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,33; NA]	3,00 [0,25; 36,32] 0,3885	2,40 [0,30; 18,89] 0,4056	17,50 % [-19,00 %; 54,00 %] 0,3473	2,45 [0,25; 23,62] 0,4390
nein	29/48 (60,4%)	7,33 [3,71; 21,32]	10/42 (23,8%)	NA [NA; NA]	4,88 [1,95; 12,21] p<0,001	2,54 [1,41; 4,57] 0,0019	36,61 % [17,70 %; 55,51 %] p<0,001	3,26 [1,58; 6,69] 0,0013
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,366								
ja	20/38 (52,6%)	11,07 [3,78; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,15; 8,91] 0,0250	2,04 [1,04; 3,98] 0,0367	26,83 % [4,71 %; 48,95 %] 0,0175	2,48 [1,09; 5,64] 0,0305
nein	12/20 (60%)	11,99 [0,95; 19,45]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	8,00 [1,74; 36,70] 0,0051	3,80 [1,27; 11,40] 0,0172	44,21 % [17,20 %; 71,23 %] 0,0013	5,17 [1,45; 18,44] 0,0114

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,646								
ja	12/20 (60%)	7,39 [3,71; NA]	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,51; 32,48] 0,0099	3,40 [1,15; 10,09] 0,0274	42,35 % [14,26 %; 70,45 %] 0,0031	4,02 [1,13; 14,28] 0,0313
nein	20/38 (52,6%)	15,54 [3,61; NA]	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,25; 9,62] 0,0153	2,17 [1,11; 4,26] 0,0243	28,39 % [6,81 %; 49,97 %] 0,0099	2,69 [1,18; 6,12] 0,0185
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9887								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9991
>7	29/54 (53,7%)	11,99 [4,63; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	4,41 [1,83; 10,61] p<0,001	2,58 [1,41; 4,72] 0,0021	32,87 % [15,30 %; 50,44 %] p<0,001	3,13 [1,53; 6,44] 0,0019
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,7926								
≤10	10/17 (58,8%)	19,45 [3,61; NA]	3/16 (18,8%)	NA [16,59; NA]	6,19 [1,27; 30,17] 0,0204	3,14 [1,05; 9,38] 0,0407	40,07 % [9,86 %; 70,29 %] 0,0093	3,61 [0,99; 13,17] 0,0515
>10	22/41 (53,7%)	7,39 [3,71; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	3,76 [1,38; 10,25] 0,0084	2,28 [1,17; 4,45] 0,0158	30,13 % [9,24 %; 51,02 %] 0,0047	2,93 [1,30; 6,61] 0,0095

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,872								
ja	8/12 (66,7%)	2,58 [0,30; NA]	1/4 (25%)	NA [1,25; NA]	6,00 [0,46; 77,75] 0,1590	2,67 [0,47; 15,25] 0,2703	41,67 % [-8,45 %; 91,79 %] 0,1032	3,34 [0,42; 26,80] 0,2559
nein	24/46 (52,2%)	15,54 [4,63; NA]	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	3,93 [1,58; 9,74] 0,0026	2,40 [1,30; 4,44] 0,0052	30,43 % [11,71 %; 49,16 %] 0,0014	2,88 [1,37; 6,03] 0,0051
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,8336								
Asiatisch	14/25 (56%)	11,99 [3,84; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	4,33 [1,21; 15,44] 0,0218	2,46 [1,06; 5,74] 0,0365	33,27 % [7,10 %; 59,45 %] 0,0127	3,03 [1,09; 8,45] 0,0341
Kaukasisch	14/29 (48,3%)	15,54 [3,78; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,07; 10,92] 0,0353	2,25 [1,01; 5,03] 0,0475	26,85 % [3,15 %; 50,55 %] 0,0264	2,70 [1,03; 7,03] 0,0425
andere	4/4 (100%)	3,66 [0,99; 21,32]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,1307								
Nordamerika	6/6 (100%)	4,14 [0,03; 21,32]	1/7 (14,3%)	NA [6,54; NA]	NA [NA; NA] 0,0030	7,00 [1,14; 42,97] 0,0356	85,71 % [59,79 %; 100,00 %] p<0,001	8,78 [1,05; 73,37] 0,0449
Europa	11/24 (45,8%)	NA [3,61; NA]	3/19 (15,8%)	NA [16,59; NA]	4,51 [1,04; 19,66] 0,0391	2,90 [0,94; 8,95] 0,0636	30,04 % [4,23 %; 55,85 %] 0,0225	3,66 [1,02; 13,18] 0,0471

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	14/25 (56%)	11,99 [3,84; NA]	5/21 (23,8%)	NA [NA; NA]	4,07 [1,14; 14,61] 0,0289	2,35 [1,02; 5,45] 0,0461	32,19 % [5,54 %; 58,84 %] 0,0179	2,89 [1,04; 8,06] 0,0425
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [15,54; NA]	2/3 (66,7%)	1,91 [0,85; NA]	0,25 [0,01; 7,45] 0,4561	0,50 [0,08; 2,99] 0,4477	-33,33 % [-100,00 %; 42,11 %] 0,3271	0,00 [0,00; NA] 0,9977
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,4643								
ja	8/14 (57,1%)	15,54 [0,39; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,85; NA]	2,33 [0,46; 11,81] 0,3118	1,57 [0,64; 3,88] 0,3270	20,78 % [-17,69 %; 59,25 %] 0,2898	2,07 [0,62; 6,98] 0,2381
nein	24/44 (54,5%)	11,07 [3,84; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	5,49 [2,00; 15,07] p<0,001	3,04 [1,47; 6,26] 0,0026	36,60 % [17,58 %; 55,61 %] p<0,001	3,76 [1,61; 8,73] 0,0021
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9873								
hoch	30/54 (55,6%)	11,07 [3,84; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,78; 9,95] p<0,001	2,42 [1,37; 4,29] 0,0024	32,64 % [14,83 %; 50,44 %] p<0,001	3,04 [1,52; 6,09] 0,0016
niedrig	2/4 (50%)	NA [0,03; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2636	NA [NA; NA]	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9979
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen								
Gesamtpopulation	36/58 (62,1%)	4,80 [1,97; 19,45]	19/50 (38%)	NA [10,15; NA]	2,64 [1,21; 5,76] 0,0145	1,64 [1,08; 2,48] 0,0208	23,93 % [5,40 %; 42,45 %] 0,0114	2,06 [1,17; 3,60] 0,0118
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,4714								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
<65 Jahre	10/20 (50%)	11,99 [1,18; NA]	7/24 (29,2%)	NA [6,08; NA]	2,43 [0,70; 8,41] 0,1624	1,71 [0,80; 3,67] 0,1657	20,83 % [-7,64 %; 49,31 %] 0,1516	1,98 [0,75; 5,21] 0,1652
≥65 bis <75 Jahre	15/21 (71,4%)	3,84 [0,92; 11,07]	8/20 (40%)	NA [2,10; NA]	3,75 [1,02; 13,80] 0,0453	1,79 [0,98; 3,26] 0,0587	31,43 % [2,54 %; 60,31 %] 0,0330	2,74 [1,14; 6,57] 0,0243
≥75 Jahre	11/17 (64,7%)	17,41 [0,59; NA]	4/6 (66,7%)	8,35 [1,25; NA]	0,92 [0,13; 6,56] 0,9324	0,97 [0,50; 1,89] 0,9300	-1,96 % [-45,99 %; 42,07 %] 0,9304	1,02 [0,32; 3,25] 0,9712
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,8585								
ja	24/39 (61,5%)	4,63 [1,18; 19,45]	12/30 (40%)	NA [7,16; NA]	2,40 [0,91; 6,36] 0,0780	1,54 [0,93; 2,55] 0,0936	21,54 % [-1,71 %; 44,79 %] 0,0694	2,01 [1,00; 4,03] 0,0495
nein	12/19 (63,2%)	7,39 [0,92; NA]	7/20 (35%)	NA [2,99; NA]	3,18 [0,86; 11,79] 0,0826	1,80 [0,91; 3,59] 0,0931	28,16 % [-1,97 %; 58,28 %] 0,0669	2,16 [0,85; 5,50] 0,1050
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,1788								
0	18/28 (64,3%)	4,80 [1,38; NA]	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	6,12 [1,73; 21,61] 0,0038	2,83 [1,25; 6,41] 0,0128	41,56 % [16,63 %; 66,49 %] 0,0011	3,81 [1,41; 10,30] 0,0084
1 bis 3	8/16 (50%)	21,32 [0,92; NA]	9/18 (50%)	16,59 [2,86; NA]	1,00 [0,26; 3,85] 1,0000	1,00 [0,51; 1,96] 1,0000	0,00 % [-33,67 %; 33,67 %] 1,0000	1,02 [0,39; 2,66] 0,9644
>3	10/14 (71,4%)	3,78 [0,39; NA]	5/10 (50%)	6,08 [0,39; NA]	2,50 [0,46; 13,65] 0,2953	1,43 [0,71; 2,88] 0,3199	21,43 % [-17,56 %; 60,42 %] 0,2814	1,86 [0,63; 5,47] 0,2610

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,4568								
0	25/41 (61%)	7,39 [3,71; NA]	12/32 (37,5%)	NA [2,99; NA]	2,60 [1,01; 6,75] 0,0480	1,63 [0,98; 2,71] 0,0617	23,48 % [1,02 %; 45,93 %] 0,0405	1,83 [0,92; 3,64] 0,0857
≥1	11/17 (64,7%)	3,78 [0,39; NA]	7/18 (38,9%)	NA [7,16; NA]	2,88 [0,73; 11,38] 0,1322	1,66 [0,85; 3,28] 0,1406	25,82 % [-6,17 %; 57,81 %] 0,1137	2,77 [1,05; 7,31] 0,0395
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,638								
ja	5/10 (50%)	19,45 [0,03; NA]	3/8 (37,5%)	NA [0,33; NA]	1,67 [0,25; 11,07] 0,6063	1,33 [0,45; 3,96] 0,6044	12,50 % [-33,17 %; 58,17 %] 0,5916	1,40 [0,33; 5,94] 0,6466
nein	31/48 (64,6%)	4,63 [1,38; 17,41]	16/42 (38,1%)	NA [8,67; NA]	2,96 [1,26; 6,99] 0,0126	1,70 [1,09; 2,63] 0,0184	26,49 % [6,52 %; 46,46 %] 0,0093	2,21 [1,21; 4,06] 0,0100
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,2812								
ja	22/38 (57,9%)	4,80 [1,97; NA]	13/31 (41,9%)	NA [7,16; NA]	1,90 [0,73; 4,98] 0,1904	1,38 [0,84; 2,26] 0,2017	15,96 % [-7,45 %; 39,37 %] 0,1815	1,68 [0,84; 3,33] 0,1415
nein	14/20 (70%)	5,70 [0,30; 17,41]	6/19 (31,6%)	NA [2,86; NA]	5,06 [1,30; 19,70] 0,0179	2,22 [1,08; 4,56] 0,0306	38,42 % [9,43 %; 67,41 %] 0,0094	3,16 [1,20; 8,27] 0,0194

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6497								
ja	13/20 (65%)	7,39 [1,41; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,10; NA]	4,46 [1,11; 17,90] 0,0333	2,21 [0,99; 4,94] 0,0531	35,59 % [5,49 %; 65,69 %] 0,0205	2,58 [0,92; 7,25] 0,0718
nein	23/38 (60,5%)	4,60 [0,99; 21,32]	14/33 (42,4%)	NA [6,54; NA]	2,08 [0,81; 5,37] 0,1305	1,43 [0,89; 2,29] 0,1410	18,10 % [-4,83 %; 41,03 %] 0,1218	1,88 [0,96; 3,67] 0,0638
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9872								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9991
>7	33/54 (61,1%)	6,80 [3,71; 21,32]	18/48 (37,5%)	NA [10,15; NA]	2,62 [1,18; 5,83] 0,0178	1,63 [1,07; 2,49] 0,0235	23,61 % [4,73 %; 42,50 %] 0,0143	2,02 [1,14; 3,59] 0,0167
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,6461								
≤10	11/17 (64,7%)	17,41 [0,59; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,87; NA]	4,03 [0,94; 17,22] 0,0584	2,07 [0,92; 4,64] 0,0772	33,46 % [1,33 %; 65,58 %] 0,0412	2,41 [0,83; 6,93] 0,1040
>10	25/41 (61%)	4,80 [1,41; NA]	14/34 (41,2%)	NA [6,54; NA]	2,23 [0,88; 5,64] 0,0897	1,48 [0,93; 2,37] 0,1019	19,80 % [-2,49 %; 42,08 %] 0,0816	1,96 [1,02; 3,79] 0,0443

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,839								
ja	8/12 (66,7%)	2,58 [0,30; NA]	2/4 (50%)	6,08 [1,25; NA]	2,00 [0,20; 19,91] 0,5637	1,33 [0,46; 3,84] 0,5942	16,67 % [-39,12 %; 72,45 %] 0,5582	1,76 [0,37; 8,33] 0,4770
nein	28/46 (60,9%)	7,39 [3,71; 21,32]	17/46 (37%)	NA [10,15; NA]	2,65 [1,14; 6,16] 0,0225	1,65 [1,06; 2,56] 0,0272	23,91 % [4,08 %; 43,75 %] 0,0181	2,02 [1,10; 3,69] 0,0226
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,6377								
Asiatisch	15/25 (60%)	6,80 [3,84; NA]	9/22 (40,9%)	NA [1,87; NA]	2,17 [0,67; 6,96] 0,1962	1,47 [0,81; 2,66] 0,2075	19,09 % [-9,03 %; 47,21 %] 0,1833	1,68 [0,73; 3,85] 0,2183
Kaukasisch	17/29 (58,6%)	7,39 [0,95; NA]	10/28 (35,7%)	NA [7,16; NA]	2,55 [0,88; 7,43] 0,0861	1,64 [0,92; 2,94] 0,0960	22,91 % [-2,32 %; 48,13 %] 0,0751	2,20 [1,00; 4,81] 0,0490
andere	4/4 (100%)	2,35 [0,95; 21,32]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,4715								
Nordamerika	6/6 (100%)	0,30 [0,03; 21,32]	4/7 (57,1%)	7,16 [0,39; NA]	NA [NA; NA] 0,0790	1,75 [0,92; 3,32] 0,0873	42,86 % [6,20 %; 79,52 %] 0,0219	2,18 [0,57; 8,26] 0,2523
Europa	13/24 (54,2%)	11,07 [1,38; NA]	4/19 (21,1%)	NA [16,59; NA]	4,43 [1,13; 17,34] 0,0293	2,57 [1,00; 6,62] 0,0501	33,11 % [6,03 %; 60,20 %] 0,0165	3,48 [1,13; 10,74] 0,0299

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	15/25 (60%)	6,80 [3,84; NA]	8/21 (38,1%)	NA [2,99; NA]	2,44 [0,74; 8,01] 0,1432	1,58 [0,84; 2,96] 0,1590	21,90 % [-6,38 %; 50,19 %] 0,1291	1,85 [0,78; 4,36] 0,1627
Rest der Welt	2/3 (66,7%)	0,03 [0,03; NA]	3/3 (100%)	1,91 [0,85; 2,86]	0,00 [NA; NA] 0,3173	0,67 [0,30; 1,48] 0,3206	-33,33 % [-86,68 %; 20,01 %] 0,2207	0,93 [0,15; 5,80] 0,9383
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,727								
ja	8/14 (57,1%)	3,78 [0,30; NA]	5/11 (45,5%)	NA [0,85; NA]	1,60 [0,33; 7,85] 0,5694	1,26 [0,57; 2,77] 0,5704	11,69 % [-27,53 %; 50,90 %] 0,5591	1,66 [0,54; 5,11] 0,3786
nein	28/44 (63,6%)	4,80 [1,97; 21,32]	14/39 (35,9%)	NA [10,15; NA]	3,13 [1,27; 7,67] 0,0122	1,77 [1,10; 2,85] 0,0182	27,74 % [7,03 %; 48,44 %] 0,0086	2,24 [1,18; 4,26] 0,0141
Jegliche UE SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,445								
hoch	34/54 (63%)	4,80 [1,97; 19,45]	18/48 (37,5%)	NA [10,15; NA]	2,83 [1,27; 6,33] 0,0106	1,68 [1,10; 2,55] 0,0153	25,46 % [6,66 %; 44,26 %] 0,0079	2,20 [1,24; 3,90] 0,0071
niedrig	2/4 (50%)	NA [0,03; NA]	1/2 (50%)	NA [0,39; NA]	1,00 [0,03; 29,81] 1,0000	1,00 [0,18; 5,46] 1,0000	0,00 % [-84,87 %; 84,87 %] 1,0000	0,97 [0,09; 10,98] 0,9834

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BRest Cancer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus der Studie AMPLITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, IA2 Datenschnitt

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie								
Gesamtpopulation	19/58 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/50 (4%)	NA [NA; NA]	11,35 [2,48; 52,07] p<0,001	8,09 [1,94; 33,78] 0,0041	28,08 % [14,75 %; 41,41 %] p<0,001	9,96 [2,30; 43,04] 0,0021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9929								
ja	12/39 (30,8%)	NA [15,61; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	6,22 [1,27; 30,44] 0,0143	4,62 [1,12; 19,08] 0,0347	24,10 % [7,09 %; 41,12 %] 0,0055	5,78 [1,29; 25,85] 0,0218
nein	7/19 (36,8%)	NA [2,79; NA]	0/20 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0031	NA [NA; NA]	36,84 % [15,15 %; 58,53 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9957
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,7715								
0	10/28 (35,7%)	NA [3,52; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	11,67 [1,36; 100,14] 0,0089	7,86 [1,09; 56,81] 0,0411	31,17 % [11,40 %; 50,94 %] 0,0020	9,61 [1,23; 75,13] 0,0311
1 bis 3	5/16 (31,3%)	NA [2,33; NA]	0/18 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0114	NA [NA; NA]	31,25 % [8,54 %; 53,96 %] 0,0070	NA [0,00; NA] 0,9964
>3	4/14 (28,6%)	NA [2,83; NA]	1/10 (10%)	NA [6,14; NA]	3,60 [0,34; 38,48] 0,2796	2,86 [0,37; 21,87] 0,3121	18,57 % [-11,52 %; 48,67 %] 0,2265	3,26 [0,36; 29,20] 0,2907

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,9909								
0	14/41 (34,1%)	NA [15,61; NA]	0/32 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	NA [NA; NA]	34,15 % [19,63 %; 48,66 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9906
≥1	5/17 (29,4%)	NA [2,60; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,55; 20,22] 0,1824	2,65 [0,59; 11,86] 0,2033	18,30 % [-7,77 %; 44,38 %] 0,1689	3,78 [0,73; 19,55] 0,1129
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,1598								
ja	2/10 (20%)	NA [2,10; NA]	1/8 (12,5%)	NA [9,89; NA]	1,75 [0,13; 23,70] 0,6801	1,60 [0,17; 14,63] 0,6772	7,50 % [-26,26 %; 41,26 %] 0,6633	2,12 [0,19; 23,98] 0,5444
nein	17/48 (35,4%)	NA [13,04; NA]	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	22,48 [2,84; 178,19] p<0,001	14,88 [2,07; 107,07] 0,0073	33,04 % [18,74 %; 47,33 %] p<0,001	18,37 [2,45; 138,03] 0,0047
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,5642								
ja	13/38 (34,2%)	NA [2,79; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	15,60 [1,91; 127,66] 0,0016	10,61 [1,47; 76,65] 0,0193	30,98 % [14,67 %; 47,30 %] p<0,001	13,59 [1,78; 104,03] 0,0120
nein	6/20 (30%)	NA [13,04; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	7,71 [0,83; 71,69] 0,0470	5,70 [0,75; 43,04] 0,0915	24,74 % [2,28 %; 47,19 %] 0,0308	6,61 [0,79; 54,97] 0,0807

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,9901								
ja	7/20 (35%)	NA [8,02; NA]	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0075	NA [NA; NA]	35,00 % [14,10 %; 55,90 %] 0,0010	NA [0,00; NA] 0,9957
nein	12/38 (31,6%)	NA [5,55; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	7,15 [1,47; 34,91] 0,0074	5,21 [1,26; 21,61] 0,0229	25,52 % [8,65 %; 42,39 %] 0,0030	6,71 [1,50; 30,07] 0,0128
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9909								
≤10	8/17 (47,1%)	NA [2,79; NA]	0/16 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0019	NA [NA; NA]	47,06 % [23,33 %; 70,79 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9954
>10	11/41 (26,8%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	5,87 [1,20; 28,68] 0,0178	4,56 [1,08; 19,18] 0,0384	20,95 % [5,25 %; 36,65 %] 0,0089	5,70 [1,26; 25,76] 0,0238
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,0863								
ja	4/12 (33,3%)	NA [2,10; NA]	1/4 (25%)	NA [6,14; NA]	1,50 [0,12; 19,44] 0,7630	1,33 [0,20; 8,71] 0,7638	8,33 % [-41,79 %; 58,45 %] 0,7445	1,37 [0,15; 12,32] 0,7782
nein	15/46 (32,6%)	NA [15,61; NA]	1/46 (2,2%)	NA [NA; NA]	21,77 [2,73; 173,47] p<0,001	15,00 [2,07; 108,92] 0,0074	30,43 % [16,25 %; 44,62 %] p<0,001	18,56 [2,45; 140,55] 0,0047

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,708								
Asiatisch	10/25 (40%)	NA [2,83; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	14,00 [1,61; 121,37] 0,0046	8,80 [1,22; 63,37] 0,0308	35,45 % [14,37 %; 56,54 %] p<0,001	11,96 [1,53; 93,71] 0,0181
Kaukasisch	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	7,04 [0,79; 62,86] 0,0510	5,79 [0,74; 45,11] 0,0934	17,12 % [0,85 %; 33,39 %] 0,0392	6,28 [0,76; 52,20] 0,0891
andere	3/4 (75%)	2,22 [1,87; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9204								
Nordamerika	4/6 (66,7%)	8,74 [1,87; NA]	0/7 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0126	NA [NA; NA]	66,67 % [28,95 %; 100,00 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9968
Europa	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,37; 35,26] 0,2522	3,17 [0,39; 26,04] 0,2836	11,40 % [-6,57 %; 29,38 %] 0,2137	3,66 [0,41; 32,81] 0,2459
Asien	10/25 (40%)	NA [2,83; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	13,33 [1,53; 115,83] 0,0058	8,40 [1,17; 60,36] 0,0344	35,24 % [13,98 %; 56,49 %] 0,0012	11,41 [1,46; 89,42] 0,0204
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [2,79; NA]	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	NA [NA; NA]	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	NA [0,00; NA] 0,9990

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9922								
ja	4/14 (28,6%)	NA [2,60; NA]	0/11 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0581	NA [NA; NA]	28,57 % [4,91 %; 52,24 %] 0,0180	NA [0,00; NA] 0,9968
nein	15/44 (34,1%)	NA [13,04; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	9,57 [2,02; 45,24] 0,0012	6,65 [1,62; 27,26] 0,0085	28,96 % [13,34 %; 44,59 %] p<0,001	8,21 [1,88; 35,97] 0,0052
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen PT: Anämie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9932								
hoch	16/54 (29,6%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	9,68 [2,09; 44,79] p<0,001	7,11 [1,72; 29,35] 0,0067	25,46 % [12,04 %; 38,89 %] p<0,001	8,74 [2,01; 38,03] 0,0039
niedrig	3/4 (75%)	2,81 [1,87; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	NA [NA; NA]	75,00 % [32,57 %; 100,00 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9983
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen								
Gesamtpopulation	27/58 (46,6%)	23,52 [5,55; NA]	3/50 (6%)	NA [NA; NA]	13,69 [3,79; 49,44] p<0,001	7,82 [2,49; 24,51] p<0,001	40,47 % [25,92 %; 55,02 %] p<0,001	10,85 [3,27; 35,98] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9999								
<65 Jahre	8/20 (40%)	NA [2,83; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,67 [1,04; 21,01] 0,0381	3,20 [0,98; 10,49] 0,0547	27,50 % [2,28 %; 52,72 %] 0,0326	3,99 [1,05; 15,06] 0,0416

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
≥65 bis <75 Jahre	10/21 (47,6%)	11,24 [5,45; NA]	0/20 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	NA [NA; NA]	47,62 % [26,26 %; 68,98 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9949
≥75 Jahre	9/17 (52,9%)	13,04 [2,10; NA]	0/6 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0255	NA [NA; NA]	52,94 % [29,21 %; 76,67 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9956
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,9917								
ja	19/39 (48,7%)	11,24 [5,55; NA]	3/30 (10%)	NA [NA; NA]	8,55 [2,22; 32,91] p<0,001	4,87 [1,59; 14,94] 0,0056	38,72 % [19,71 %; 57,73 %] p<0,001	6,96 [2,05; 23,60] 0,0018
nein	8/19 (42,1%)	NA [2,79; NA]	0/20 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0013	NA [NA; NA]	42,11 % [19,90 %; 64,31 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9954
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,6455								
0	15/28 (53,6%)	11,24 [2,79; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	24,23 [2,85; 205,77] p<0,001	11,79 [1,68; 82,48] 0,0130	49,03 % [28,61 %; 69,45 %] p<0,001	16,64 [2,19; 126,24] 0,0065
1 bis 3	7/16 (43,8%)	NA [2,33; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	13,22 [1,40; 124,91] 0,0098	7,88 [1,08; 57,27] 0,0415	38,19 % [11,68 %; 64,71 %] 0,0047	10,77 [1,32; 87,84] 0,0265
>3	5/14 (35,7%)	NA [2,83; NA]	1/10 (10%)	NA [6,14; NA]	5,00 [0,48; 51,77] 0,1603	3,57 [0,49; 26,07] 0,2094	25,71 % [-5,52 %; 56,95 %] 0,1066	4,23 [0,49; 36,22] 0,1887

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,3341								
0	20/41 (48,8%)	23,52 [5,55; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	29,52 [3,68; 237,12] p<0,001	15,61 [2,21; 110,20] 0,0059	45,66 % [29,21 %; 62,10 %] p<0,001	20,38 [2,73; 152,09] 0,0033
≥1	7/17 (41,2%)	NA [2,37; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	5,60 [0,96; 32,51] 0,0450	3,71 [0,89; 15,41] 0,0716	30,07 % [2,53 %; 57,60 %] 0,0323	5,83 [1,20; 28,26] 0,0287
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,2825								
ja	3/10 (30%)	NA [2,10; NA]	1/8 (12,5%)	NA [9,89; NA]	3,00 [0,25; 36,32] 0,3885	2,40 [0,30; 18,89] 0,4056	17,50 % [-19,00 %; 54,00 %] 0,3473	3,49 [0,35; 34,58] 0,2851
nein	24/48 (50%)	13,04 [5,45; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	20,00 [4,34; 92,24] p<0,001	10,50 [2,64; 41,81] p<0,001	45,24 % [29,70 %; 60,78 %] p<0,001	14,44 [3,41; 61,18] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,6746								
ja	20/38 (52,6%)	9,10 [2,79; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	16,11 [3,36; 77,29] p<0,001	8,16 [2,06; 32,23] 0,0028	46,18 % [28,10 %; 64,26 %] p<0,001	12,13 [2,83; 52,03] p<0,001
nein	7/20 (35%)	NA [8,87; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	9,69 [1,06; 88,65] 0,0233	6,65 [0,90; 49,09] 0,0632	29,74 % [6,55 %; 52,93 %] 0,0120	8,32 [1,02; 67,85] 0,0478

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,988								
ja	12/20 (60%)	10,15 [2,83; NA]	0/17 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	NA [NA; NA]	60,00 % [38,53 %; 81,47 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9944
nein	15/38 (39,5%)	NA [5,55; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,52 [1,68; 25,24] 0,0036	4,34 [1,38; 13,69] 0,0122	30,38 % [12,01 %; 48,76 %] 0,0012	5,83 [1,68; 20,20] 0,0054
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9997								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
>7	26/54 (48,1%)	23,52 [5,55; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	13,93 [3,85; 50,34] p<0,001	7,70 [2,49; 23,85] p<0,001	41,90 % [26,92 %; 56,88 %] p<0,001	10,55 [3,19; 34,94] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9884								
≤10	8/17 (47,1%)	NA [2,79; NA]	0/16 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0019	NA [NA; NA]	47,06 % [23,33 %; 70,79 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9954
>10	19/41 (46,3%)	23,52 [5,55; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	8,92 [2,35; 33,90] p<0,001	5,25 [1,70; 16,25] 0,0040	37,52 % [19,52 %; 55,51 %] p<0,001	7,53 [2,22; 25,54] 0,0012

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,1232								
ja	6/12 (50%)	23,52 [2,10; NA]	1/4 (25%)	NA [6,14; NA]	3,00 [0,24; 37,67] 0,3980	2,00 [0,33; 11,97] 0,4477	25,00 % [-26,00 %; 76,00 %] 0,3367	1,67 [0,19; 14,32] 0,6417
nein	21/46 (45,7%)	NA [5,45; NA]	2/46 (4,3%)	NA [NA; NA]	18,48 [4,00; 85,45] p<0,001	10,50 [2,61; 42,22] p<0,001	41,30 % [25,75 %; 56,86 %] p<0,001	14,82 [3,47; 63,34] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,2232								
Asiatisch	16/25 (64%)	8,02 [2,79; 23,52]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	37,33 [4,28; 325,65] p<0,001	14,08 [2,03; 97,72] 0,0075	59,45 % [38,72 %; 80,19 %] p<0,001	23,32 [3,08; 176,80] 0,0023
Kaukasisch	8/29 (27,6%)	NA [13,04; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	4,95 [0,95; 25,86] 0,0443	3,86 [0,90; 16,63] 0,0697	20,44 % [1,59 %; 39,30 %] 0,0336	4,59 [0,97; 21,62] 0,0542
andere	3/4 (75%)	2,22 [1,87; NA]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,8059								
Nordamerika	5/6 (83,3%)	5,49 [1,61; NA]	1/7 (14,3%)	NA [3,68; NA]	30,00 [1,47; 611,80] 0,0168	5,83 [0,92; 37,08] 0,0616	69,05 % [29,54 %; 100,00 %] p<0,001	7,30 [0,85; 62,72] 0,0702
Europa	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,74 [0,50; 44,57] 0,1481	3,96 [0,50; 31,09] 0,1907	15,57 % [-3,53 %; 34,67 %] 0,1101	4,69 [0,55; 40,23] 0,1586

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Asien	16/25 (64%)	8,02 [2,79; 23,52]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	35,56 [4,07; 310,80] p<0,001	13,44 [1,94; 93,08] 0,0085	59,24 % [38,33 %; 80,14 %] p<0,001	22,30 [2,94; 169,07] 0,0027
Rest der Welt	1/3 (33,3%)	NA [2,79; NA]	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173	NA [NA; NA]	33,33 % [-20,01 %; 86,68 %] 0,2207	NA [0,00; NA] 0,9990
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,9908								
ja	5/14 (35,7%)	NA [2,37; NA]	0/11 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0299	NA [NA; NA]	35,71 % [10,61 %; 60,81 %] 0,0053	NA [0,00; NA] 0,9964
nein	22/44 (50%)	13,04 [5,45; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	12,00 [3,21; 44,82] p<0,001	6,50 [2,11; 20,05] 0,0011	42,31 % [25,33 %; 59,28 %] p<0,001	9,14 [2,73; 30,61] p<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9921								
hoch	24/54 (44,4%)	23,52 [8,02; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	12,00 [3,32; 43,42] p<0,001	7,11 [2,28; 22,14] p<0,001	38,19 % [23,28 %; 53,11 %] p<0,001	9,84 [2,96; 32,76] p<0,001
niedrig	3/4 (75%)	2,81 [1,87; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1138	NA [NA; NA]	75,00 % [32,57 %; 100,00 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9983

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie								
Gesamtpopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,91; 16,05] p<0,001	3,86 [1,55; 9,61] 0,0037	28,29 % [13,07 %; 43,50 %] p<0,001	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9823								
<65 Jahre	6/20 (30%)	NA [3,71; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,83; 26,72] 0,0666	3,60 [0,81; 15,91] 0,0912	21,67 % [-1,26 %; 44,59 %] 0,0640	4,10 [0,83; 20,32] 0,0844
≥65 bis <75 Jahre	11/21 (52,4%)	7,39 [1,38; NA]	3/20 (15%)	NA [NA; NA]	6,23 [1,40; 27,84] 0,0127	3,49 [1,14; 10,70] 0,0287	37,38 % [10,90 %; 63,86 %] 0,0057	5,60 [1,55; 20,31] 0,0087
≥75 Jahre	6/17 (35,3%)	NA [4,63; NA]	0/6 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0978	NA [NA; NA]	35,29 % [12,58 %; 58,01 %] 0,0023	NA [0,00; NA] 0,9966
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4181								
ja	15/39 (38,5%)	NA [7,33; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,75 [1,82; 42,18] 0,0026	5,77 [1,43; 23,31] 0,0139	31,79 % [14,11 %; 49,48 %] p<0,001	7,45 [1,70; 32,67] 0,0077
nein	8/19 (42,1%)	NA [3,98; NA]	3/20 (15%)	NA [NA; NA]	4,12 [0,89; 19,00] 0,0635	2,81 [0,87; 9,03] 0,0835	27,11 % [-0,06 %; 54,27 %] 0,0505	3,19 [0,85; 12,05] 0,0869

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscores (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,5526								
0	11/28 (39,3%)	NA [6,80; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	13,59 [1,59; 116,03] 0,0047	8,64 [1,21; 61,94] 0,0318	34,74 % [14,67 %; 54,82 %] p<0,001	10,86 [1,40; 84,24] 0,0225
1 bis 3	6/16 (37,5%)	NA [3,71; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,86] 0,1757	2,25 [0,67; 7,56] 0,1895	20,83 % [-8,48 %; 50,14 %] 0,1636	2,57 [0,64; 10,34] 0,1847
>3	6/14 (42,9%)	NA [0,99; NA]	1/10 (10%)	NA [2,10; NA]	6,75 [0,66; 68,78] 0,0874	4,29 [0,61; 30,28] 0,1446	32,86 % [0,96 %; 64,76 %] 0,0435	4,88 [0,59; 40,55] 0,1422
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,5204								
0	17/41 (41,5%)	NA [7,33; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,96 [1,47; 16,76] 0,0071	3,32 [1,24; 8,89] 0,0172	28,96 % [10,02 %; 47,90 %] 0,0027	3,93 [1,32; 11,69] 0,0140
≥1	6/17 (35,3%)	NA [3,61; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	9,27 [0,98; 87,87] 0,0303	6,35 [0,85; 47,44] 0,0715	29,74 % [4,68 %; 54,80 %] 0,0200	8,08 [0,97; 67,51] 0,0538
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9926								
ja	1/10 (10%)	NA [19,45; NA]	0/8 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3711	NA [NA; NA]	10,00 % [-8,59 %; 28,59 %] 0,2918	NA [0,00; NA] 0,9984
nein	22/48 (45,8%)	NA [4,80; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	6,26 [2,10; 18,68] p<0,001	3,85 [1,60; 9,27] 0,0026	33,93 % [16,76 %; 51,09 %] p<0,001	4,90 [1,85; 12,95] 0,0014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4592								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
ja	14/38 (36,8%)	NA [7,39; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	8,46 [1,75; 40,95] 0,0031	5,71 [1,40; 23,24] 0,0150	30,39 % [12,78 %; 48,00 %] p<0,001	7,14 [1,62; 31,49] 0,0094
nein	9/20 (45%)	19,45 [1,38; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,96; 19,86] 0,0512	2,85 [0,91; 8,96] 0,0732	29,21 % [1,93 %; 56,49 %] 0,0358	3,31 [0,89; 12,26] 0,0734
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6529								
ja	8/20 (40%)	NA [4,63; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,89; 28,07] 0,0573	3,40 [0,83; 13,90] 0,0885	28,24 % [1,86 %; 54,61 %] 0,0359	3,73 [0,79; 17,55] 0,0962
nein	15/38 (39,5%)	NA [6,80; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,52 [1,68; 25,24] 0,0036	4,34 [1,38; 13,69] 0,0122	30,38 % [12,01 %; 48,76 %] 0,0012	5,45 [1,57; 18,90] 0,0074
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9918								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9991
>7	21/54 (38,9%)	NA [11,07; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	7,00 [2,19; 22,34] p<0,001	4,67 [1,72; 12,64] 0,0024	30,56 % [15,38 %; 45,73 %] p<0,001	5,69 [1,95; 16,61] 0,0015

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9417								
≤10	9/17 (52,9%)	21,32 [3,61; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	7,88 [1,35; 45,83] 0,0153	4,24 [1,07; 16,70] 0,0392	40,44 % [11,71 %; 69,17 %] 0,0058	4,98 [1,07; 23,09] 0,0403
>10	14/41 (34,1%)	NA [7,39; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	5,36 [1,39; 20,66] 0,0096	3,87 [1,21; 12,36] 0,0224	25,32 % [7,96 %; 42,69 %] 0,0043	4,92 [1,41; 17,15] 0,0124
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9917								
ja	6/12 (50%)	NA [0,39; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0833	NA [NA; NA]	50,00 % [21,71 %; 78,29 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9966
nein	17/46 (37%)	NA [11,07; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	4,81 [1,59; 14,51] 0,0035	3,40 [1,37; 8,44] 0,0084	26,09 % [9,49 %; 42,68 %] 0,0021	4,08 [1,50; 11,07] 0,0058
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9321								
Asiatisch	8/25 (32%)	NA [6,80; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,88; 25,22] 0,0582	3,52 [0,83; 14,85] 0,0867	22,91 % [1,03 %; 44,79 %] 0,0401	4,20 [0,89; 19,88] 0,0700
Kaukasisch	11/29 (37,9%)	NA [7,33; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,24; 20,92] 0,0180	3,54 [1,10; 11,36] 0,0336	27,22 % [6,17 %; 48,27 %] 0,0113	4,40 [1,22; 15,82] 0,0232
andere	4/4 (100%)	3,66 [0,99; 21,32]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9981								

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Nordamerika	6/6 (100%)	4,14 [0,03; 21,32]	0/7 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	NA [NA; NA]	100,00 % [100,00 %; 100,00 %]	NA [0,00; NA] 0,9975
Europa	9/24 (37,5%)	NA [3,71; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	5,10 [0,95; 27,42] 0,0466	3,56 [0,87; 14,58] 0,0772	26,97 % [3,19 %; 50,76 %] 0,0262	4,66 [1,00; 21,65] 0,0497
Asien	8/25 (32%)	NA [6,80; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	4,47 [0,83; 24,03] 0,0686	3,36 [0,80; 14,14] 0,0983	22,48 % [0,30 %; 44,66 %] 0,0470	4,02 [0,85; 19,02] 0,0789
Rest der Welt	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,3173	0,00 [NA; NA]	-33,33 % [-86,68 %; 20,01 %] 0,2207	0,00 [0,00; NA] 0,9990
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefüßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,2317								
ja	4/14 (28,6%)	NA [0,92; NA]	2/11 (18,2%)	NA [8,67; NA]	1,80 [0,26; 12,30] 0,5541	1,57 [0,35; 7,06] 0,5554	10,39 % [-22,47 %; 43,25 %] 0,5354	1,88 [0,34; 10,29] 0,4687
nein	19/44 (43,2%)	NA [6,80; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	9,12 [2,44; 34,15] p<0,001	5,61 [1,80; 17,53] 0,0030	35,49 % [18,63 %; 52,35 %] p<0,001	7,08 [2,09; 23,97] 0,0017

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9908								
hoch	21/54 (38,9%)	NA [11,07; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	5,47 [1,87; 16,05] 0,0010	3,73 [1,53; 9,13] 0,0039	28,47 % [12,86 %; 44,08 %] p<0,001	4,62 [1,74; 12,27] 0,0021
niedrig	2/4 (50%)	NA [0,03; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2636	NA [NA; NA]	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9979
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen								
Gesamtpopulation	23/58 (39,7%)	NA [7,39; NA]	5/50 (10%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,91; 16,05] p<0,001	3,86 [1,55; 9,61] 0,0037	28,29 % [13,07 %; 43,50 %] p<0,001	4,62 [1,74; 12,22] 0,0021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Alter; p-Wert Interaktion: 0,9823								
<65 Jahre	6/20 (30%)	NA [3,71; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,83; 26,72] 0,0666	3,60 [0,81; 15,91] 0,0912	21,67 % [-1,26 %; 44,59 %] 0,0640	4,10 [0,83; 20,32] 0,0844
≥65 bis <75 Jahre	11/21 (52,4%)	7,39 [1,38; NA]	3/20 (15%)	NA [NA; NA]	6,23 [1,40; 27,84] 0,0127	3,49 [1,14; 10,70] 0,0287	37,38 % [10,90 %; 63,86 %] 0,0057	5,60 [1,55; 20,31] 0,0087
≥75 Jahre	6/17 (35,3%)	NA [4,63; NA]	0/6 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0978	NA [NA; NA]	35,29 % [12,58 %; 58,01 %] 0,0023	NA [0,00; NA] 0,9966

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Alkalische Phosphatase über oberen Grenzwert; p-Wert Interaktion: 0,4181								
ja	15/39 (38,5%)	NA [7,33; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	8,75 [1,82; 42,18] 0,0026	5,77 [1,43; 23,31] 0,0139	31,79 % [14,11 %; 49,48 %] p<0,001	7,45 [1,70; 32,67] 0,0077
nein	8/19 (42,1%)	NA [3,98; NA]	3/20 (15%)	NA [NA; NA]	4,12 [0,89; 19,00] 0,0635	2,81 [0,87; 9,03] 0,0835	27,11 % [-0,06 %; 54,27 %] 0,0505	3,19 [0,85; 12,05] 0,0869
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: BPI-SF Schmerzscore (Frage 3); p-Wert Interaktion: 0,5526								
0	11/28 (39,3%)	NA [6,80; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	13,59 [1,59; 116,03] 0,0047	8,64 [1,21; 61,94] 0,0318	34,74 % [14,67 %; 54,82 %] p<0,001	10,86 [1,40; 84,24] 0,0225
1 bis 3	6/16 (37,5%)	NA [3,71; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,86] 0,1757	2,25 [0,67; 7,56] 0,1895	20,83 % [-8,48 %; 50,14 %] 0,1636	2,57 [0,64; 10,34] 0,1847
>3	6/14 (42,9%)	NA [0,99; NA]	1/10 (10%)	NA [2,10; NA]	6,75 [0,66; 68,78] 0,0874	4,29 [0,61; 30,28] 0,1446	32,86 % [0,96 %; 64,76 %] 0,0435	4,88 [0,59; 40,55] 0,1422
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Baseline ECOG-Leistungsstatus; p-Wert Interaktion: 0,5204								
0	17/41 (41,5%)	NA [7,33; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,96 [1,47; 16,76] 0,0071	3,32 [1,24; 8,89] 0,0172	28,96 % [10,02 %; 47,90 %] 0,0027	3,93 [1,32; 11,69] 0,0140
≥1	6/17 (35,3%)	NA [3,61; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	9,27 [0,98; 87,87] 0,0303	6,35 [0,85; 47,44] 0,0715	29,74 % [4,68 %; 54,80 %] 0,0200	8,08 [0,97; 67,51] 0,0538

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßkrankungen; Subgruppe: Baseline-LDH über dem oberen Normalwert; p-Wert Interaktion: 0,9926								
ja	1/10 (10%)	NA [19,45; NA]	0/8 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3711	NA [NA; NA]	10,00 % [-8,59 %; 28,59 %] 0,2918	NA [0,00; NA] 0,9984
nein	22/48 (45,8%)	NA [4,80; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	6,26 [2,10; 18,68] p<0,001	3,85 [1,60; 9,27] 0,0026	33,93 % [16,76 %; 51,09 %] p<0,001	4,90 [1,85; 12,95] 0,0014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßkrankungen; Subgruppe: Baseline PSA über dem Median; p-Wert Interaktion: 0,4592								
ja	14/38 (36,8%)	NA [7,39; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	8,46 [1,75; 40,95] 0,0031	5,71 [1,40; 23,24] 0,0150	30,39 % [12,78 %; 48,00 %] p<0,001	7,14 [1,62; 31,49] 0,0094
nein	9/20 (45%)	19,45 [1,38; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,96; 19,86] 0,0512	2,85 [0,91; 8,96] 0,0732	29,21 % [1,93 %; 56,49 %] 0,0358	3,31 [0,89; 12,26] 0,0734
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen; p-Wert Interaktion: 0,6529								
ja	8/20 (40%)	NA [4,63; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,89; 28,07] 0,0573	3,40 [0,83; 13,90] 0,0885	28,24 % [1,86 %; 54,61 %] 0,0359	3,73 [0,79; 17,55] 0,0962
nein	15/38 (39,5%)	NA [6,80; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	6,52 [1,68; 25,24] 0,0036	4,34 [1,38; 13,69] 0,0122	30,38 % [12,01 %; 48,76 %] 0,0012	5,45 [1,57; 18,90] 0,0074

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Gleason-Gesamtscore bei Erstdiagnose; p-Wert Interaktion: 0,9918								
≤7	0/1 (0%)	NA [NA; NA]	1/2 (50%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,4795	0,00 [NA; NA]	-50,00 % [-100,00 %; 19,30 %] 0,0500	0,00 [0,00; NA] 0,9991
>7	21/54 (38,9%)	NA [11,07; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	7,00 [2,19; 22,34] p<0,001	4,67 [1,72; 12,64] 0,0024	30,56 % [15,38 %; 45,73 %] p<0,001	5,69 [1,95; 16,61] 0,0015
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen; p-Wert Interaktion: 0,9417								
≤10	9/17 (52,9%)	21,32 [3,61; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	7,88 [1,35; 45,83] 0,0153	4,24 [1,07; 16,70] 0,0392	40,44 % [11,71 %; 69,17 %] 0,0058	4,98 [1,07; 23,09] 0,0403
>10	14/41 (34,1%)	NA [7,39; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	5,36 [1,39; 20,66] 0,0096	3,87 [1,21; 12,36] 0,0224	25,32 % [7,96 %; 42,69 %] 0,0043	4,92 [1,41; 17,15] 0,0124
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mHSPC; p-Wert Interaktion: 0,9917								
ja	6/12 (50%)	NA [0,39; NA]	0/4 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0833	NA [NA; NA]	50,00 % [21,71 %; 78,29 %] p<0,001	NA [0,00; NA] 0,9966
nein	17/46 (37%)	NA [11,07; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	4,81 [1,59; 14,51] 0,0035	3,40 [1,37; 8,44] 0,0084	26,09 % [9,49 %; 42,68 %] 0,0021	4,08 [1,50; 11,07] 0,0058

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Ethnie; p-Wert Interaktion: 0,9321								
Asiatisch	8/25 (32%)	NA [6,80; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,88; 25,22] 0,0582	3,52 [0,83; 14,85] 0,0867	22,91 % [1,03 %; 44,79 %] 0,0401	4,20 [0,89; 19,88] 0,0700
Kaukasisch	11/29 (37,9%)	NA [7,33; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,24; 20,92] 0,0180	3,54 [1,10; 11,36] 0,0336	27,22 % [6,17 %; 48,27 %] 0,0113	4,40 [1,22; 15,82] 0,0232
andere	4/4 (100%)	3,66 [0,99; 21,32]	NA/NA (NA%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA % [NA %; NA %]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Region; p-Wert Interaktion: 0,9981								
Nordamerika	6/6 (100%)	4,14 [0,03; 21,32]	0/7 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,001	NA [NA; NA]	100,00 % [100,00 %; 100,00 %]	NA [0,00; NA] 0,9975
Europa	9/24 (37,5%)	NA [3,71; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	5,10 [0,95; 27,42] 0,0466	3,56 [0,87; 14,58] 0,0772	26,97 % [3,19 %; 50,76 %] 0,0262	4,66 [1,00; 21,65] 0,0497
Asien	8/25 (32%)	NA [6,80; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	4,47 [0,83; 24,03] 0,0686	3,36 [0,80; 14,14] 0,0983	22,48 % [0,30 %; 44,66 %] 0,0470	4,02 [0,85; 19,02] 0,0789
Rest der Welt	0/3 (0%)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,85; NA]	0,00 [NA; NA] 0,3173	0,00 [NA; NA]	-33,33 % [-86,68 %; 20,01 %] 0,2207	0,00 [0,00; NA] 0,9990

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

	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP vs. AAP			
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^d	RD [95%-KI] p-Wert ^e	HR [95%-KI] p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen; p-Wert Interaktion: 0,2317								
ja	4/14 (28,6%)	NA [0,92; NA]	2/11 (18,2%)	NA [8,67; NA]	1,80 [0,26; 12,30] 0,5541	1,57 [0,35; 7,06] 0,5554	10,39 % [-22,47 %; 43,25 %] 0,5354	1,88 [0,34; 10,29] 0,4687
nein	19/44 (43,2%)	NA [6,80; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	9,12 [2,44; 34,15] p<0,001	5,61 [1,80; 17,53] 0,0030	35,49 % [18,63 %; 52,35 %] p<0,001	7,08 [2,09; 23,97] 0,0017
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) SOC: Gefäßerkrankungen; Subgruppe: Krankheitsvolumen zu Studienbeginn; p-Wert Interaktion: 0,9908								
hoch	21/54 (38,9%)	NA [11,07; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	5,47 [1,87; 16,05] 0,0010	3,73 [1,53; 9,13] 0,0039	28,47 % [12,86 %; 44,08 %] p<0,001	4,62 [1,74; 12,27] 0,0021
niedrig	2/4 (50%)	NA [0,03; NA]	0/2 (0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,2636	NA [NA; NA]	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] 0,0455	NA [0,00; NA] 0,9979
a: Analysepopulation: Patienten mit neudiagnostiziertem mHSPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein hohes Risiko aufweisen. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Zweiter Datenschnitt 3. Oktober 2025. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								

Es liegen keine signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

Es liegen keine signifikanten SOC und PT für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* vor.

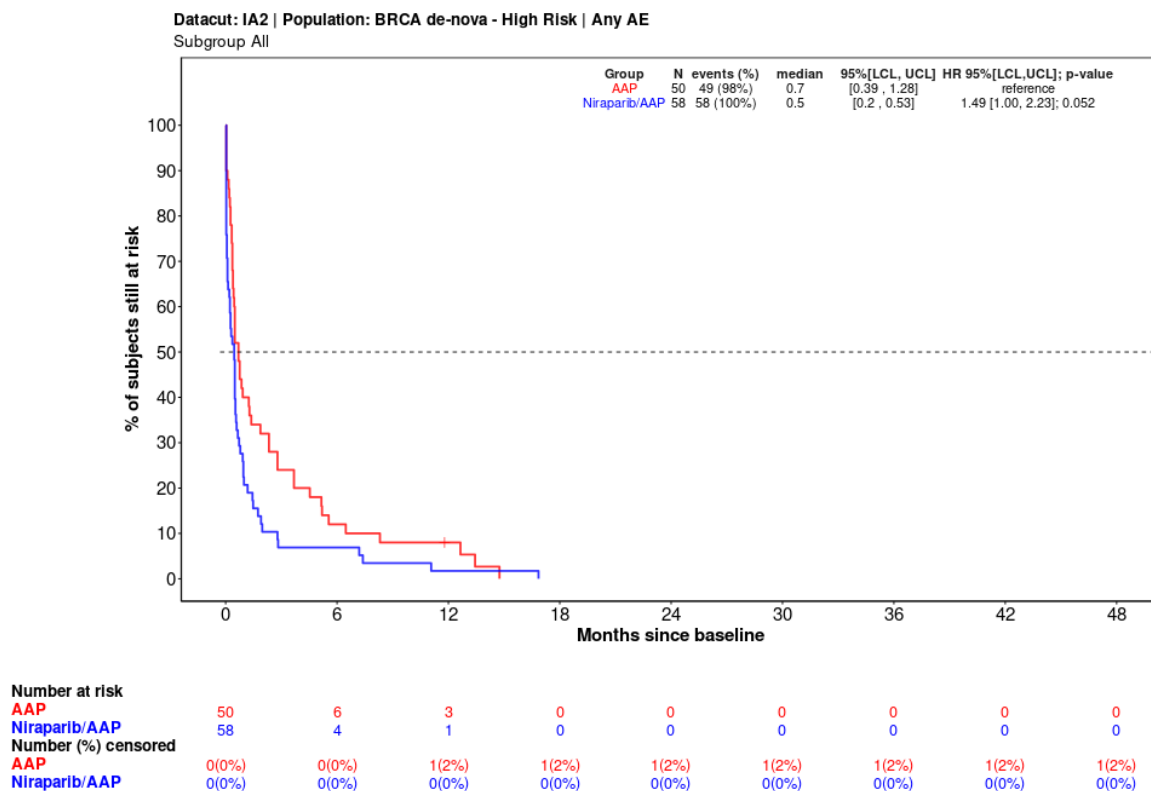
Anhang 4-K: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

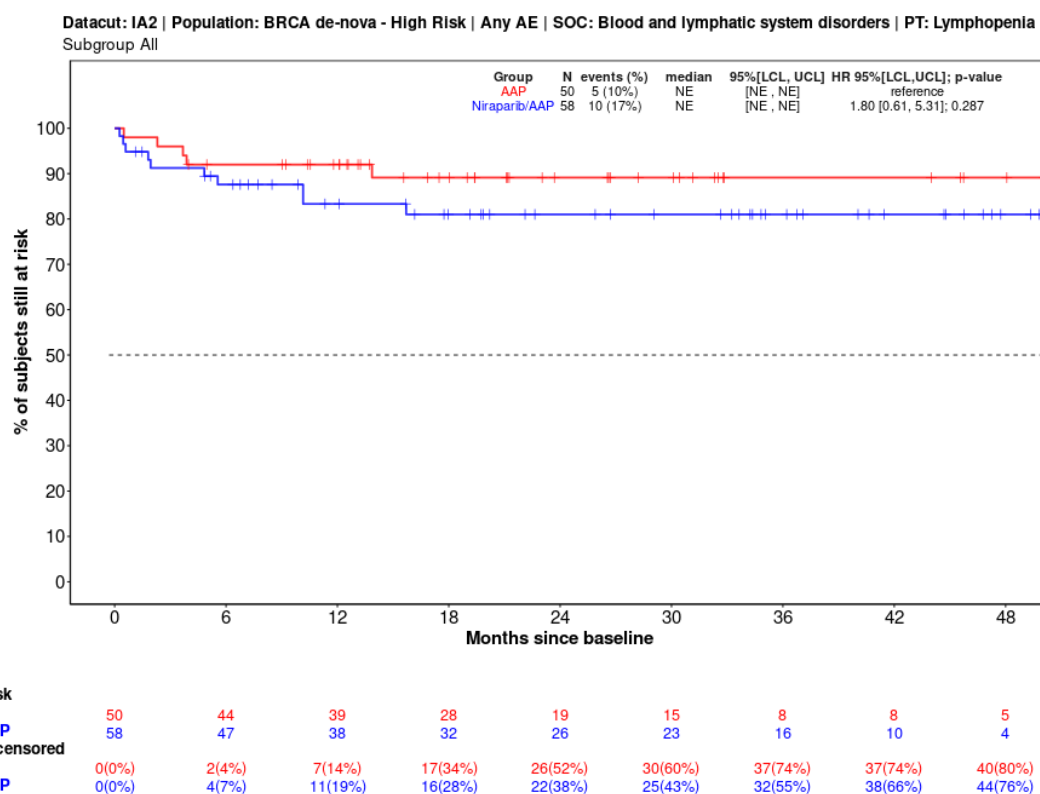
In diesem Anhang 4-K sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie AMPLITUDE für den IA2 Datenschnitt dargestellt.

Alle in Anhang 4-K dargestellten Abbildungen beziehen sich auf die Referenz (3).

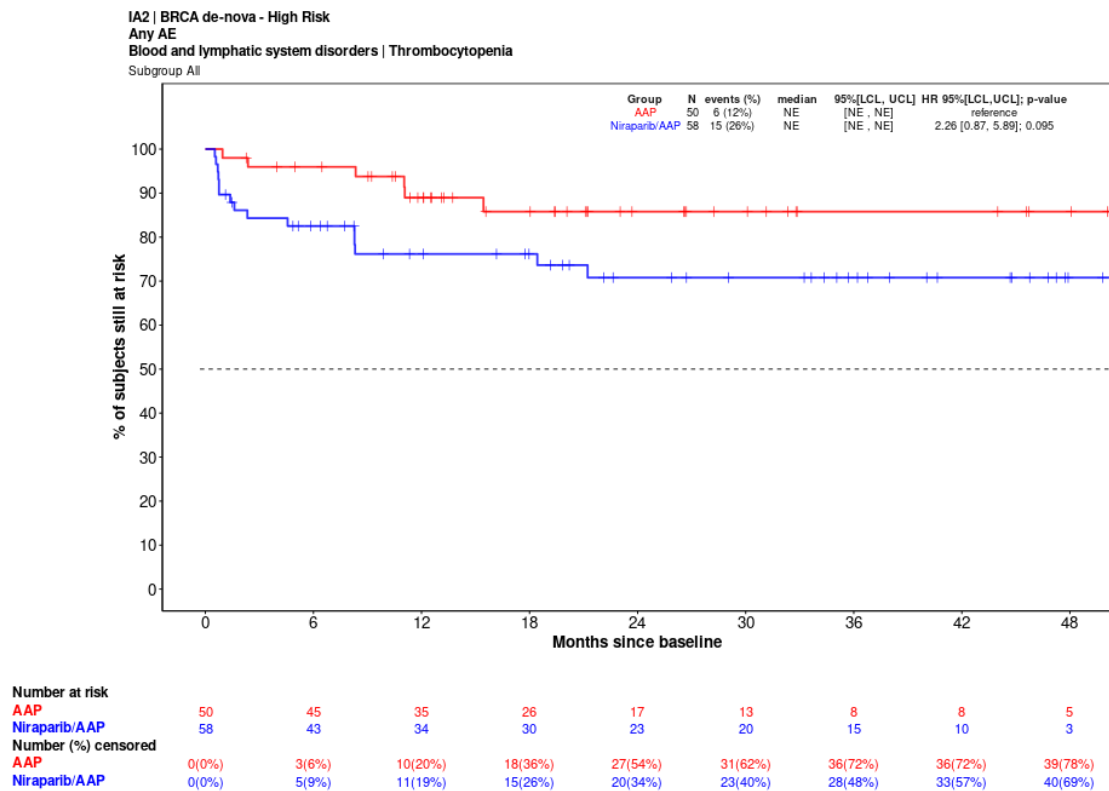
Inhaltsverzeichnis (Anhang 4-K)

	Seite
Jegliche unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad).....	760
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	801
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3).....	812
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)	831

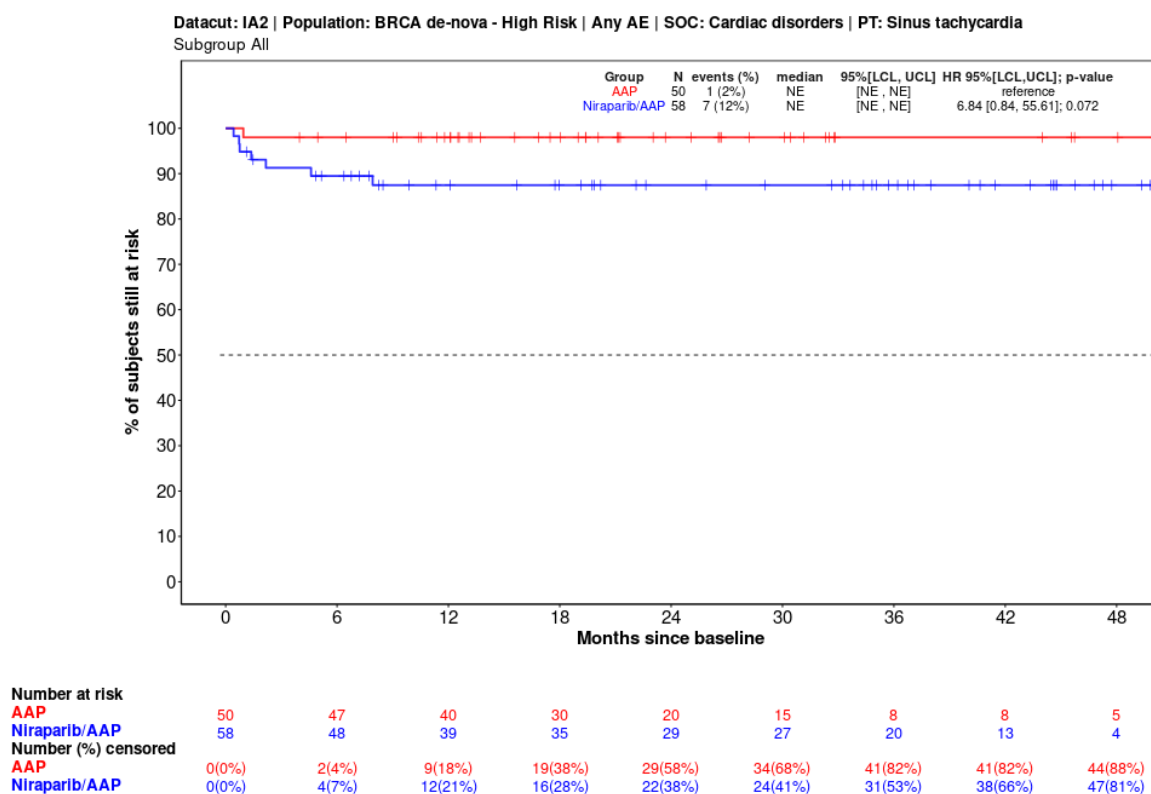
Jegliche unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - Gesamt* in der Studie AMPLITUDE



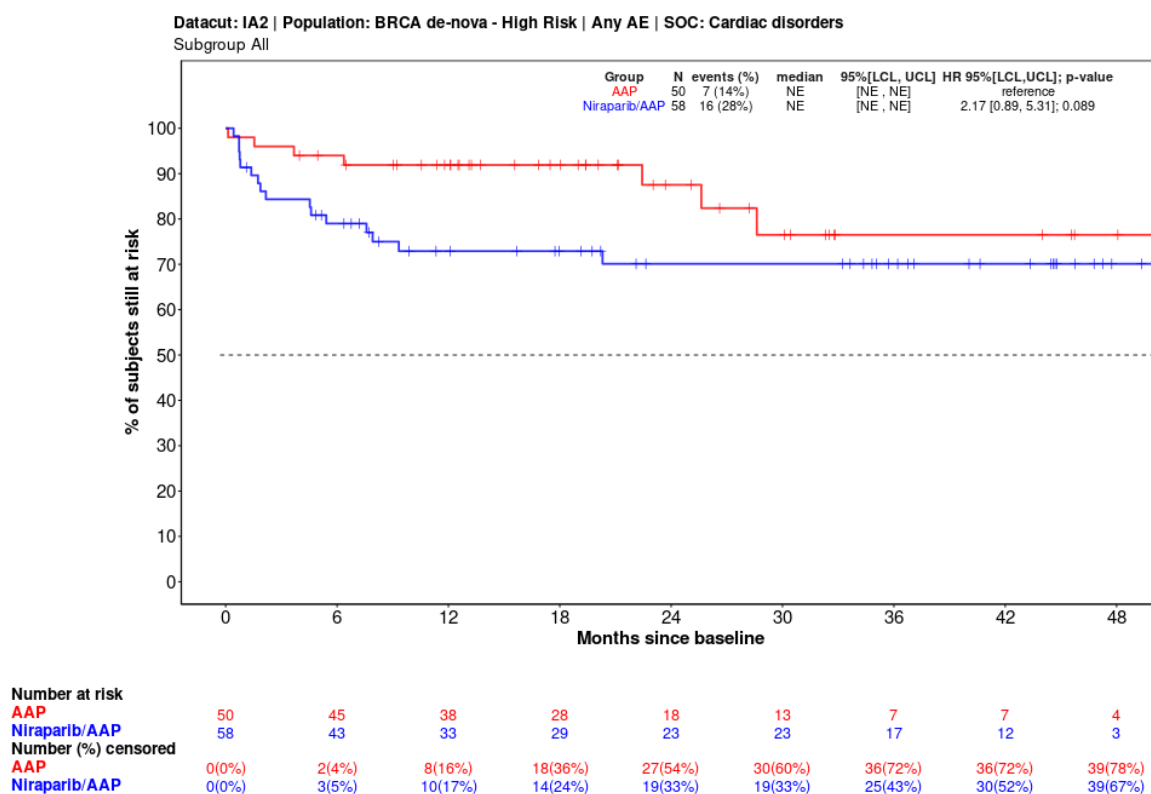
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen* | *PT: Lymphopenie* in der Studie AMPLITUDE



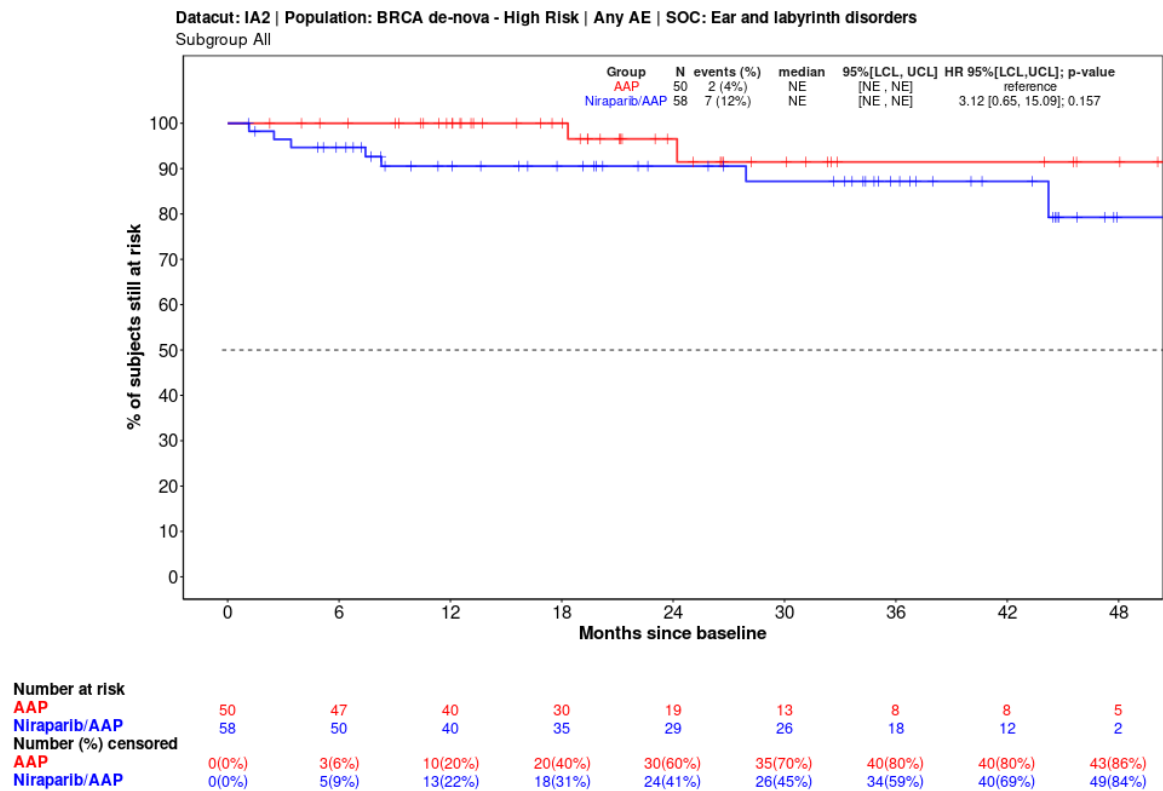
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen* | *PT: Thrombozytopenie* in der Studie AMPLITUDE



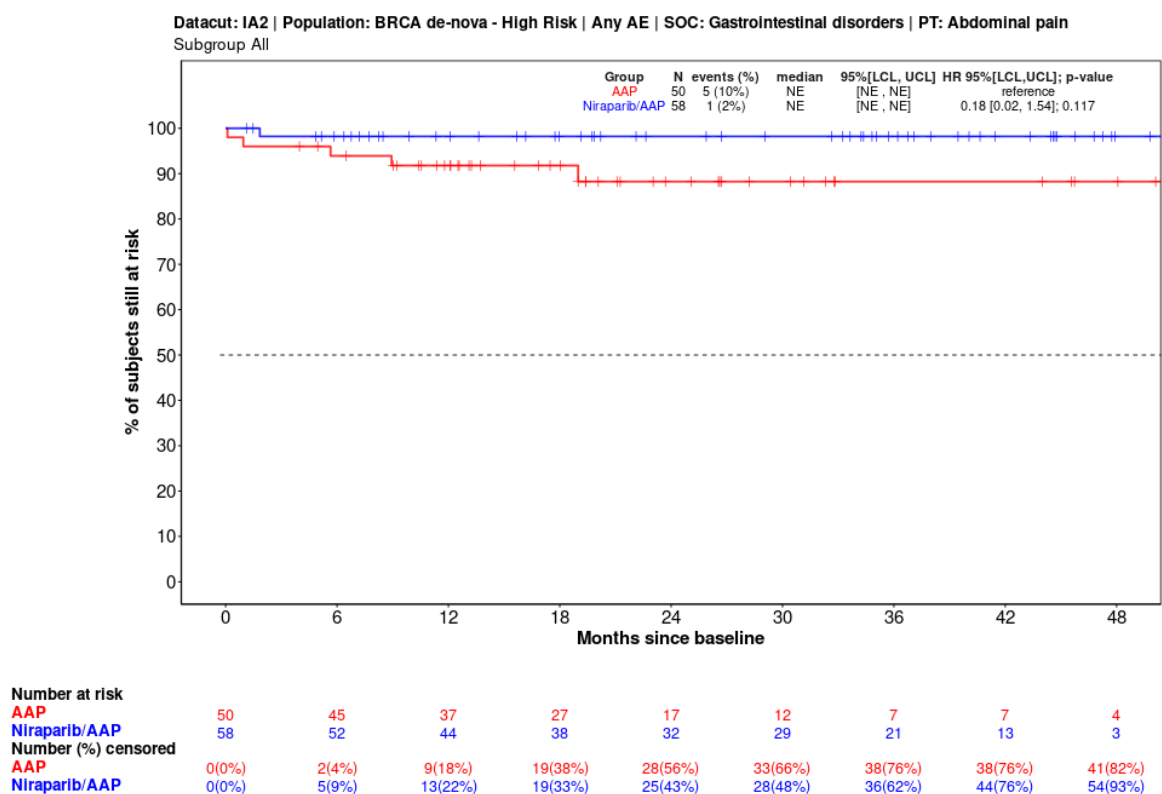
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Herzerkrankungen | PT: Sinustachykardie* in der Studie AMPLITUDE



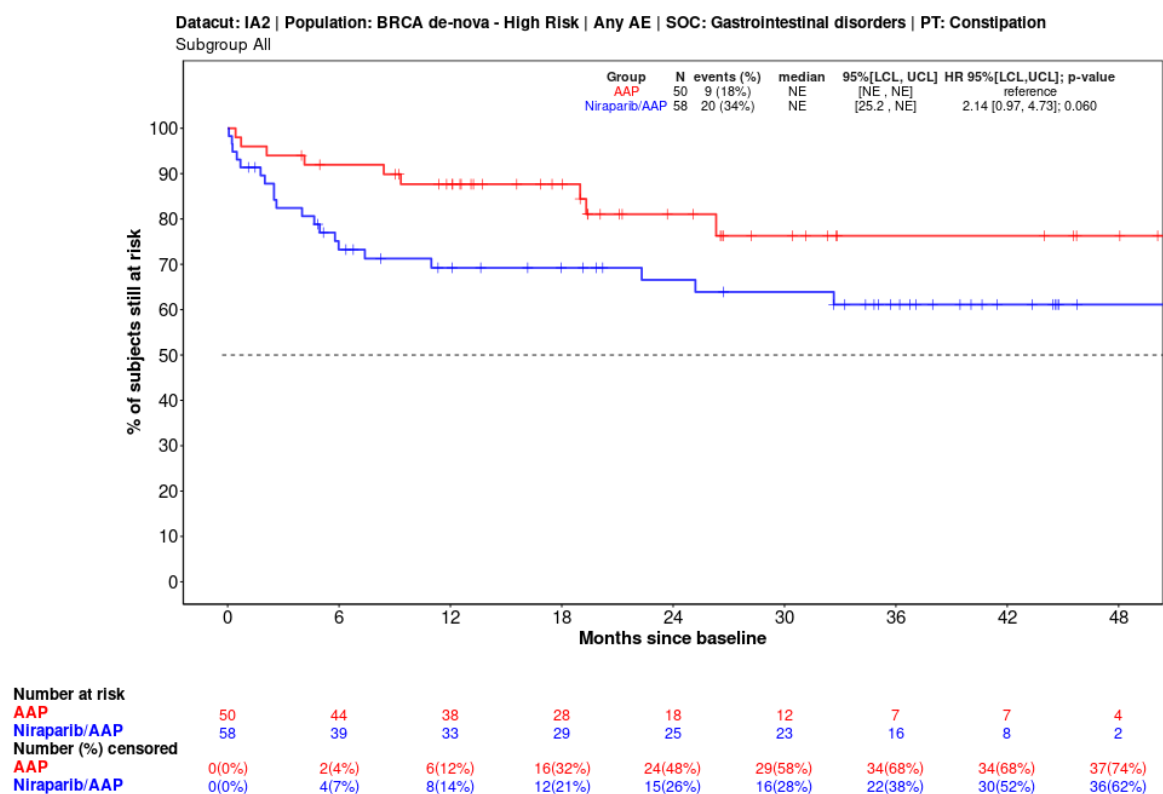
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Herzerkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



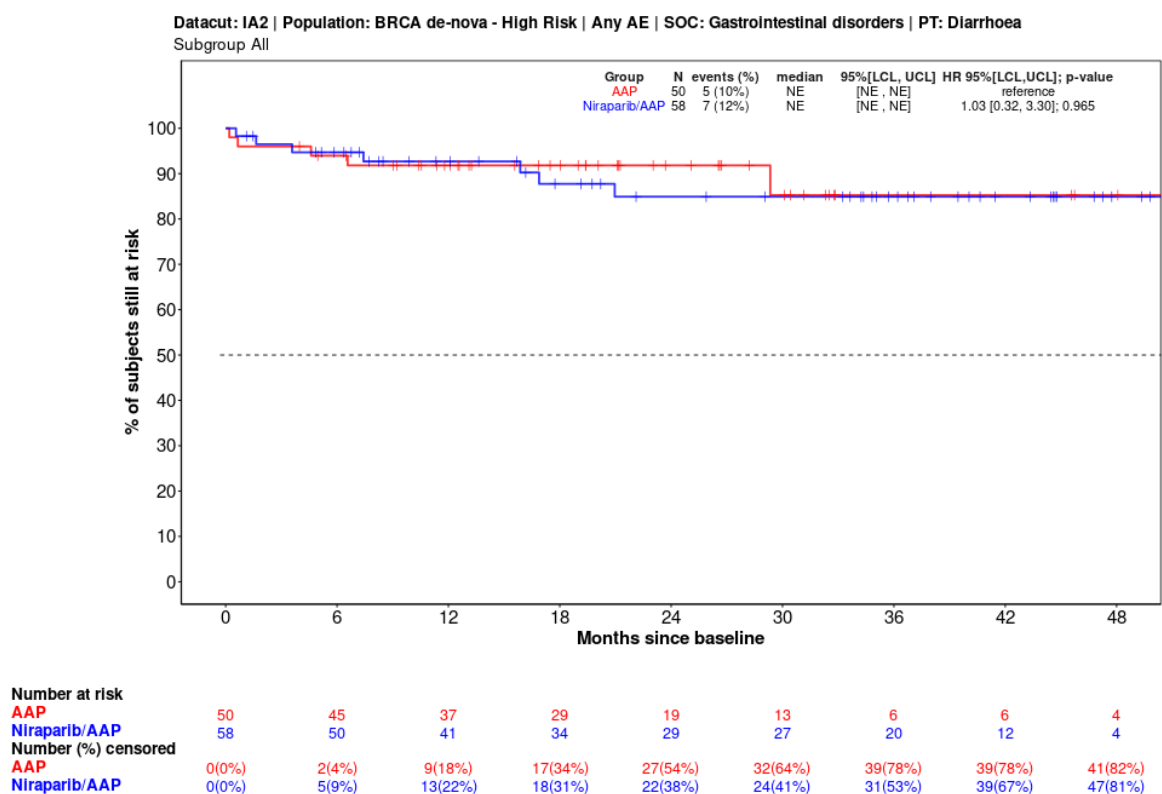
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Ohr- und Labyrintherkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



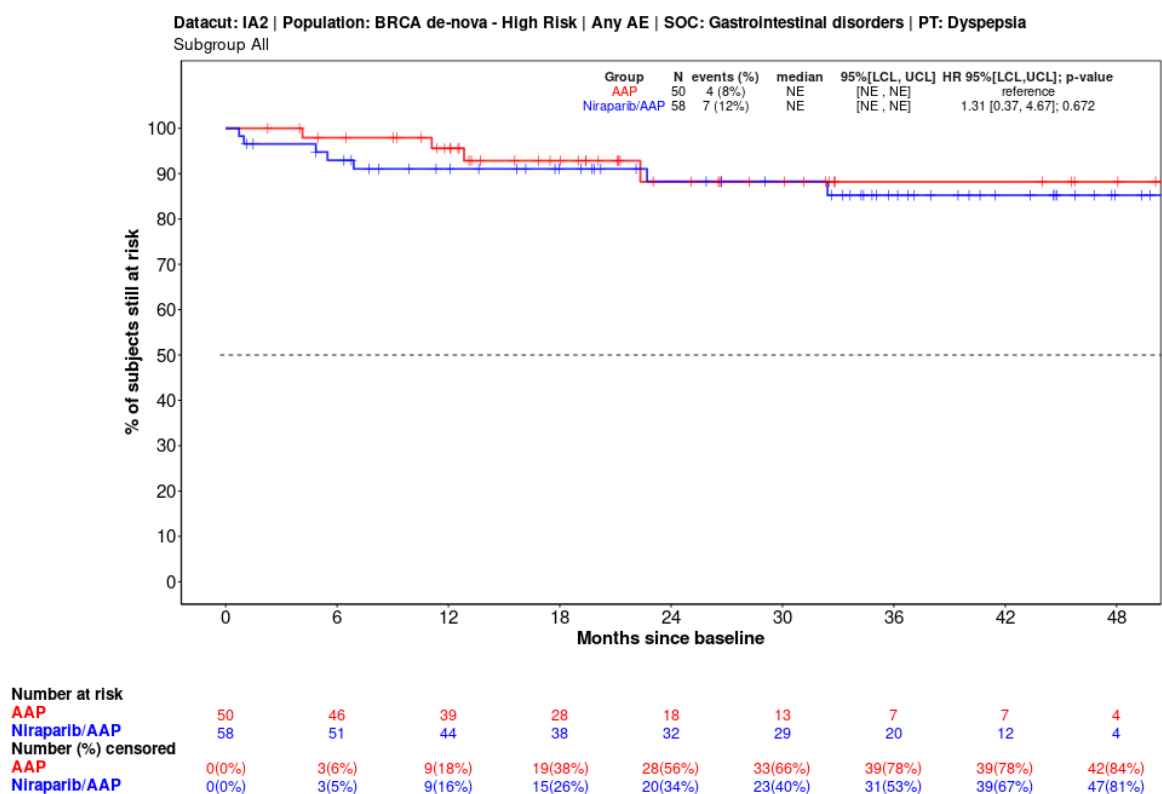
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Bauchschmerz in der Studie AMPLITUDE



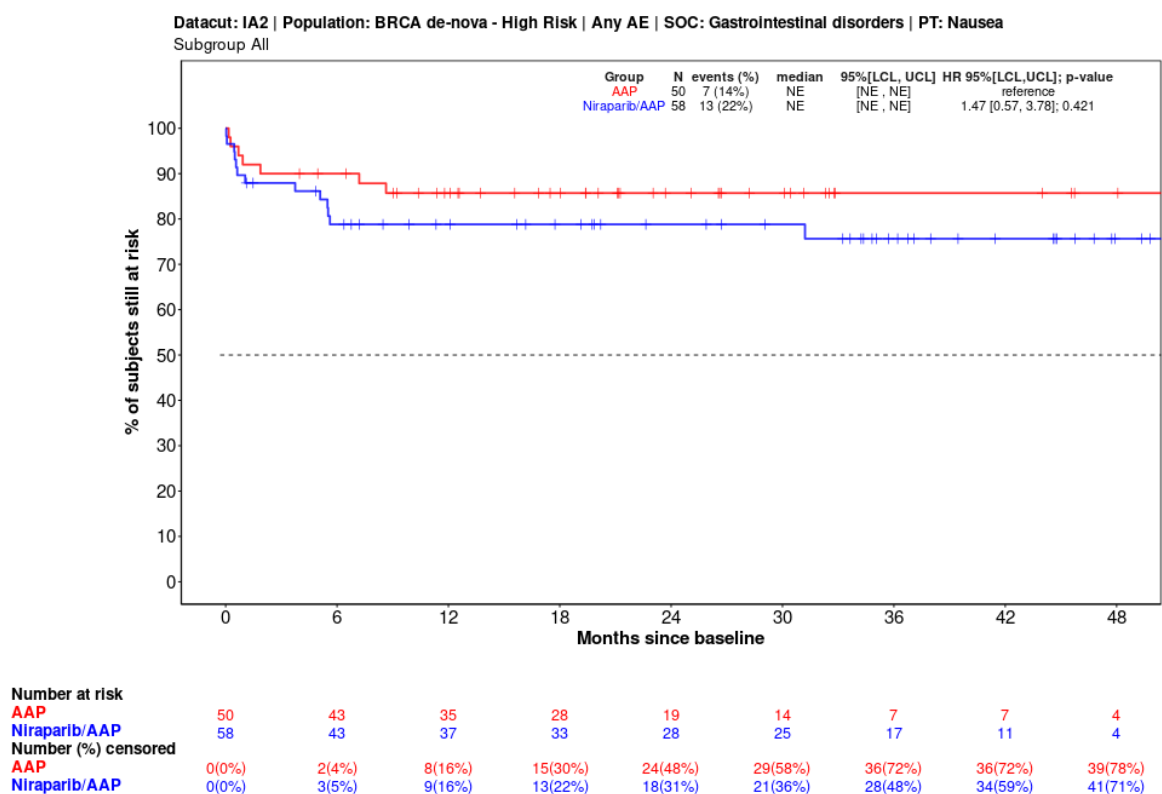
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Obstipation in der Studie AMPLITUDE



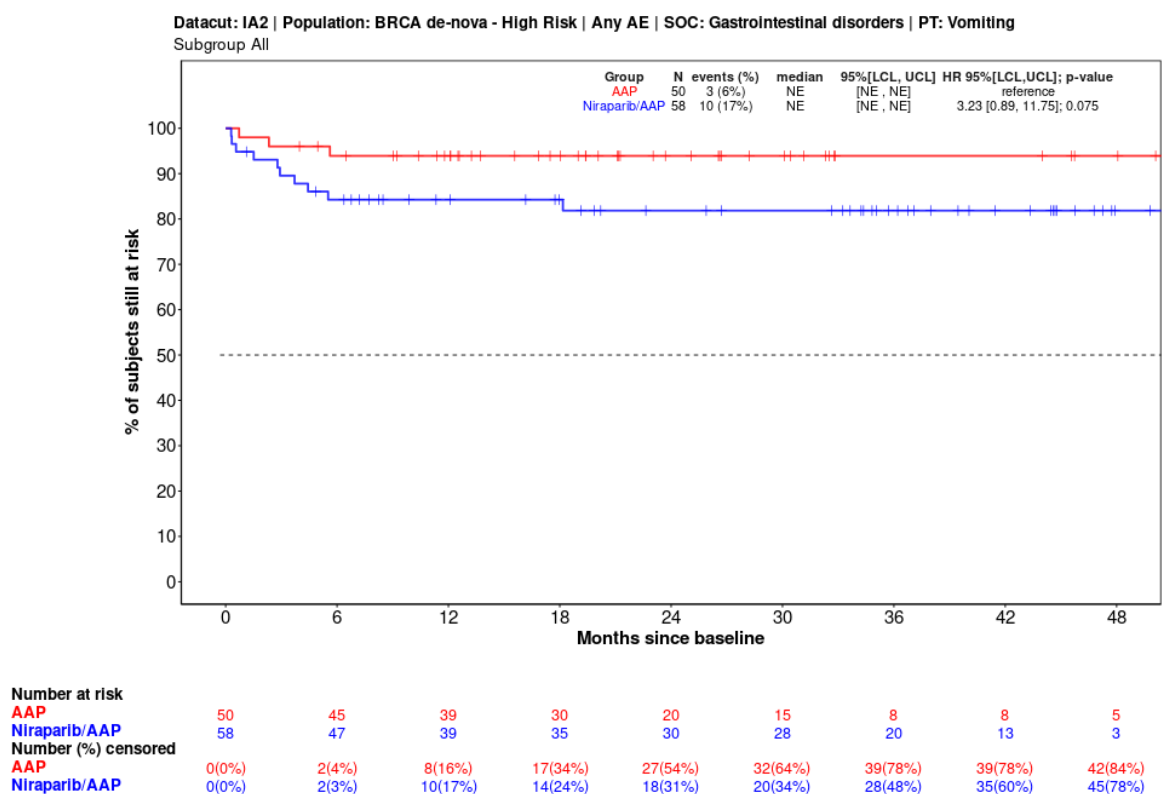
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Diarrhö in der Studie AMPLITUDE



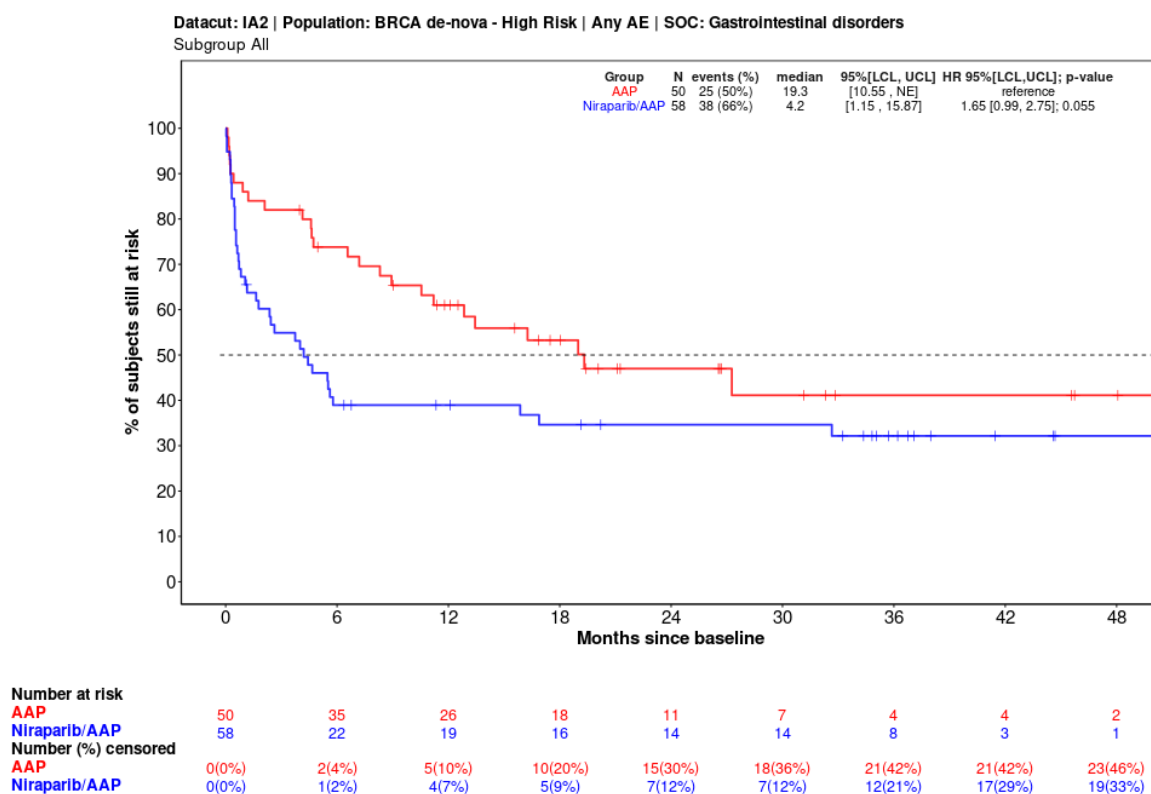
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Dyspepsie in der Studie AMPLITUDE



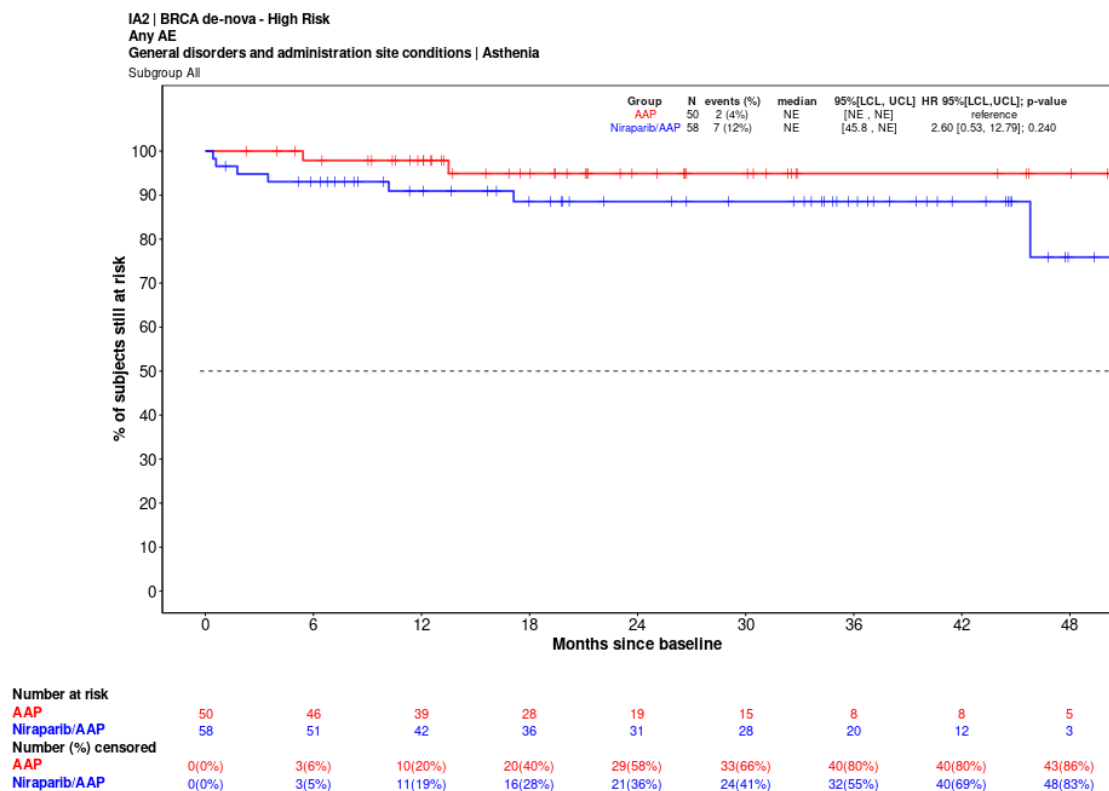
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Übelkeit in der Studie AMPLITUDE



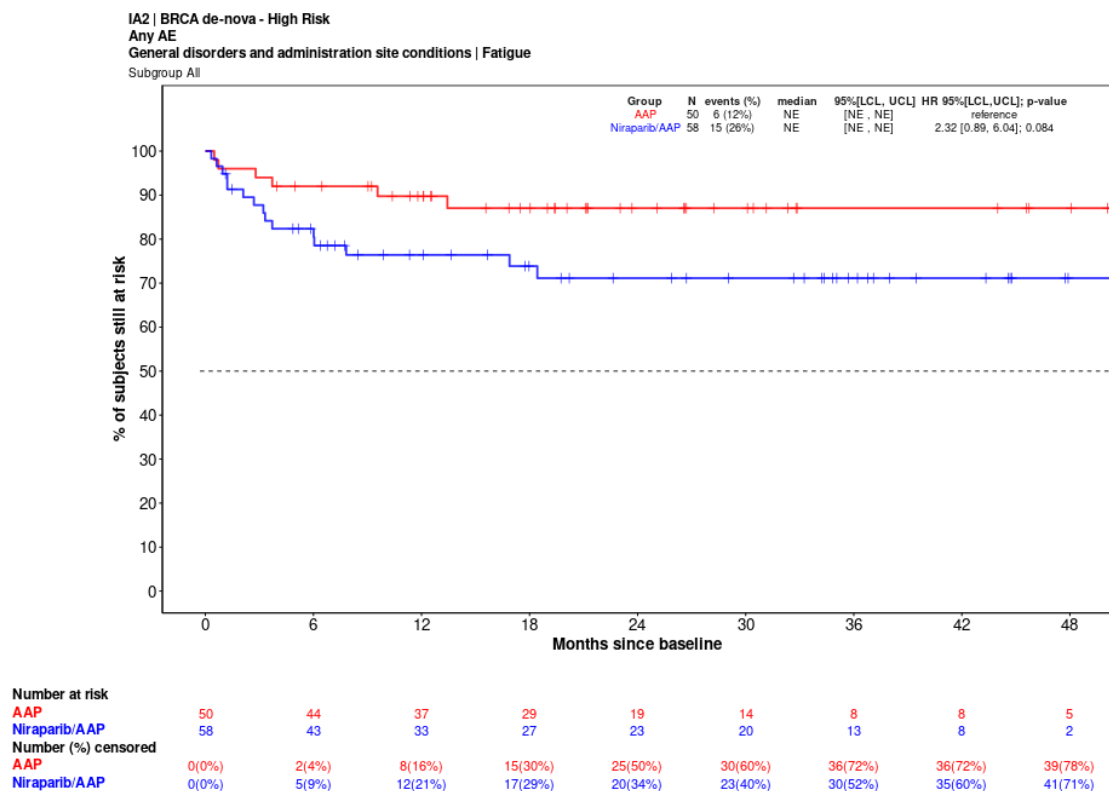
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* |
PT: Erbrechen in der Studie AMPLITUDE



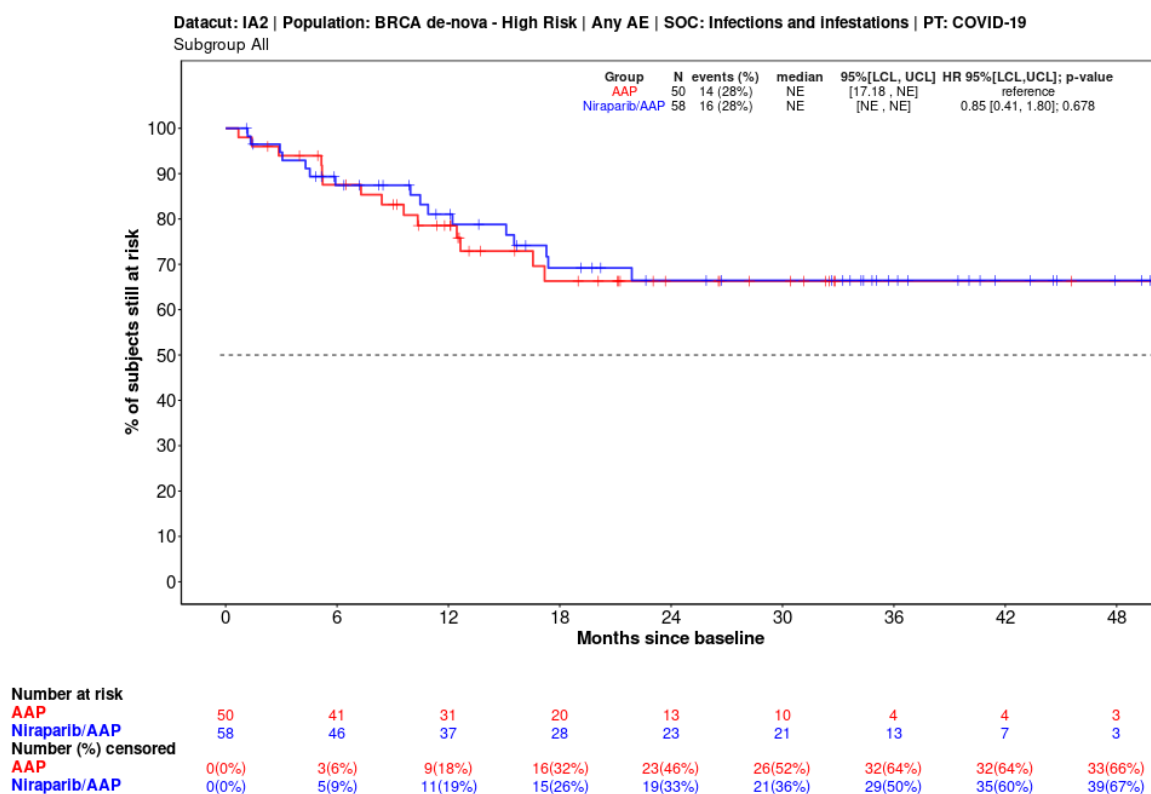
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gastrointestinale Störungen* in der Studie AMPLITUDE



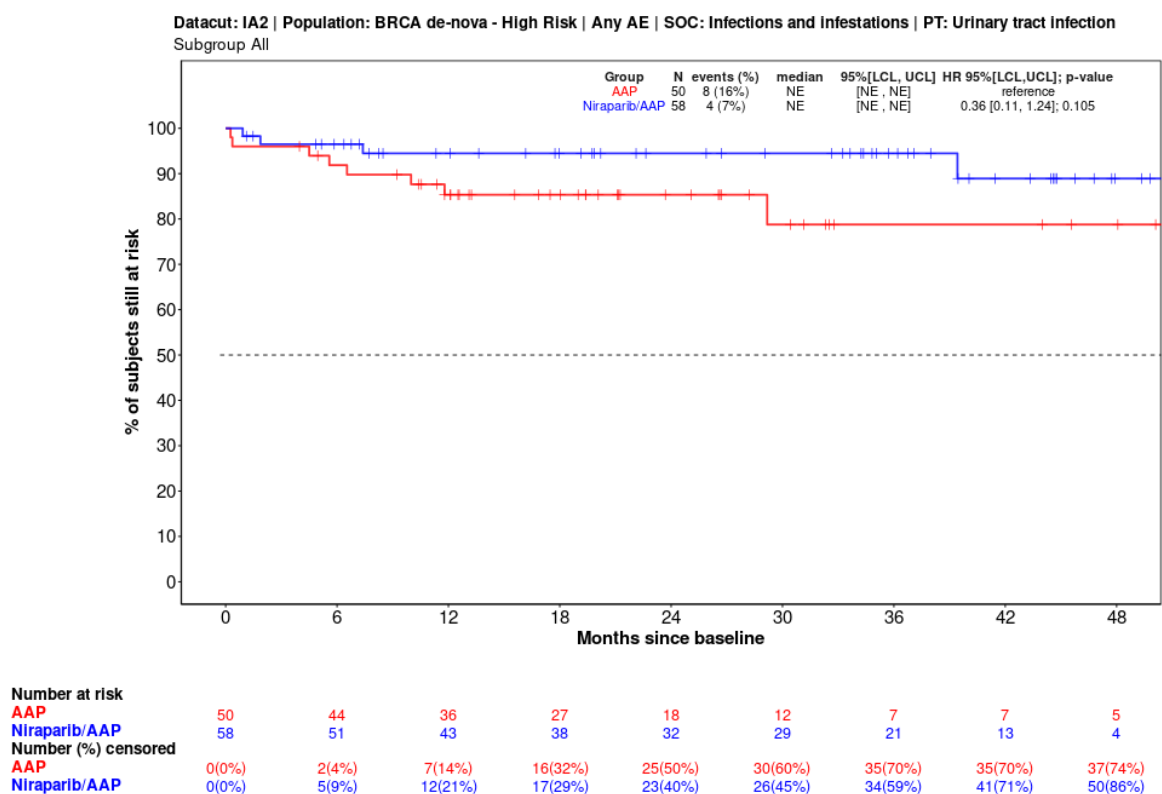
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | *PT: Asthenie* in der Studie AMPLITUDE



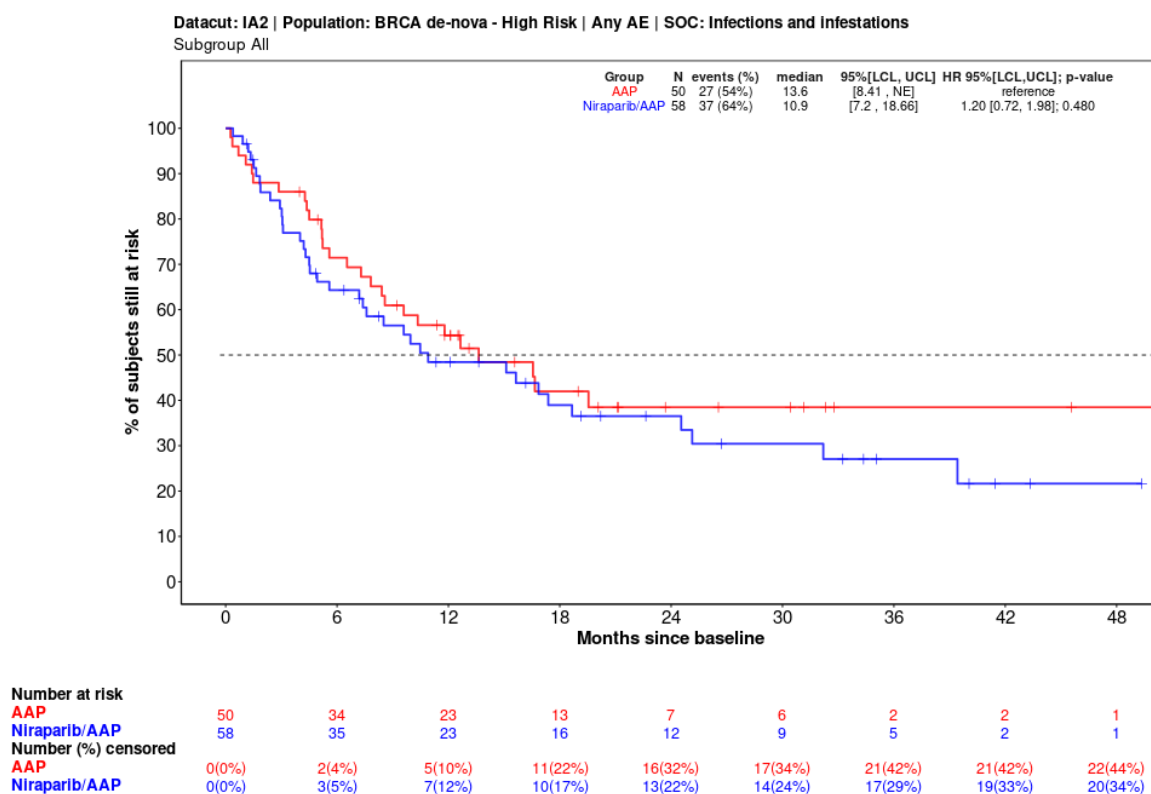
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | PT: Fatigue in der Studie AMPLITUDE



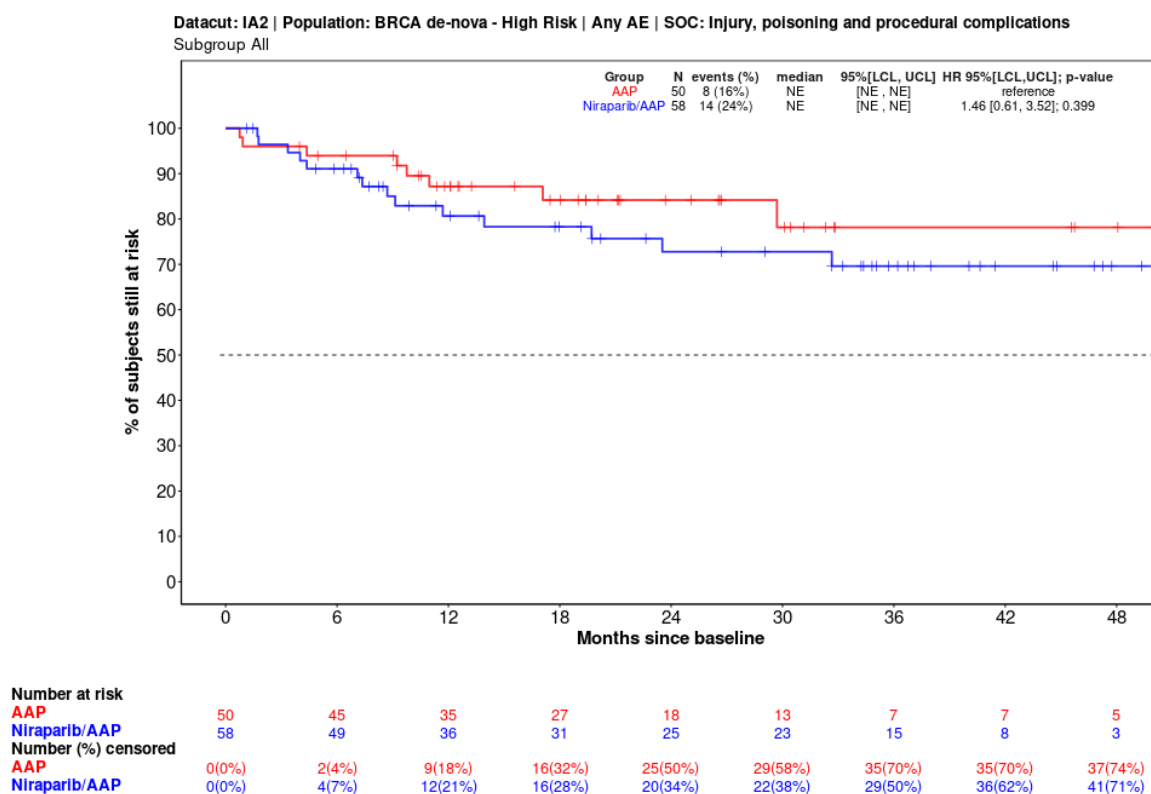
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | PT: COVID-19 in der Studie AMPLITUDE



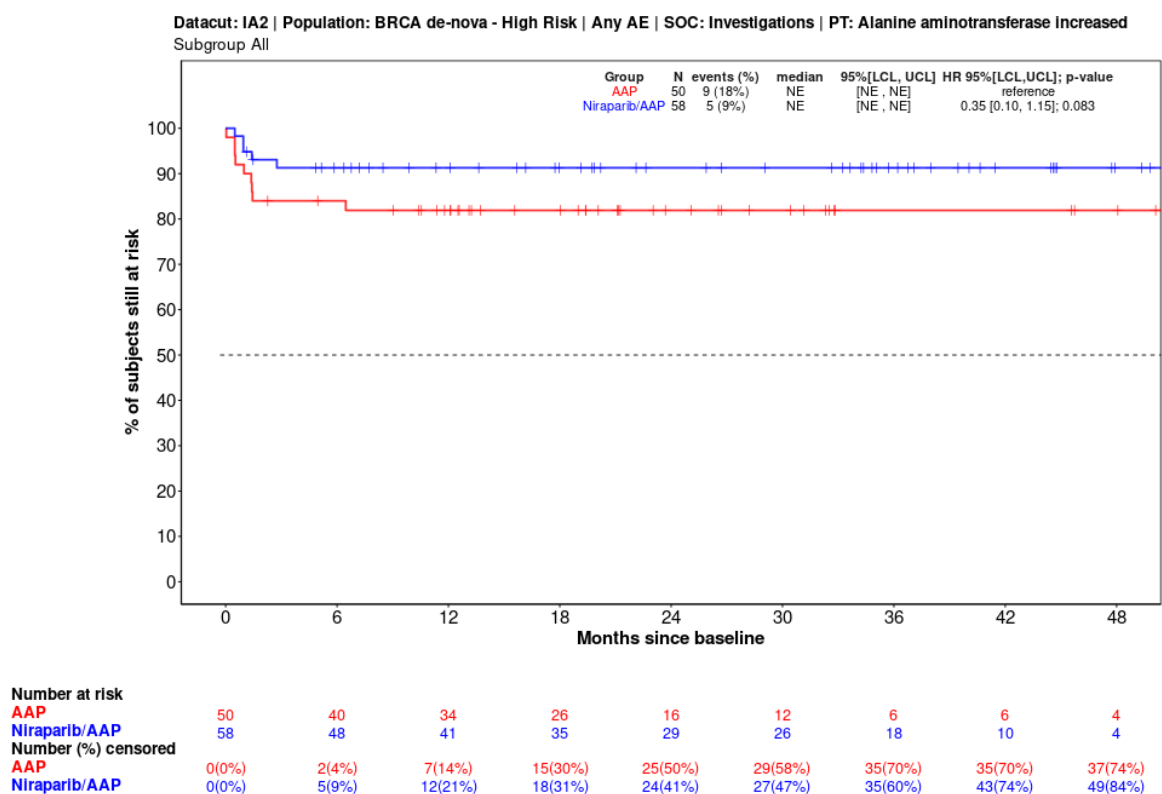
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | PT: Harnwegsinfektion in der Studie AMPLITUDE



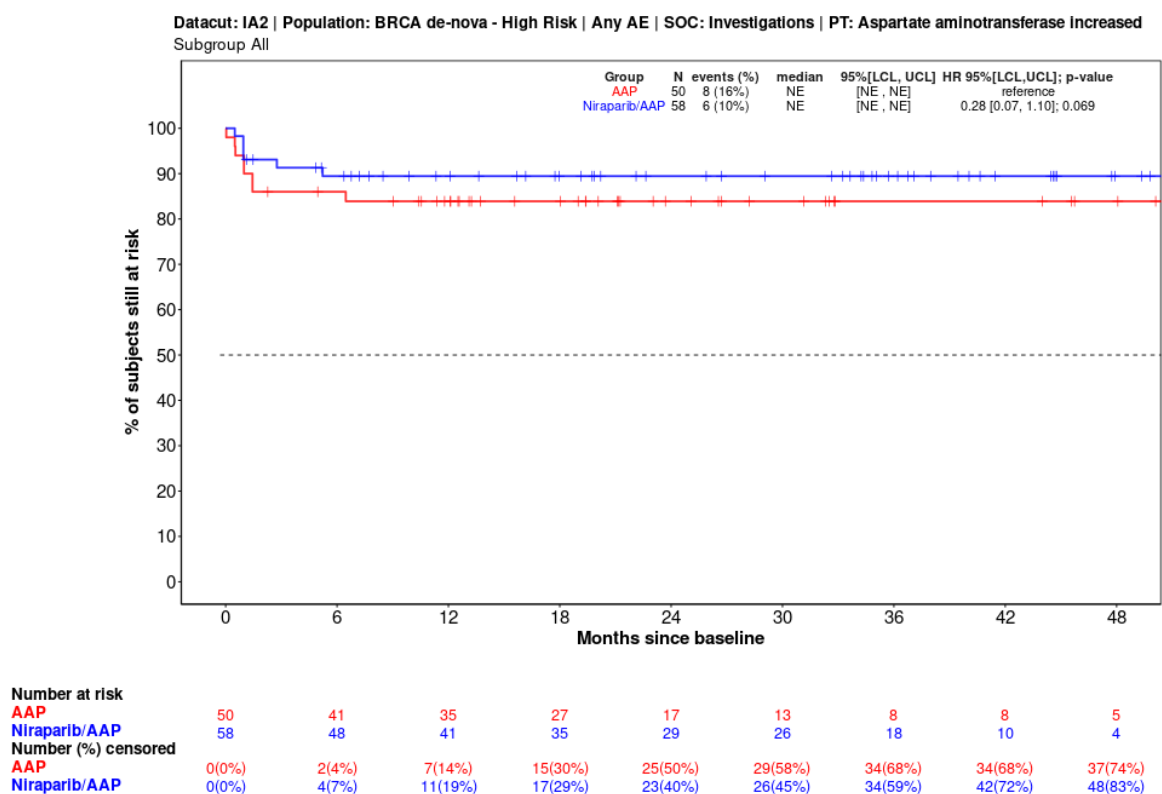
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



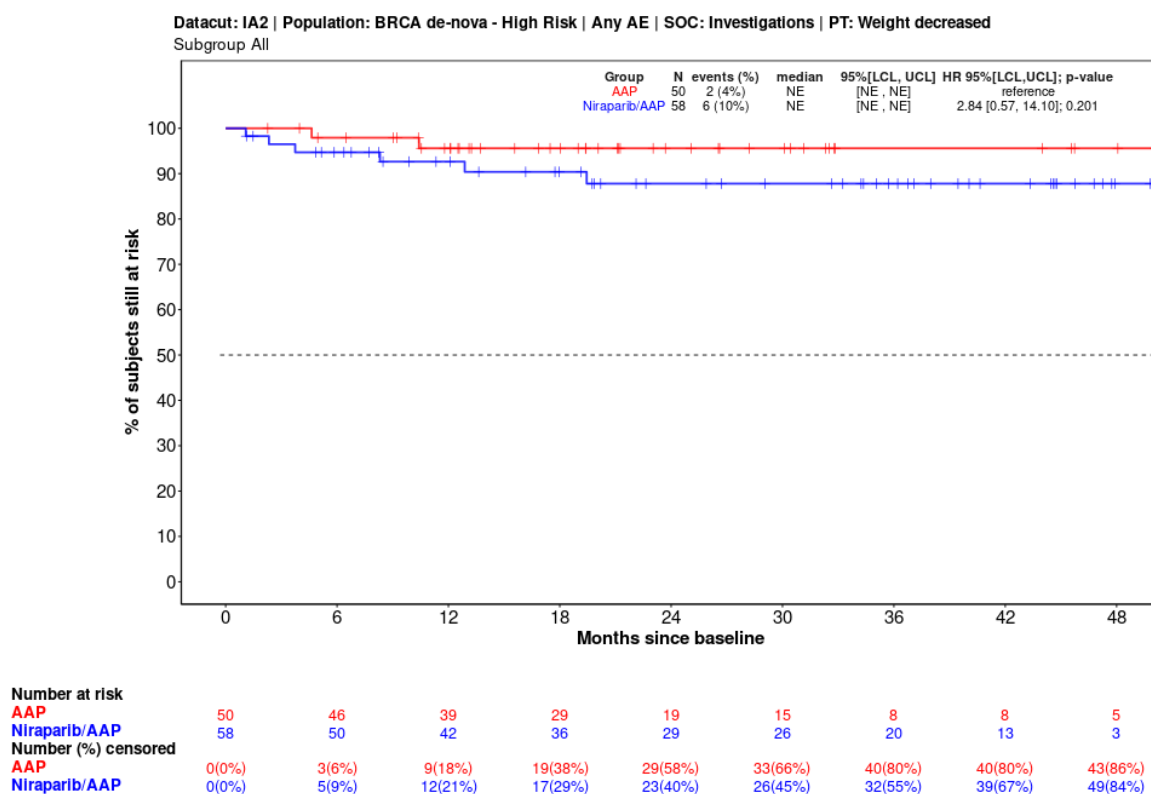
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Studie AMPLITUDE



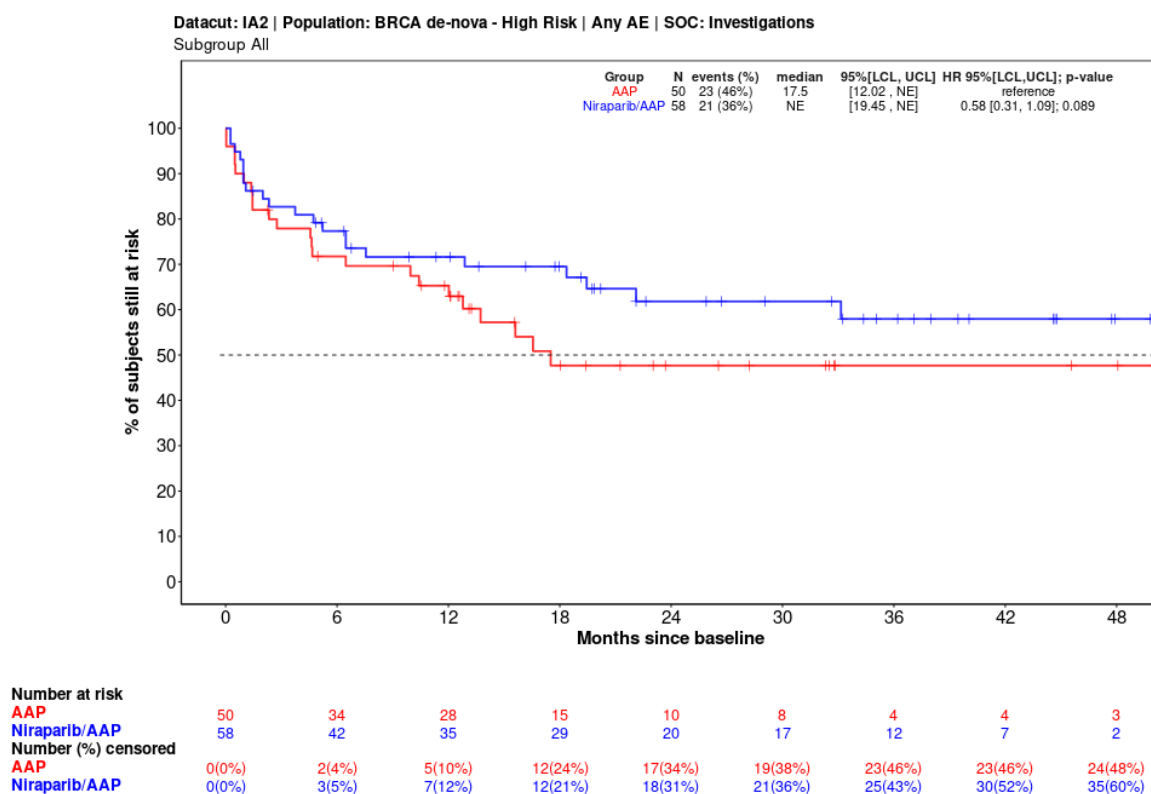
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Untersuchungen* | *PT: Alaninaminotransferase erhöht* in der Studie AMPLITUDE



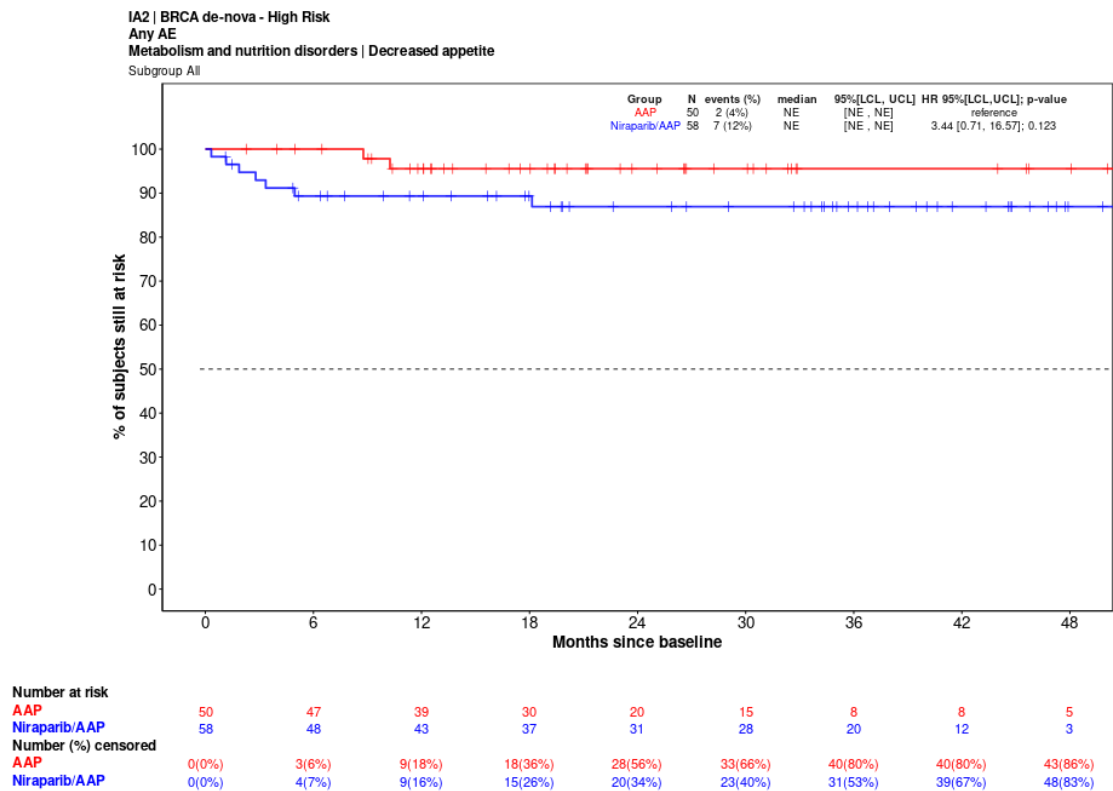
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Untersuchungen* | *PT: Aspartataminotransferase erhöht* in der Studie AMPLITUDE



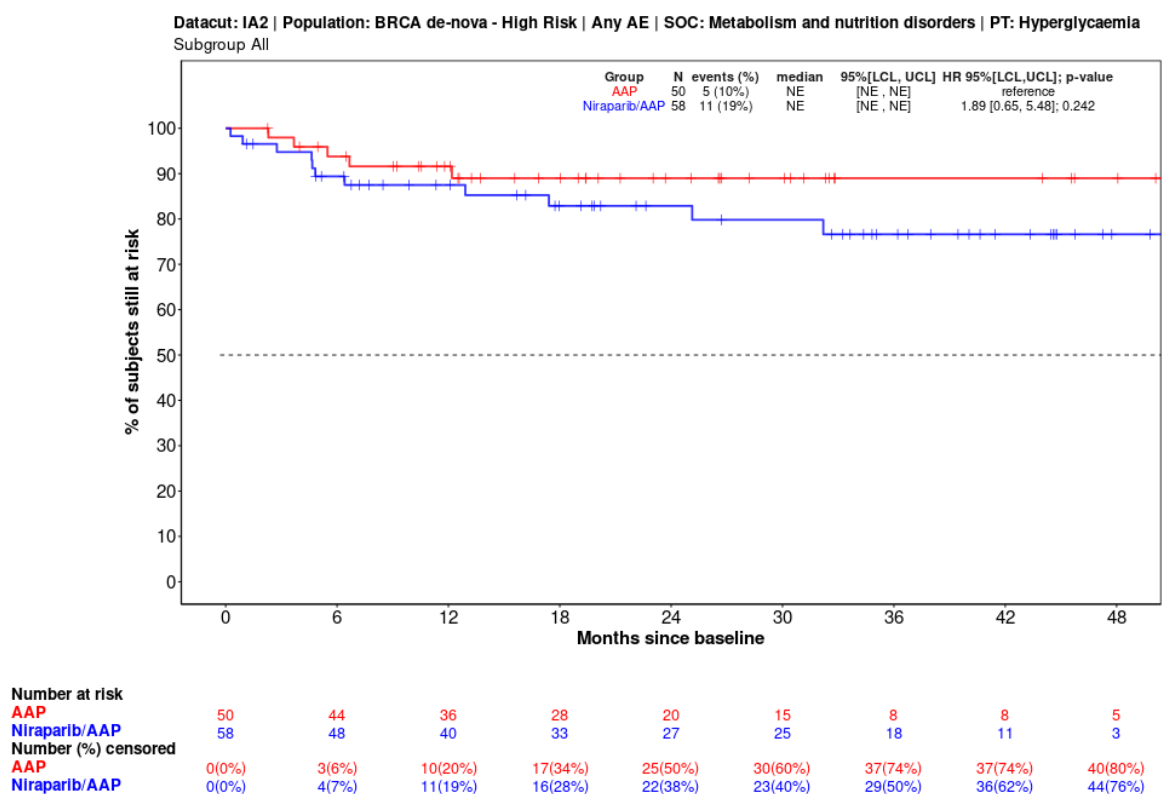
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Untersuchungen* | *PT: Gewichtsabnahme* in der Studie AMPLITUDE



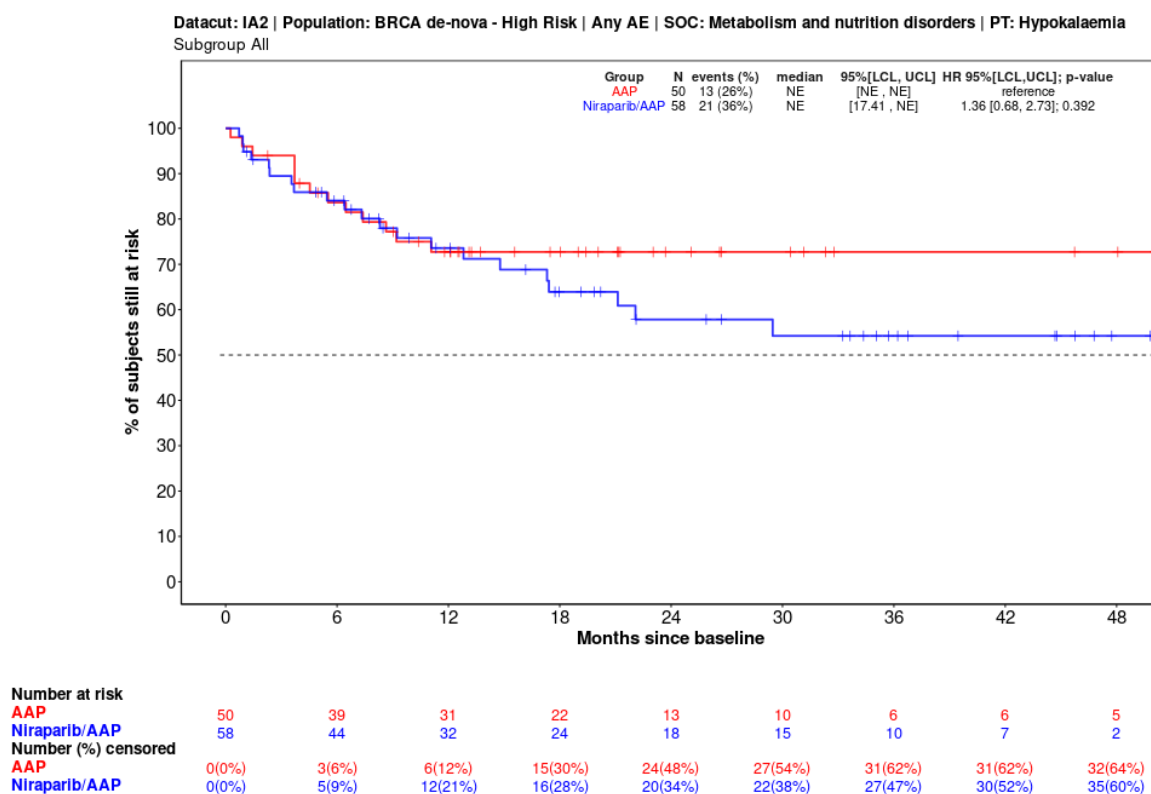
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Untersuchungen* in der Studie AMPLITUDE



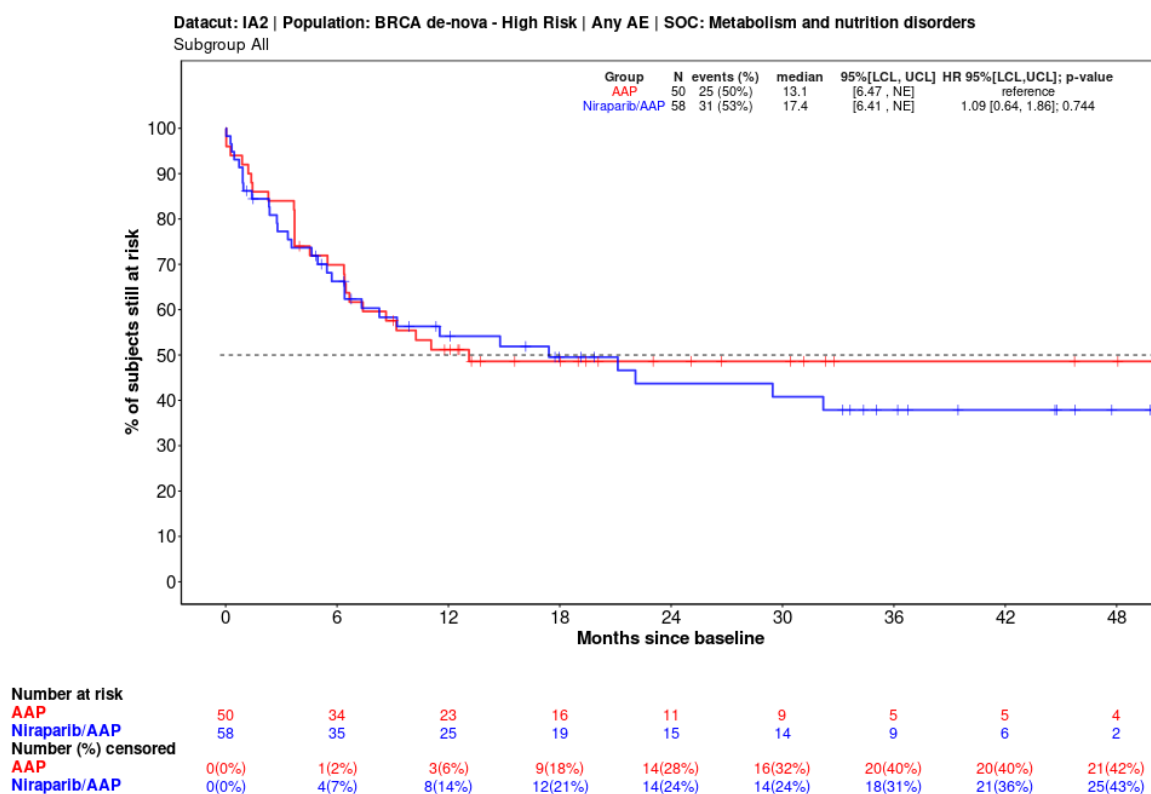
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | *PT: Appetit vermindert* in der Studie AMPLITUDE



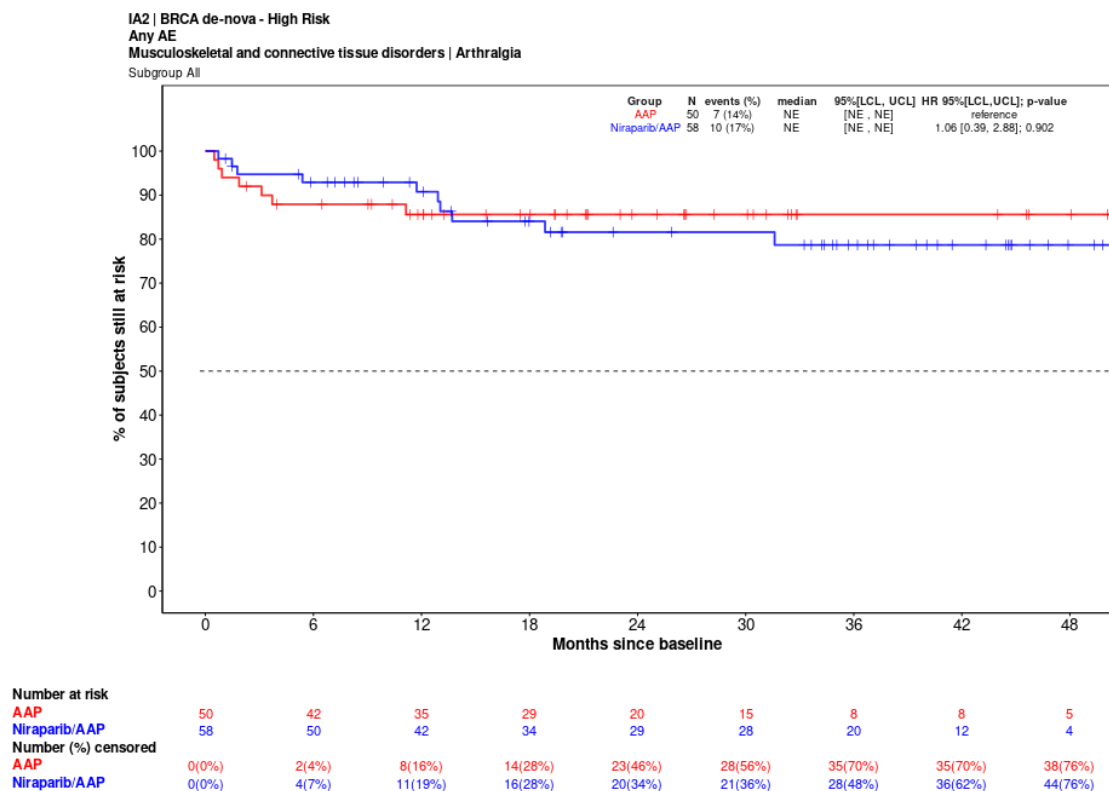
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | PT: Hyperglykämie in der Studie AMPLITUDE



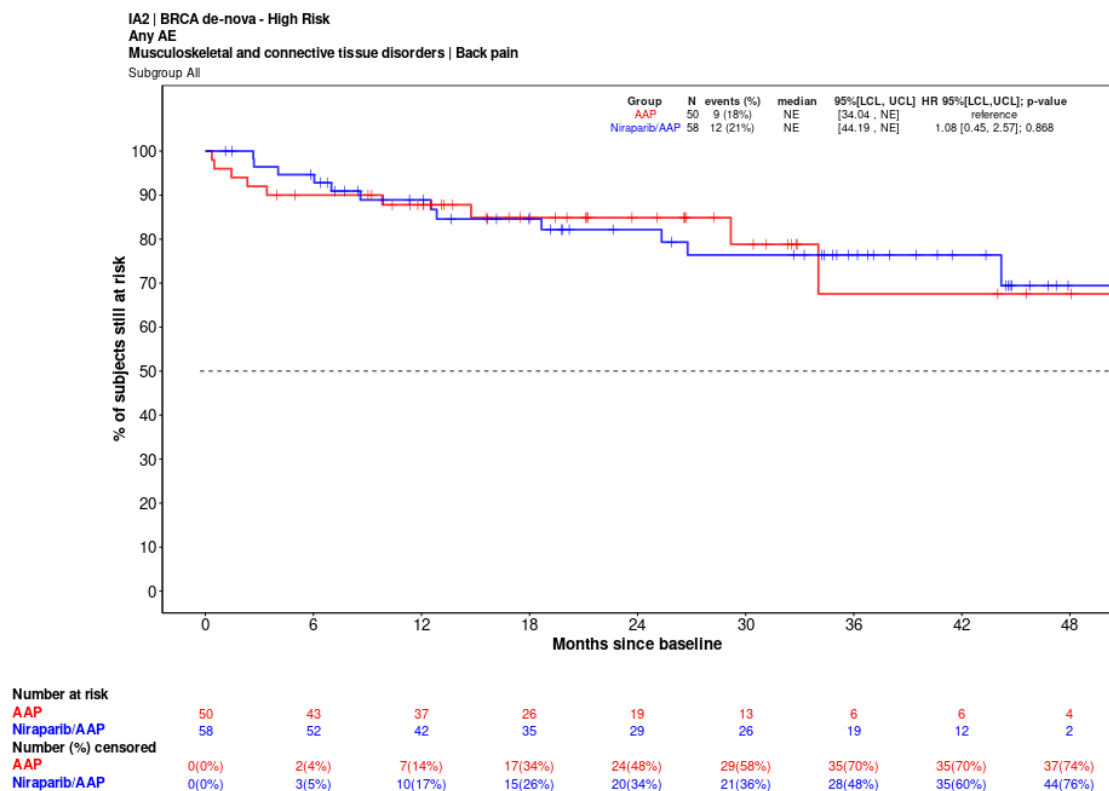
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | PT: Hypokaliämie in der Studie AMPLITUDE



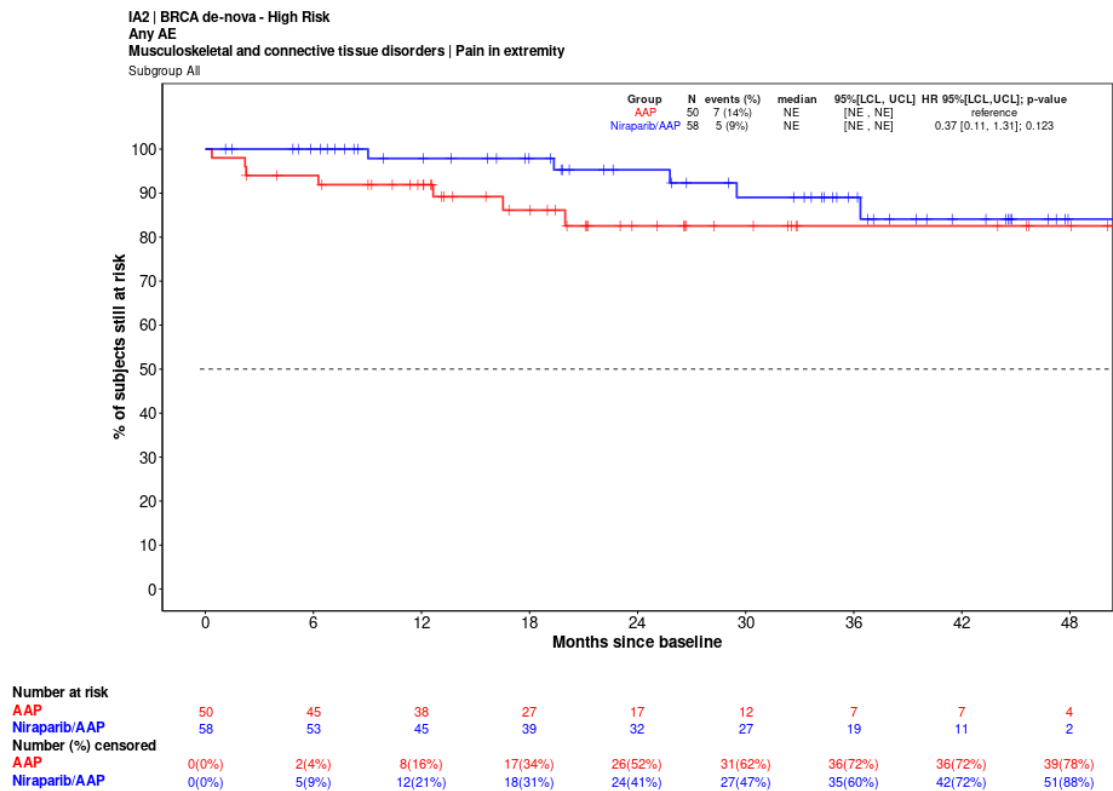
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* in der Studie AMPLITUDE



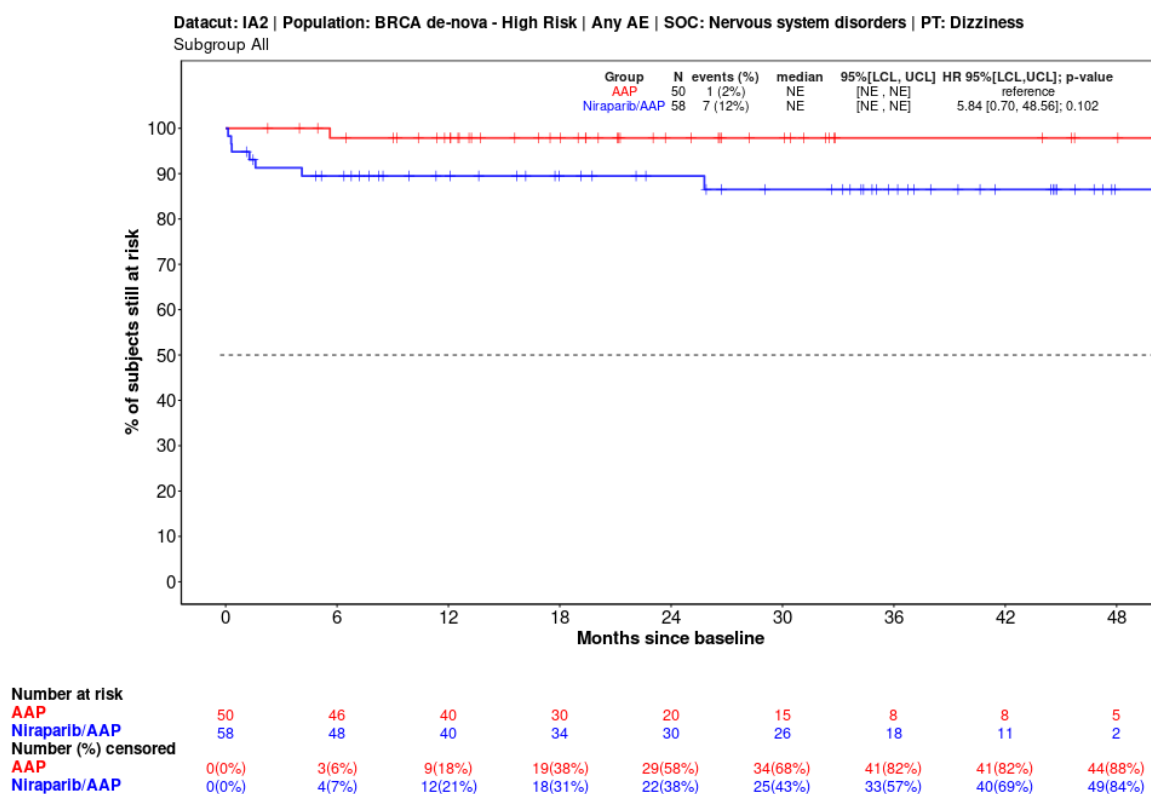
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | PT: *Arthralgie* in der Studie AMPLITUDE



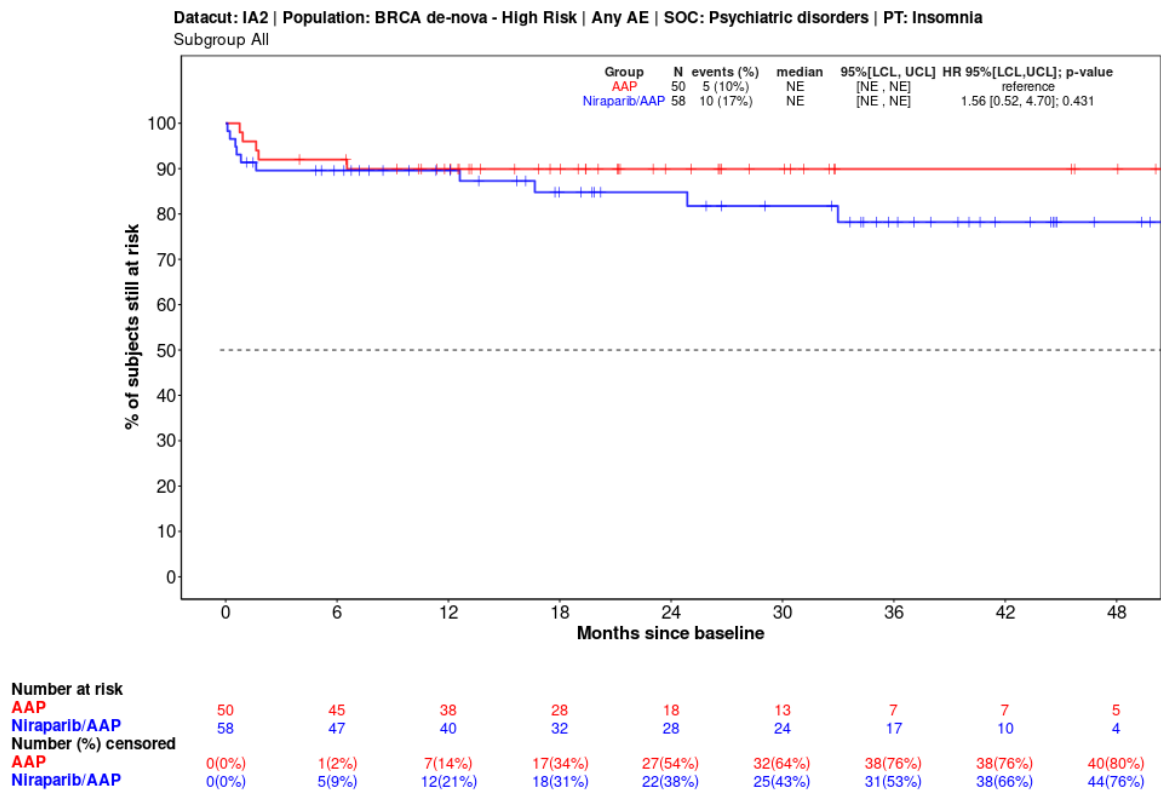
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | PT: Rückenschmerzen in der Studie AMPLITUDE



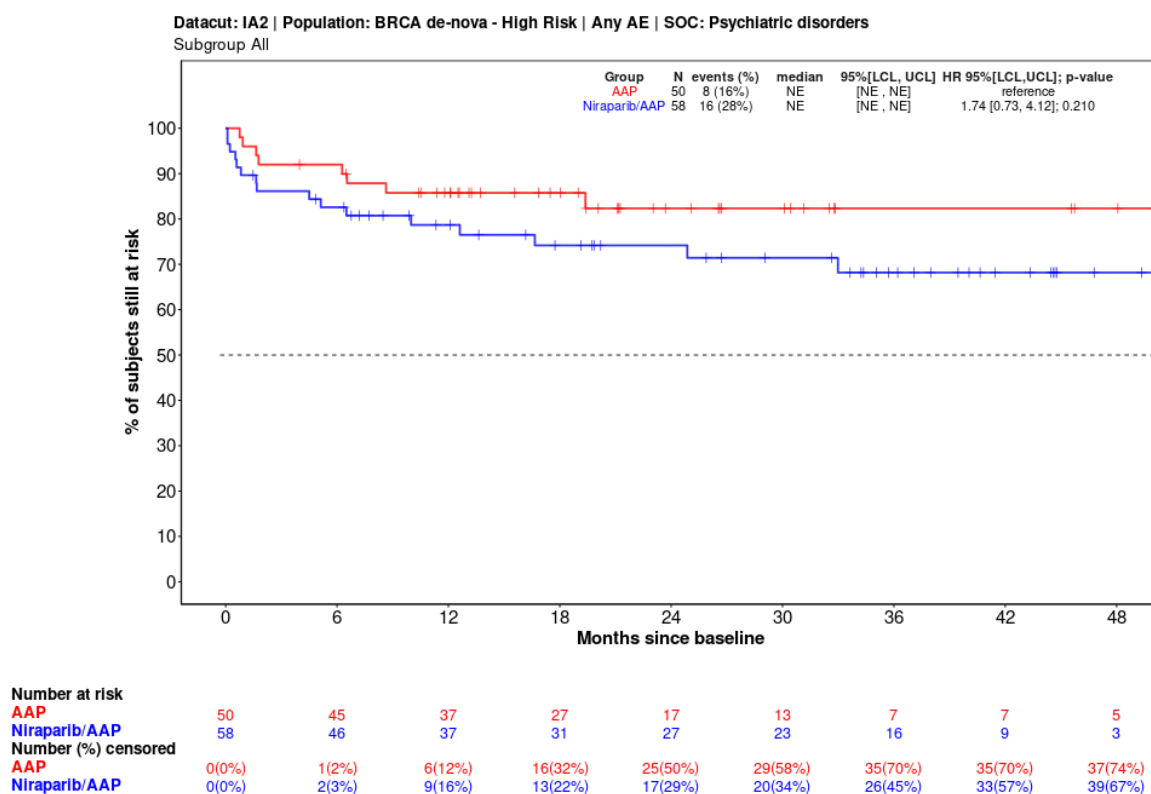
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | PT: *Schmerz in einer Extremität* in der Studie AMPLITUDE



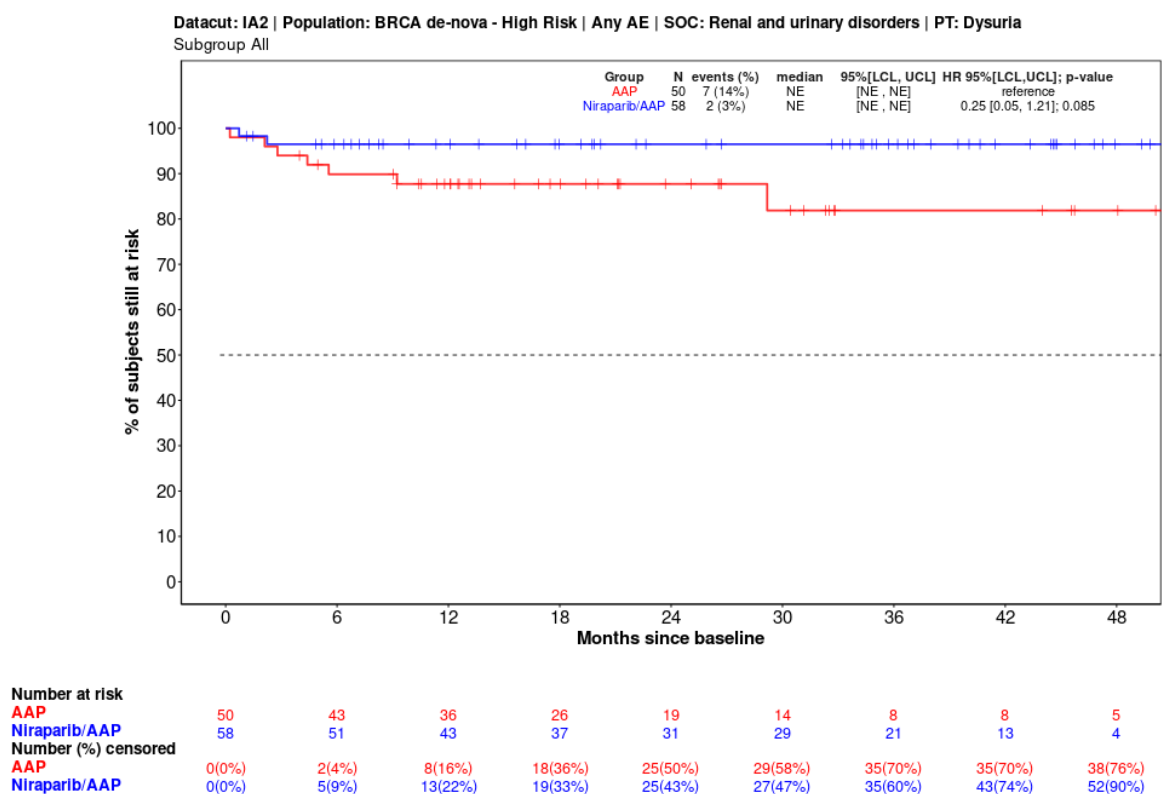
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen des Nervensystems* | PT: Schwindel in der Studie AMPLITUDE



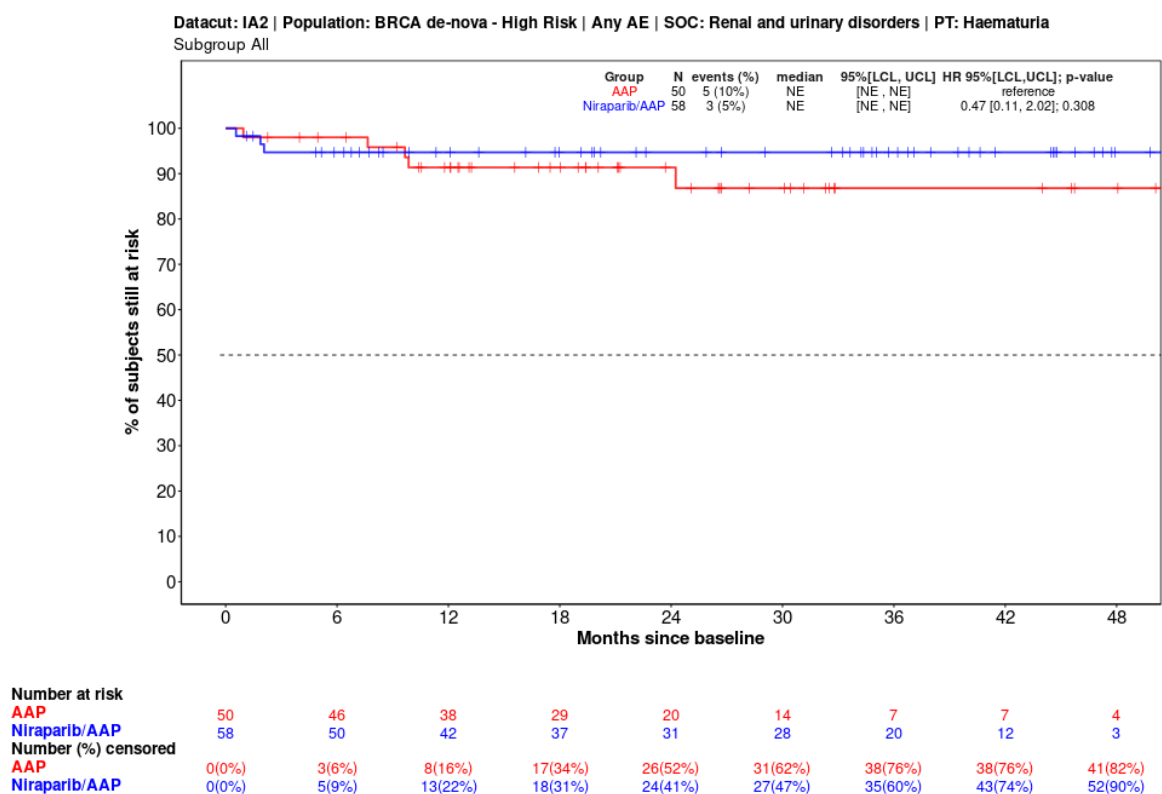
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Psychiatrische Erkrankungen*
PT: Schlaflosigkeit in der Studie AMPLITUDE



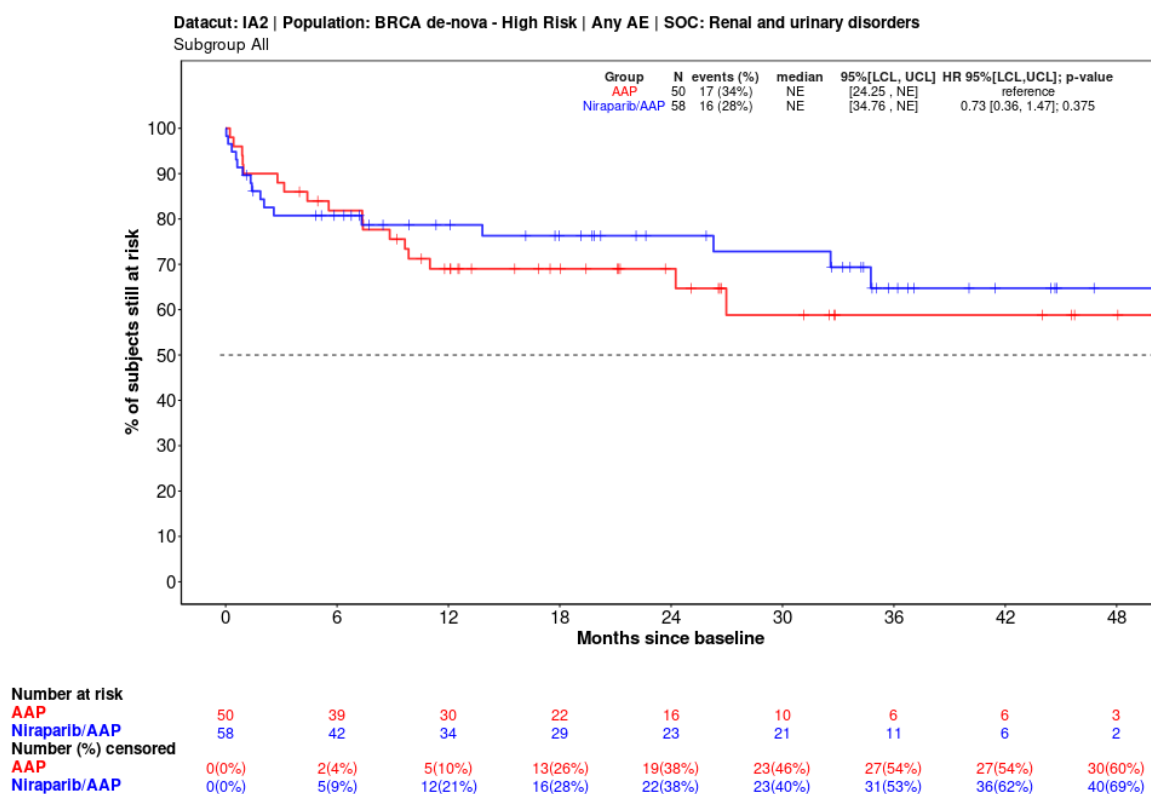
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Psychiatrische Erkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



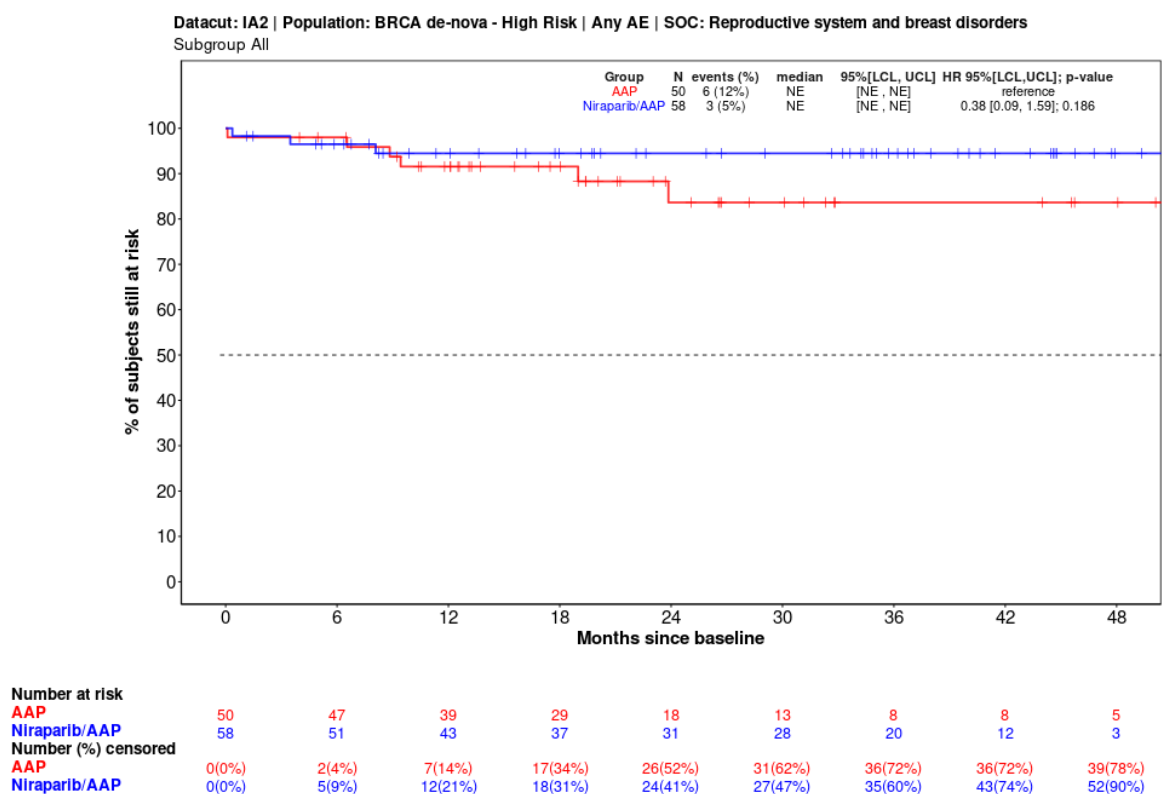
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | PT: Dysurie in der Studie AMPLITUDE



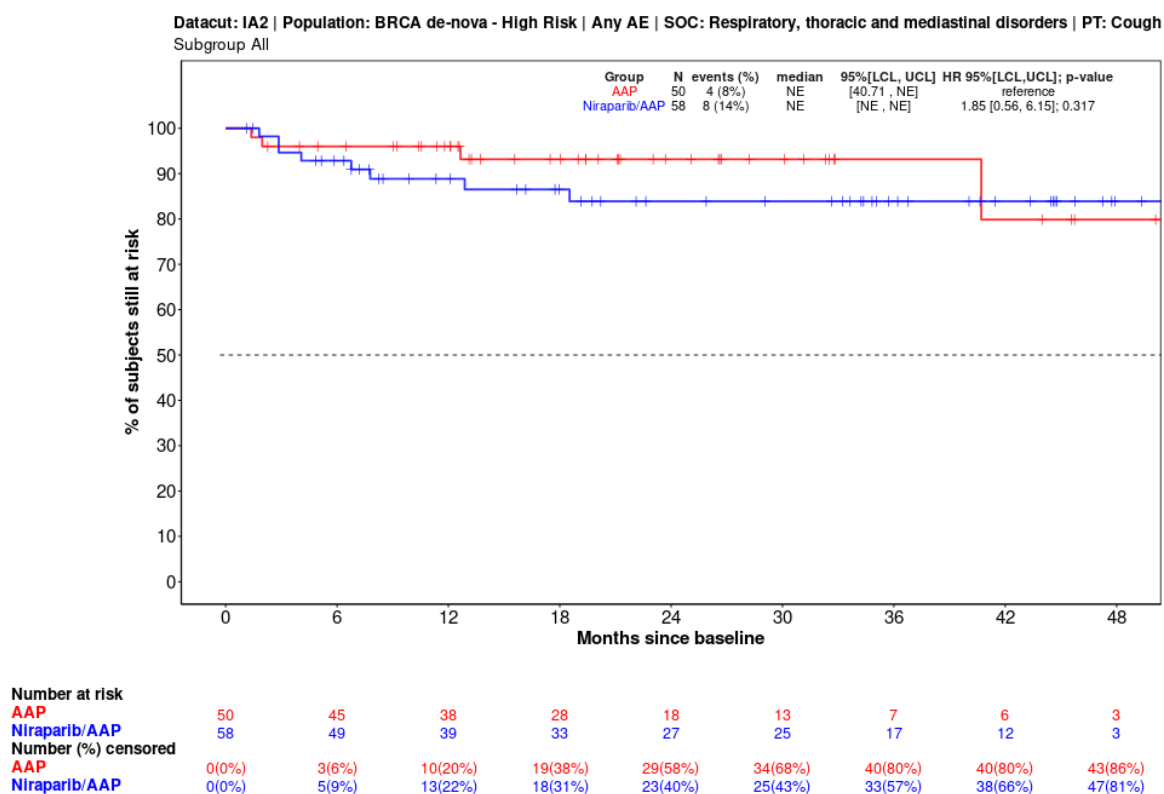
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | *PT: Hämaturie* in der Studie AMPLITUDE



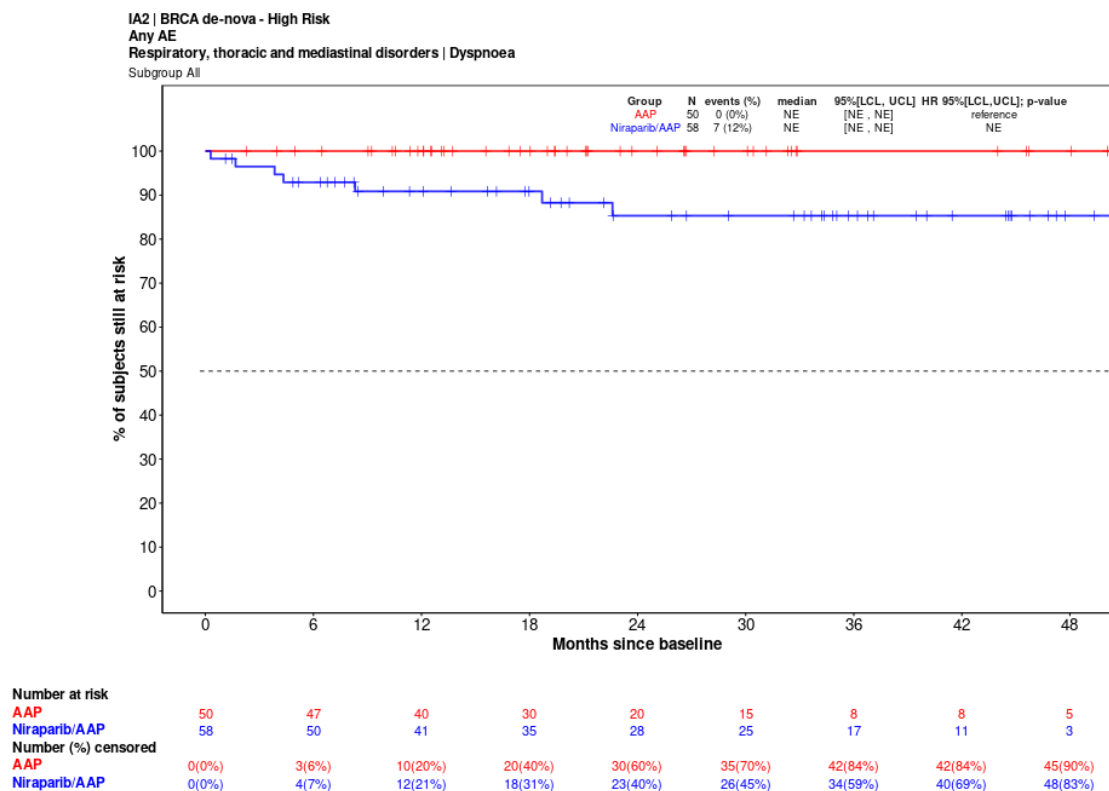
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* in der Studie AMPLITUDE



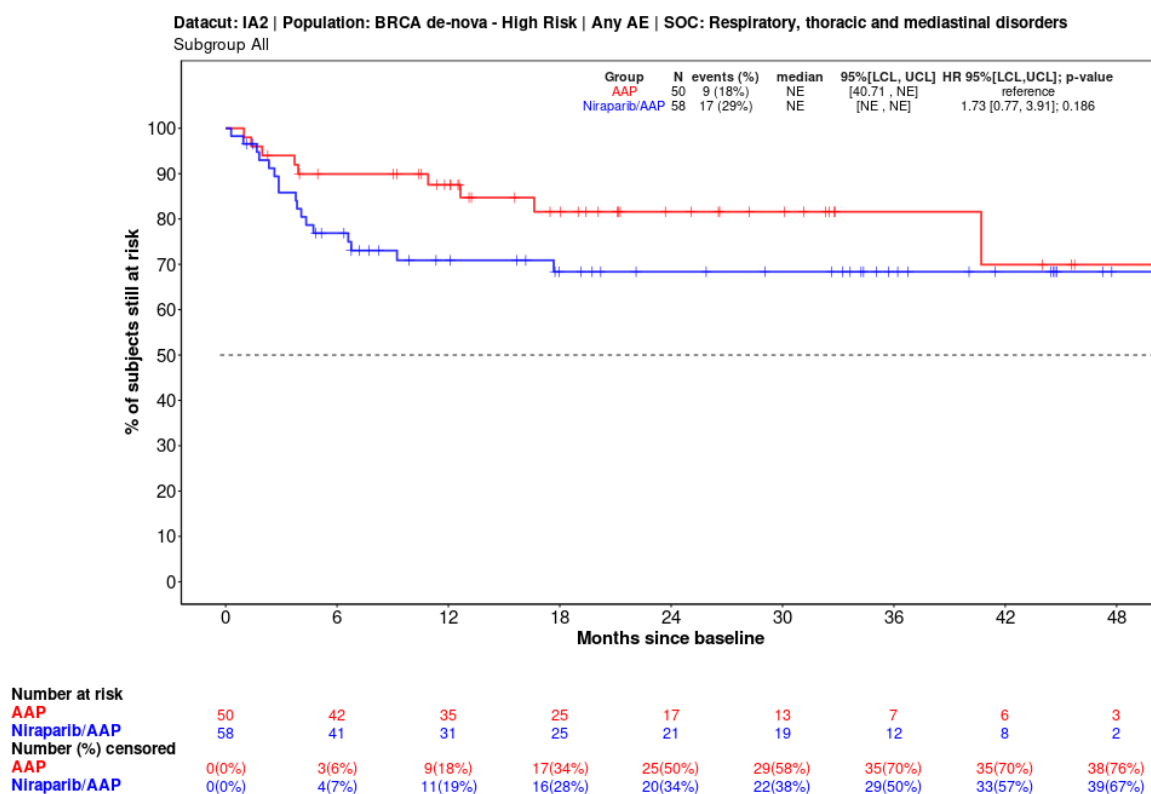
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* in der Studie AMPLITUDE



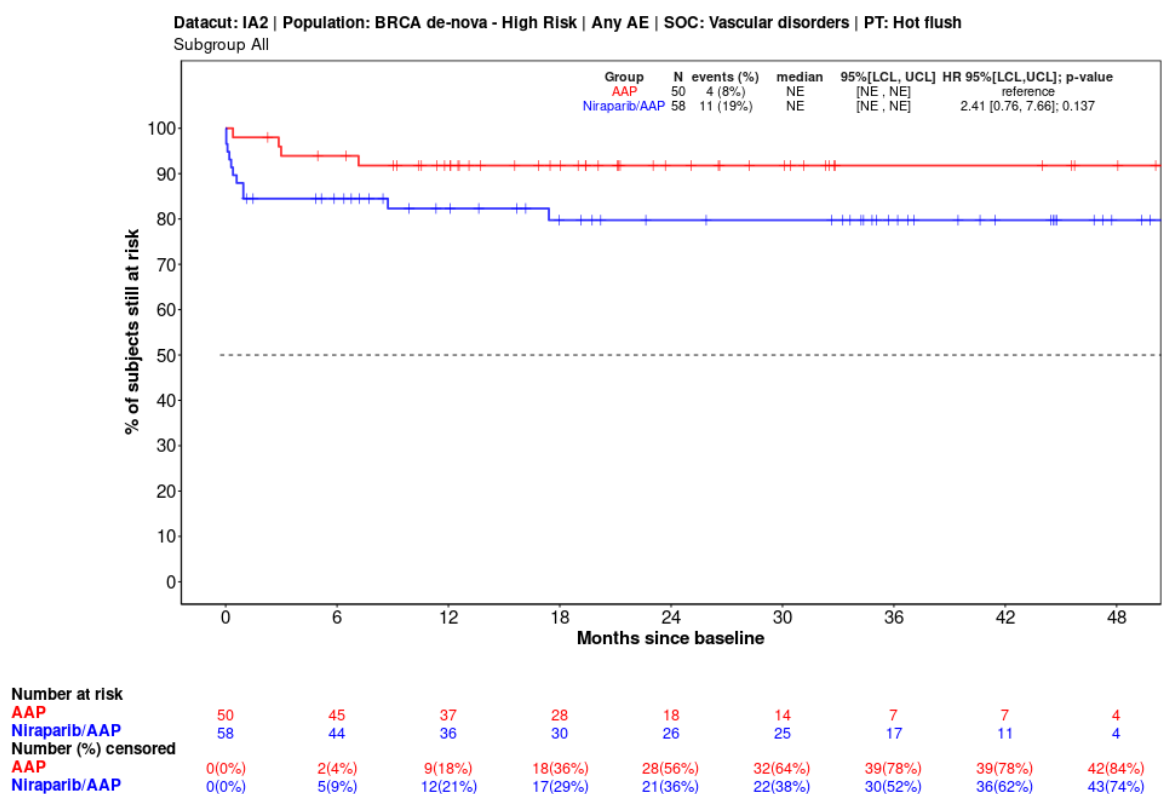
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | PT: Husten in der Studie AMPLITUDE



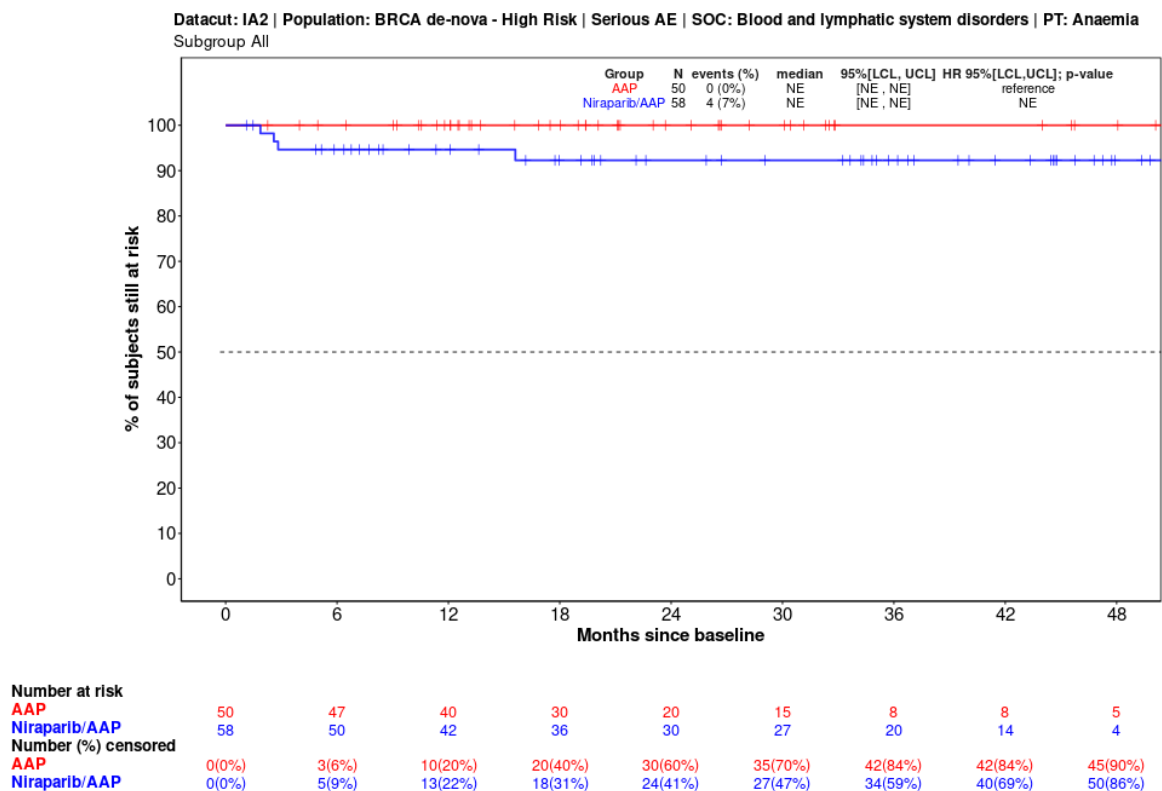
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | PT: *Dyspnoe* in der Studie AMPLITUDE



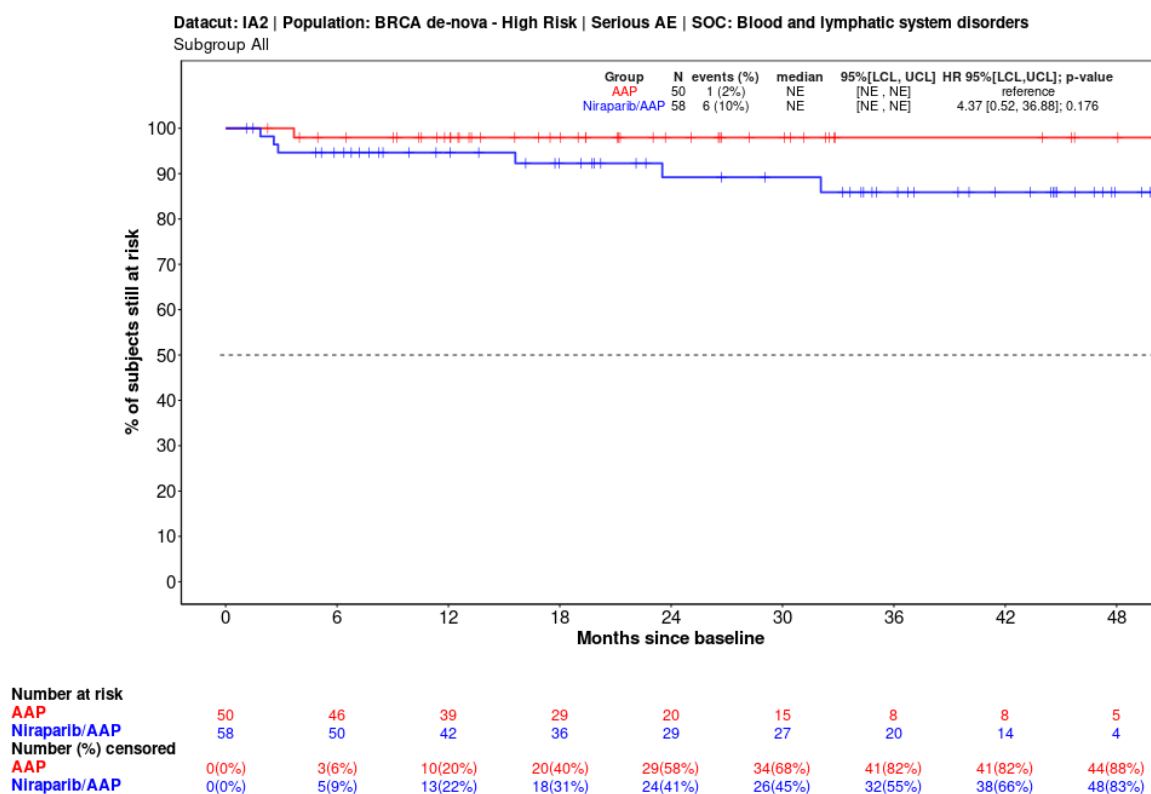
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* in der Studie AMPLITUDE



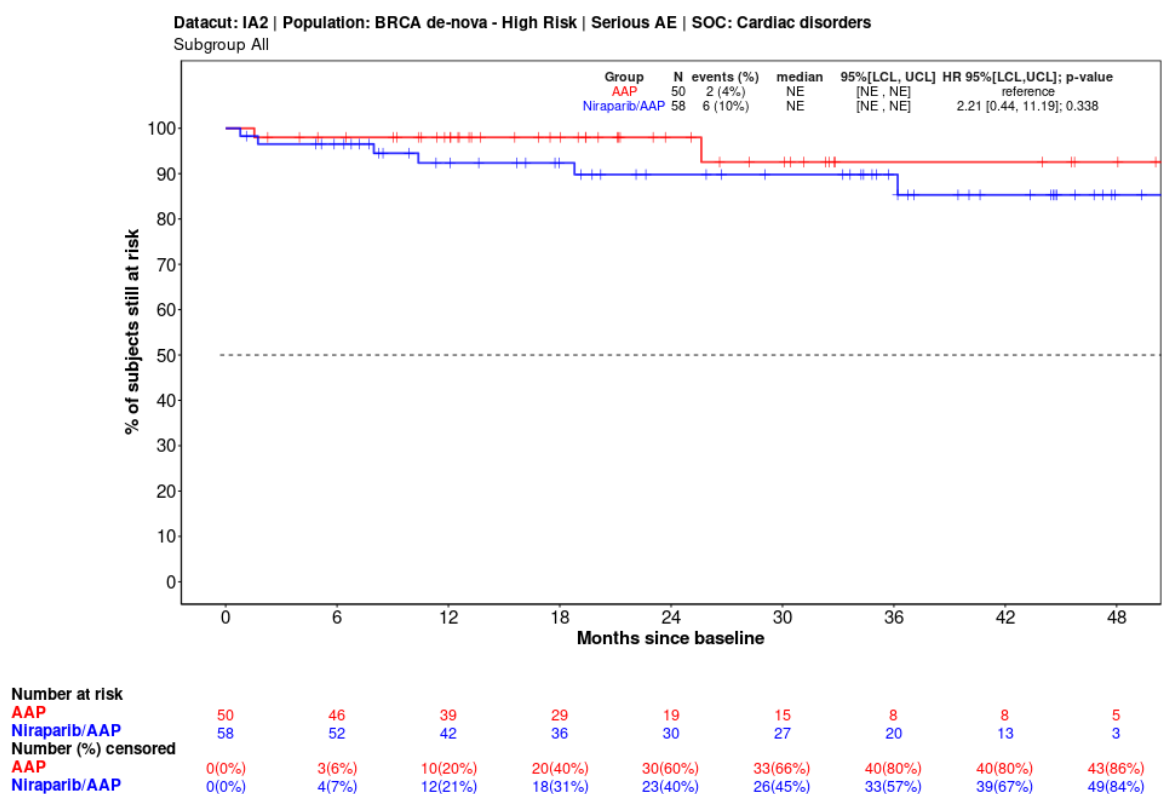
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC: Gefäßerkrankungen | PT: Hitzewallungen* in der Studie AMPLITUDE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

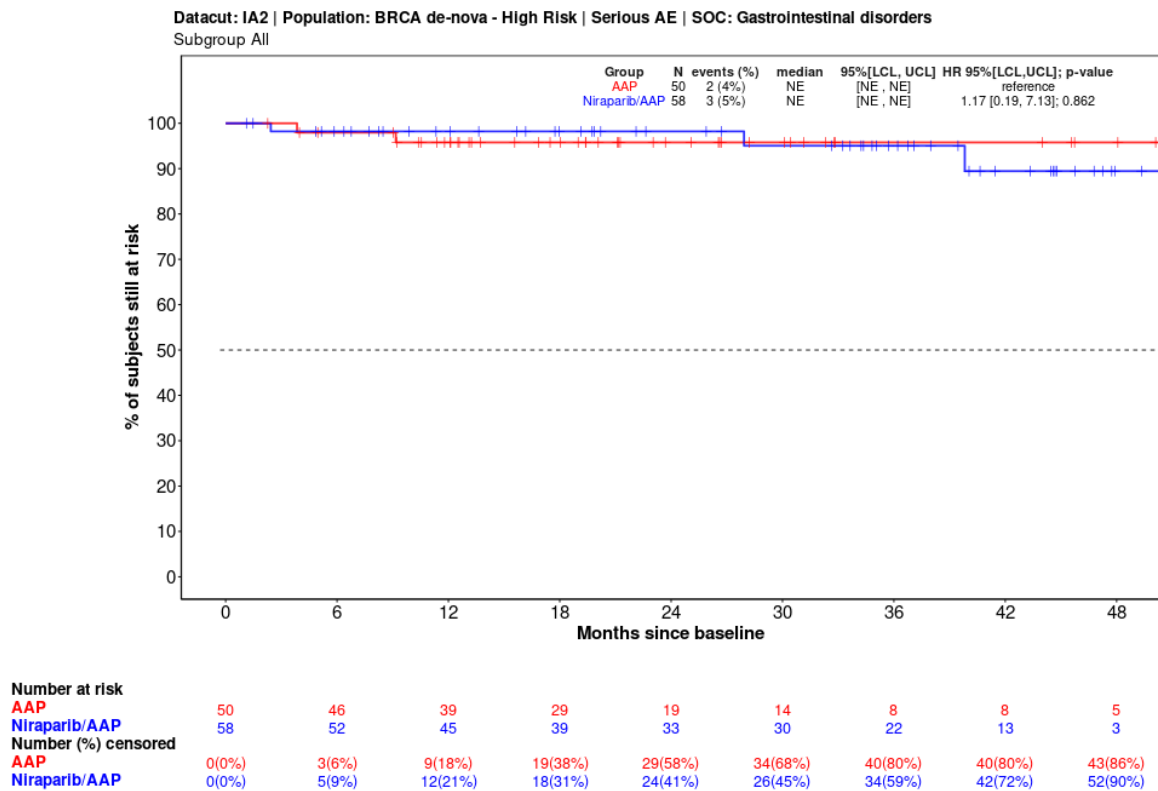
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen* |
PT: Anämie in der Studie AMPLITUDE



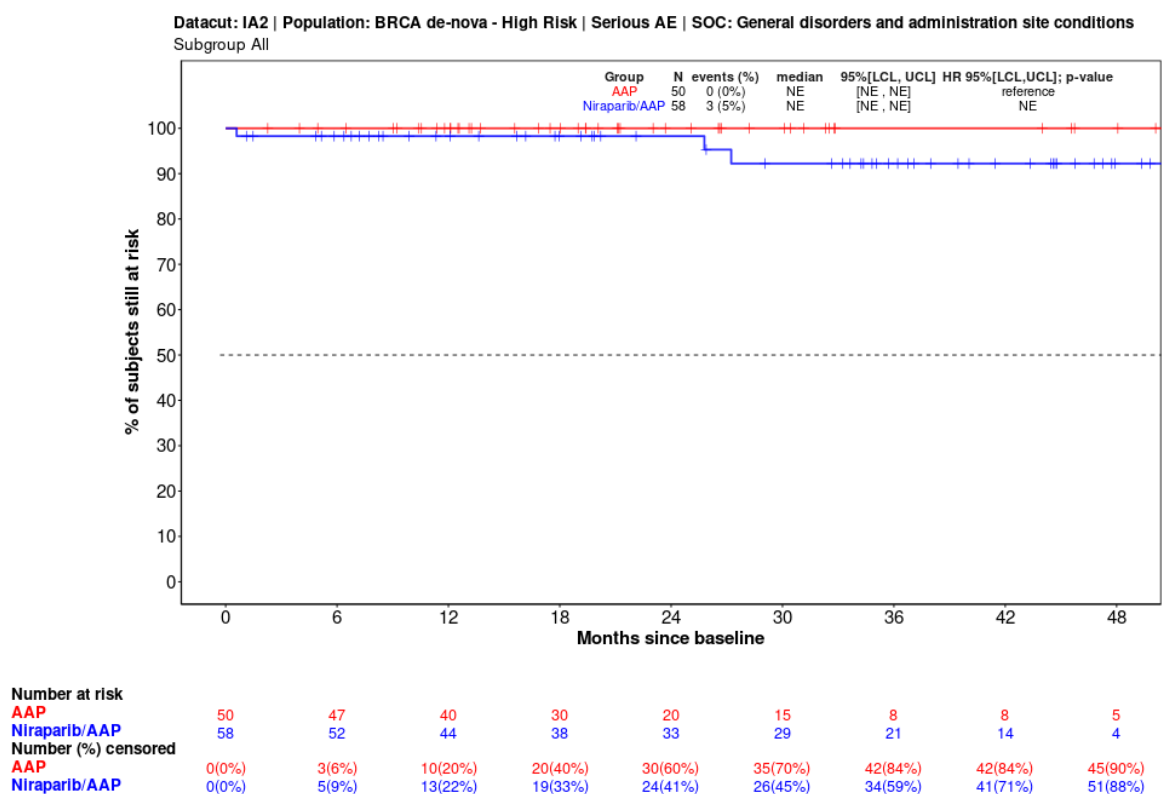
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE* - *SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



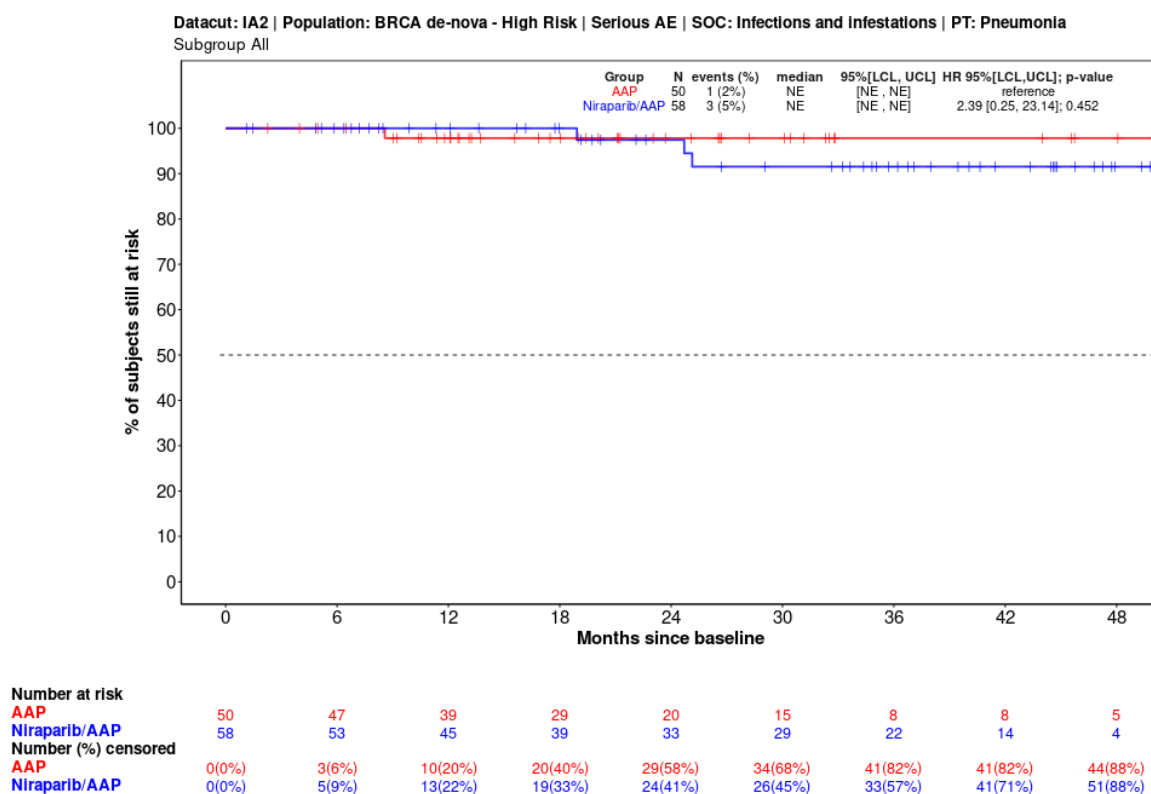
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE* - *SOC: Herzerkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



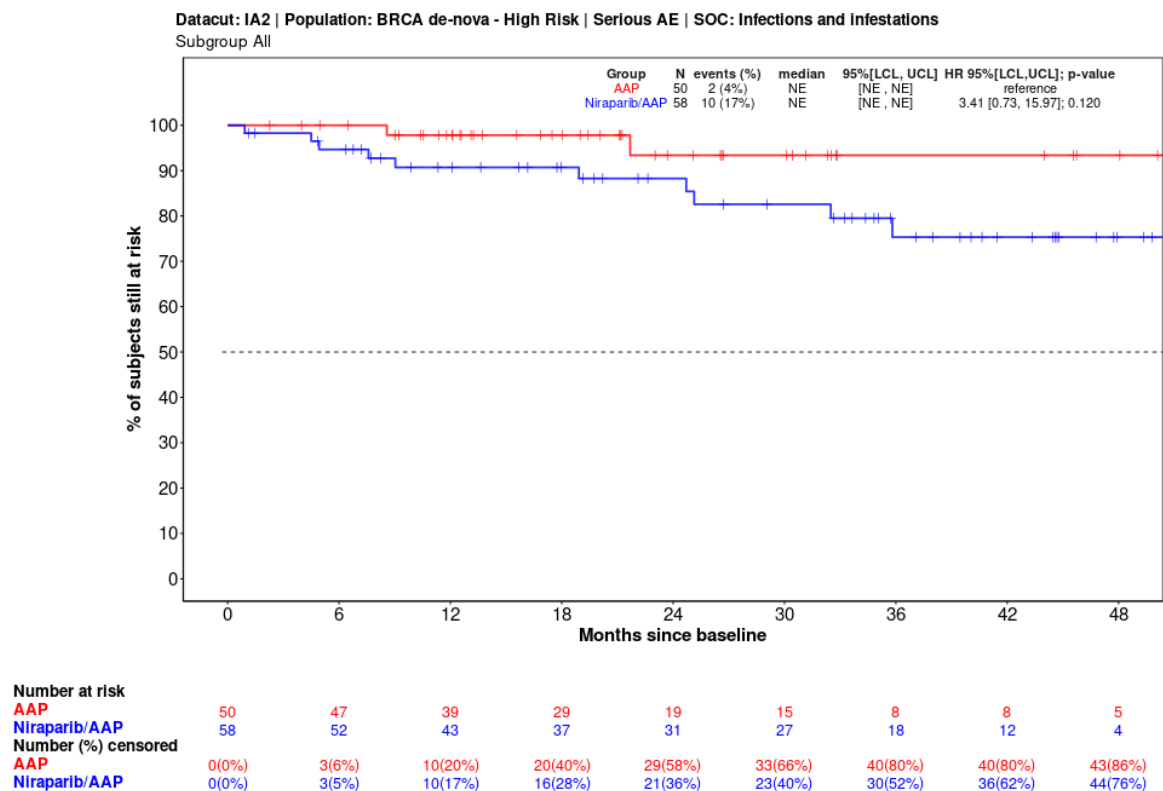
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE* - *SOC: Gastrointestinale Störungen* in der Studie AMPLITUDE



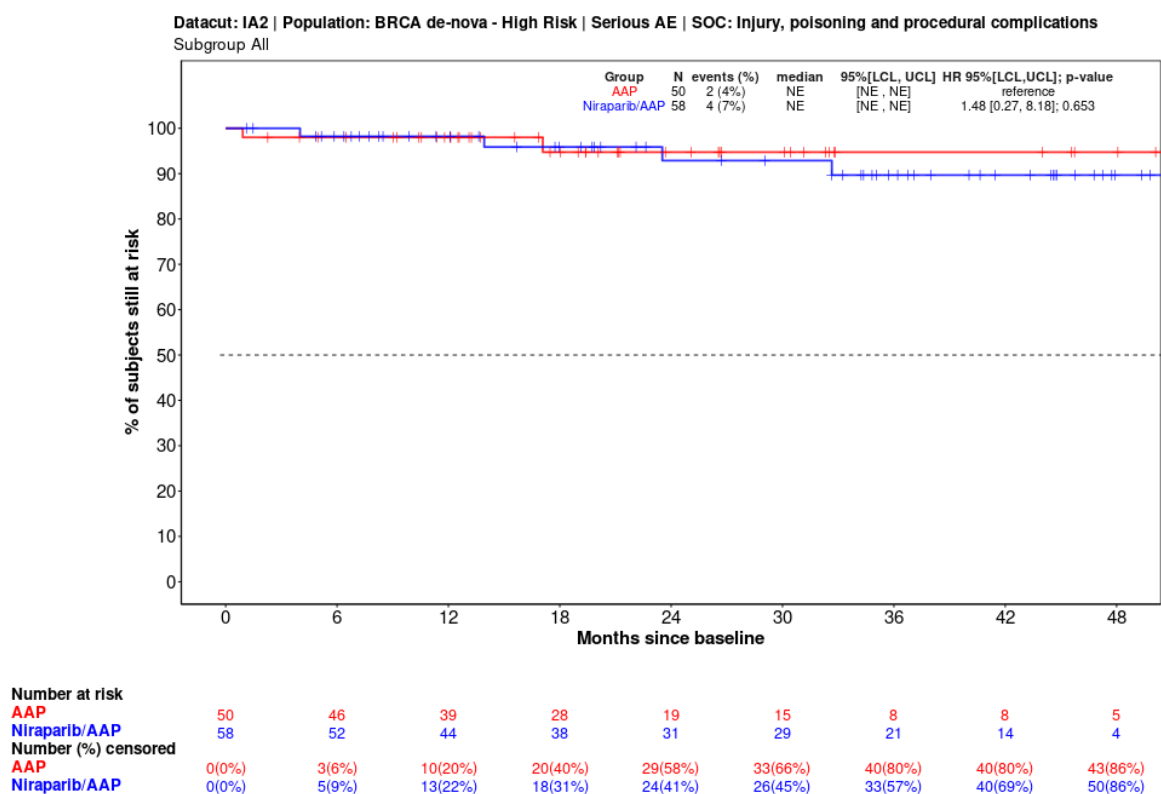
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Studie AMPLITUDE



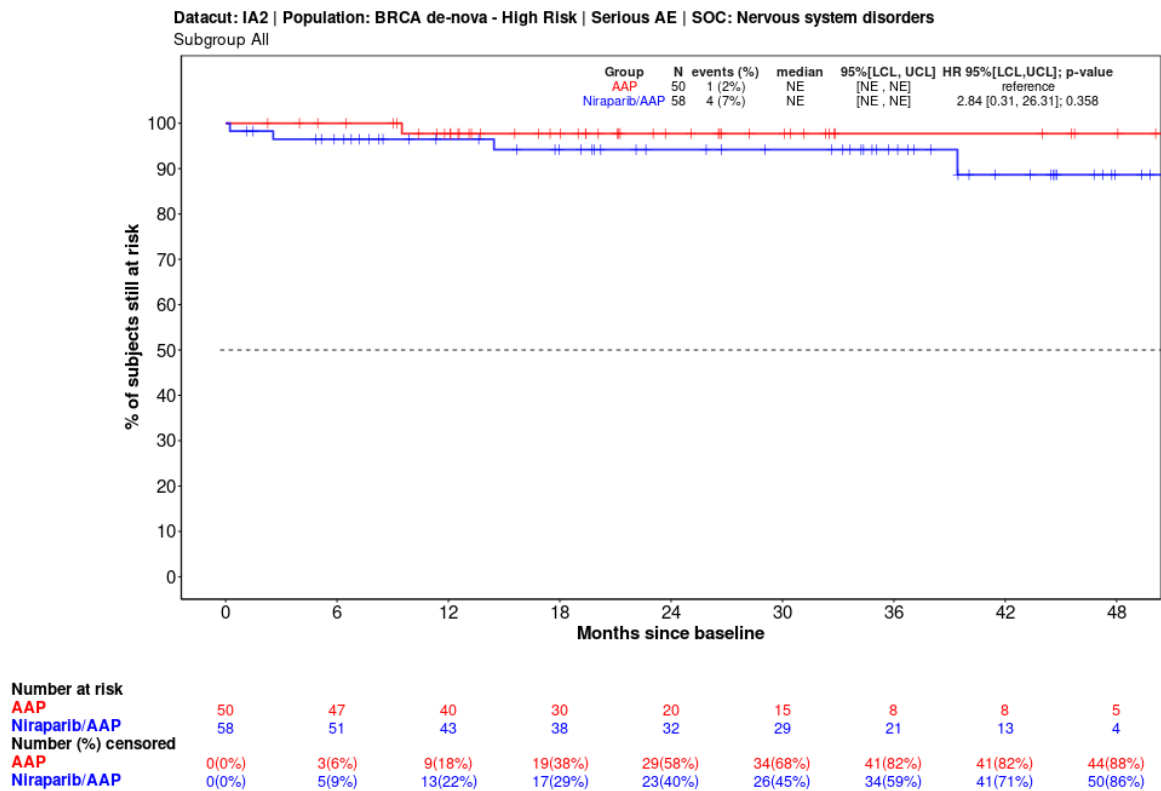
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | *PT: Pneumonie* in der Studie AMPLITUDE



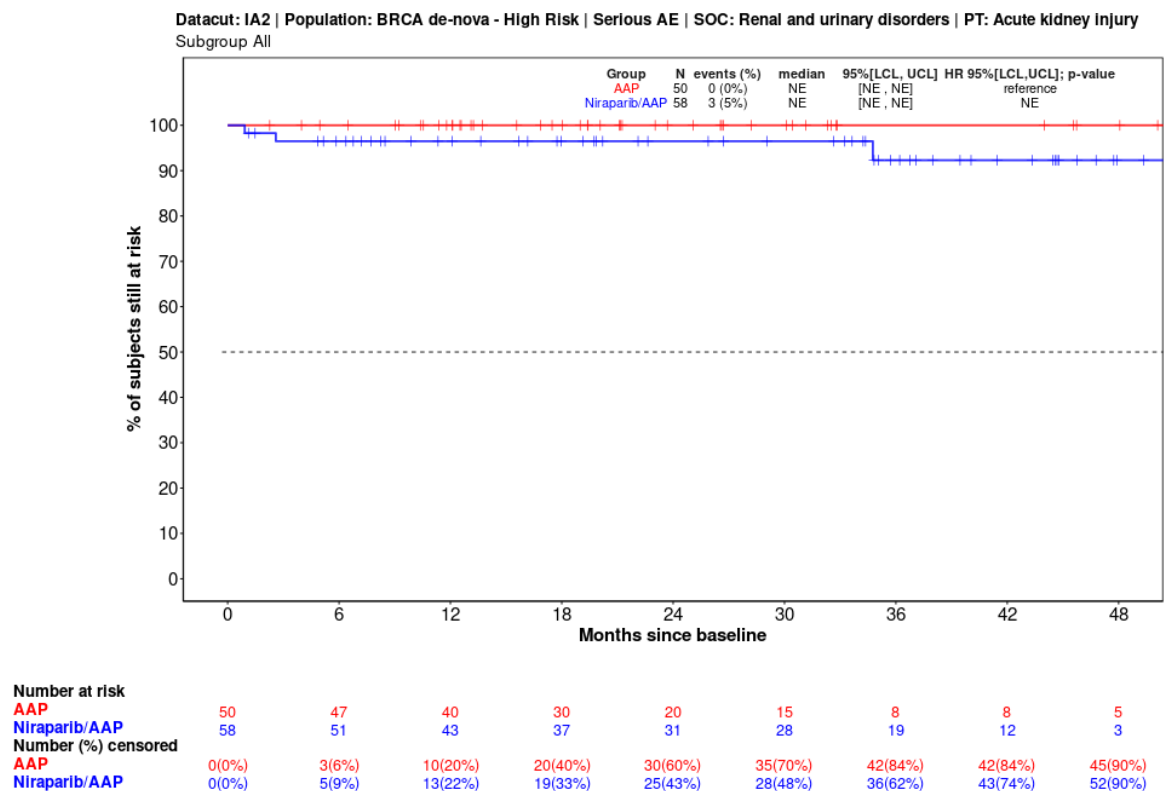
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



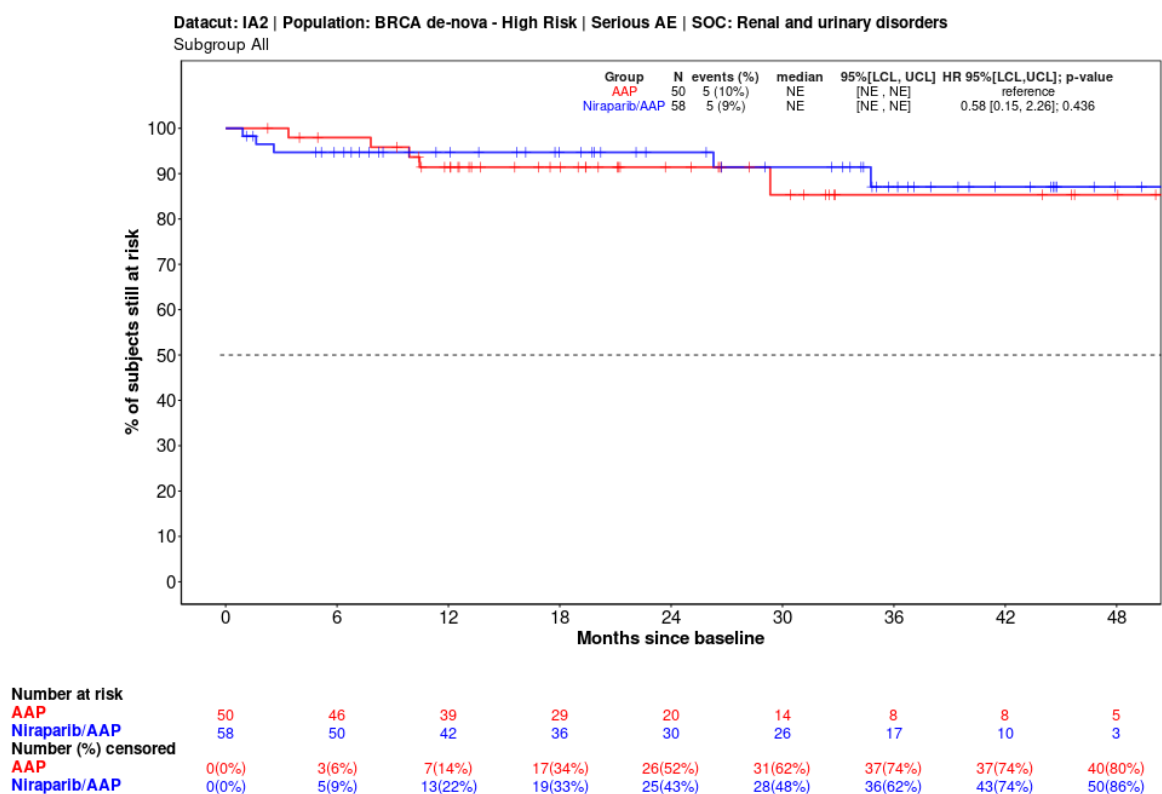
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Studie AMPLITUDE



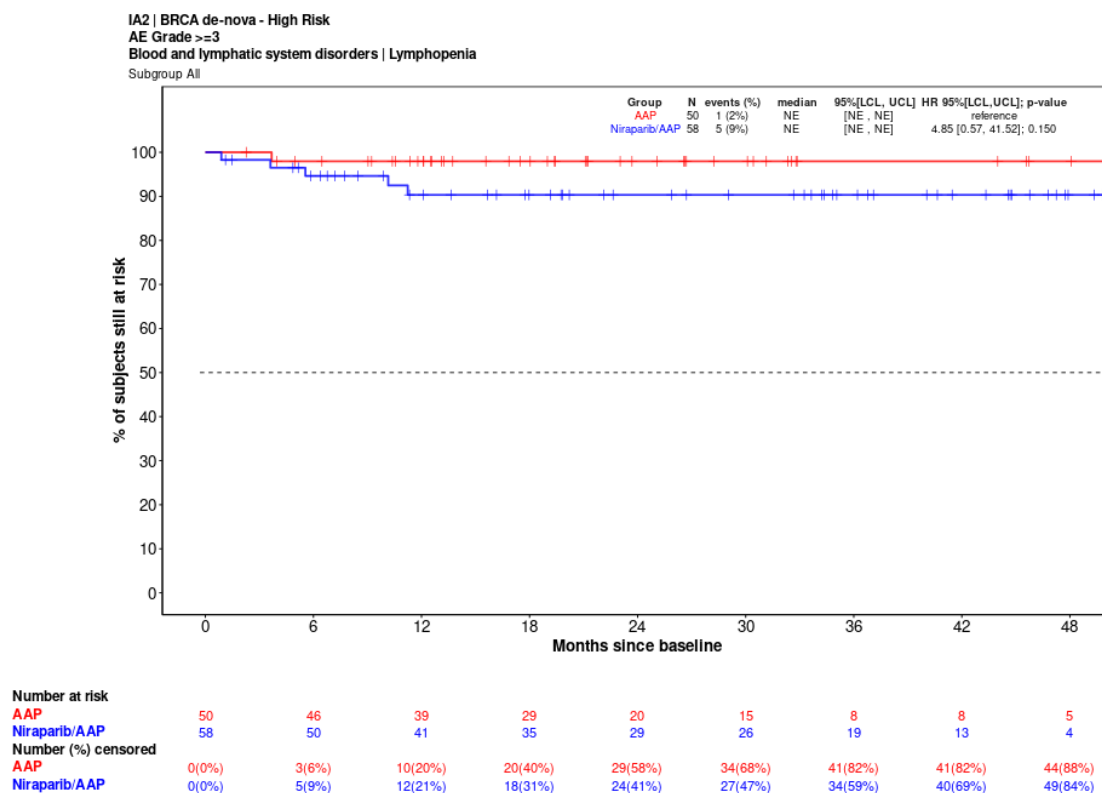
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE* - *SOC: Erkrankungen des Nervensystems* in der Studie AMPLITUDE



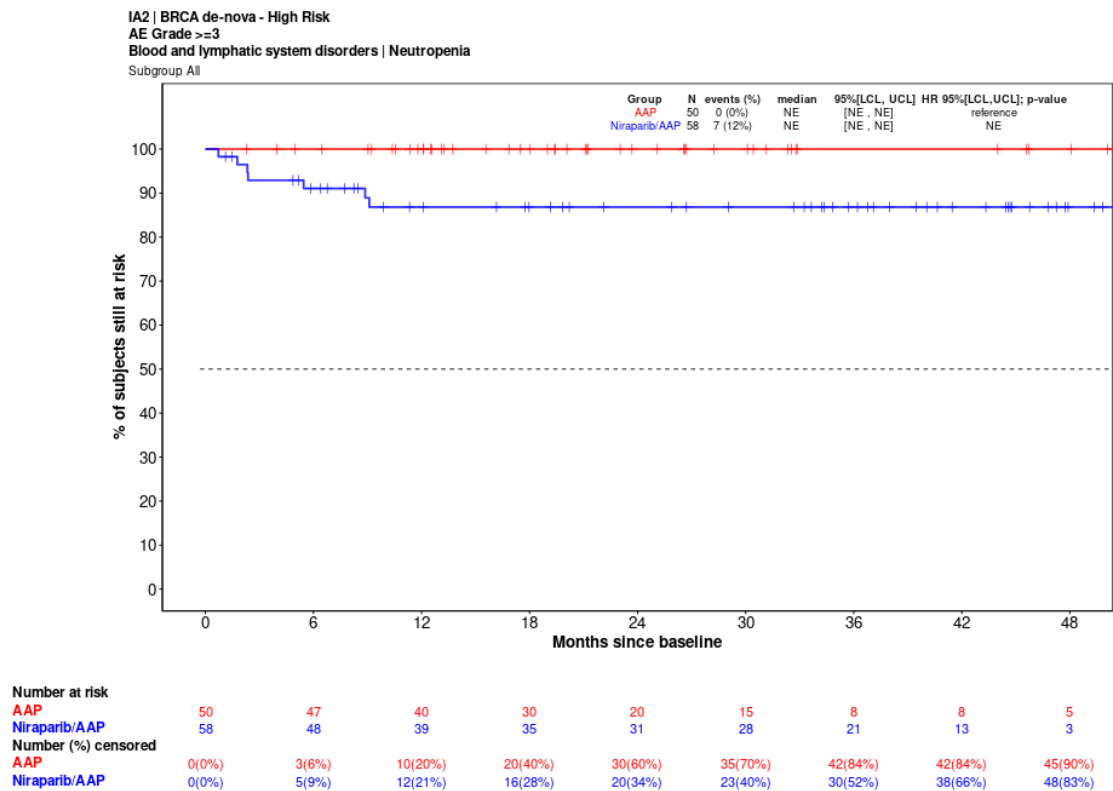
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE* - *SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | *PT: Akute Nierenschädigung* in der Studie AMPLITUDE



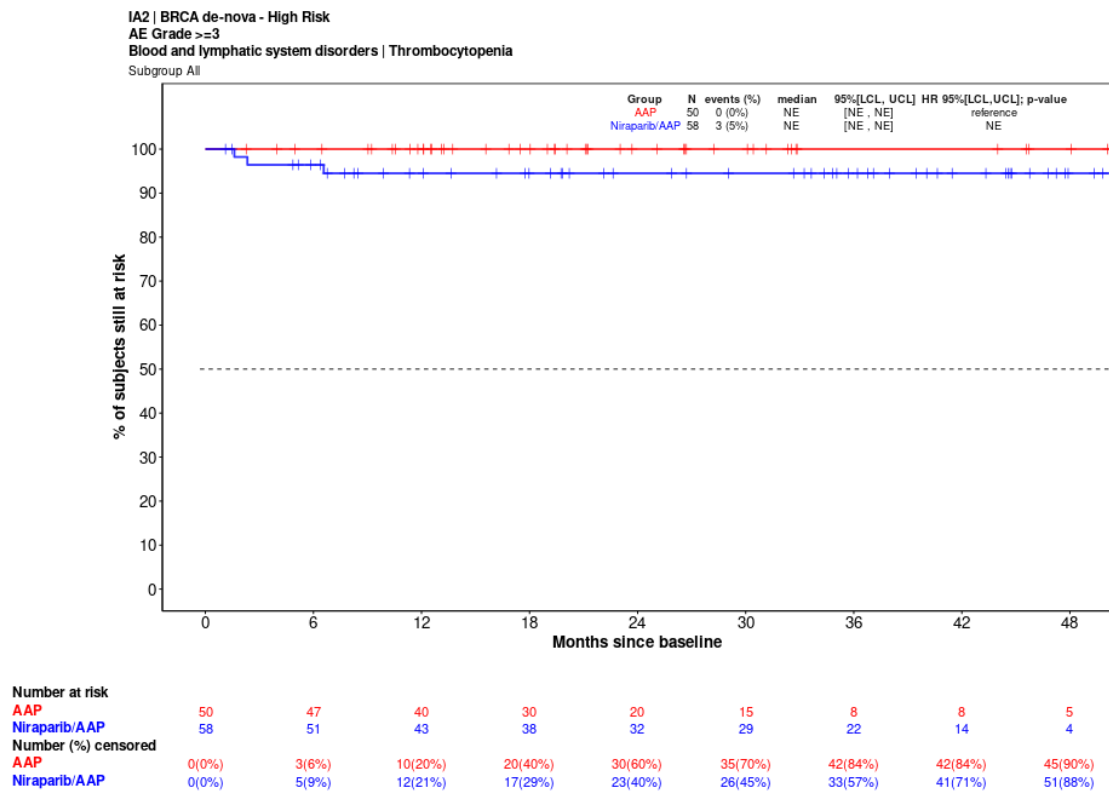
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *SUE - SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | PT: in der Studie AMPLITUDE

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

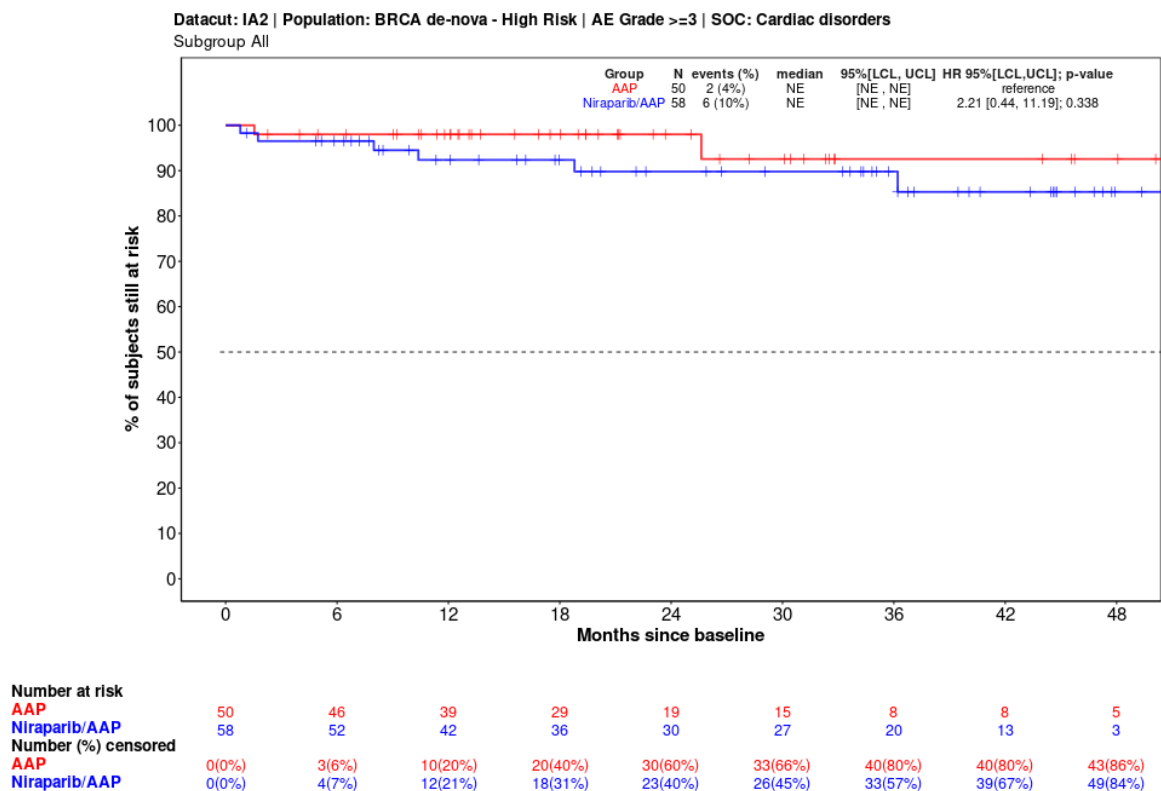
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen | PT: Lymphopenie in der Studie AMPLITUDE



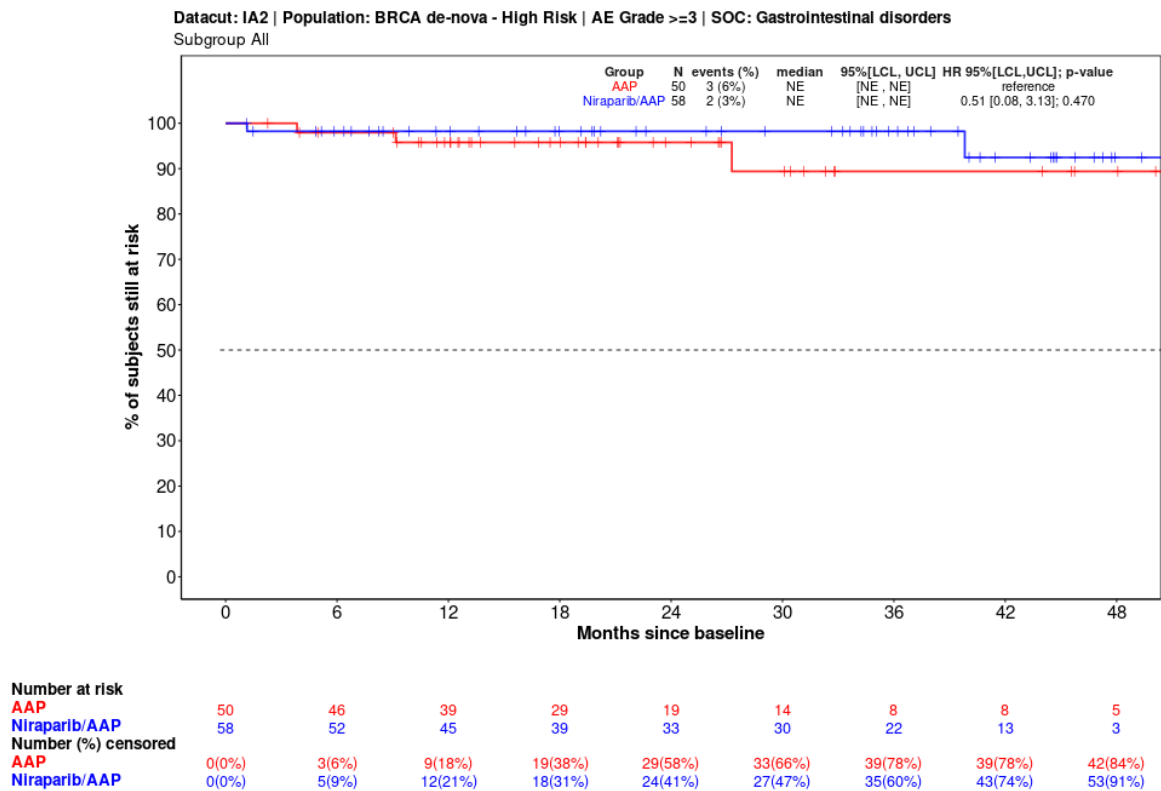
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen | PT: Neutropenie* in der Studie AMPLITUDE



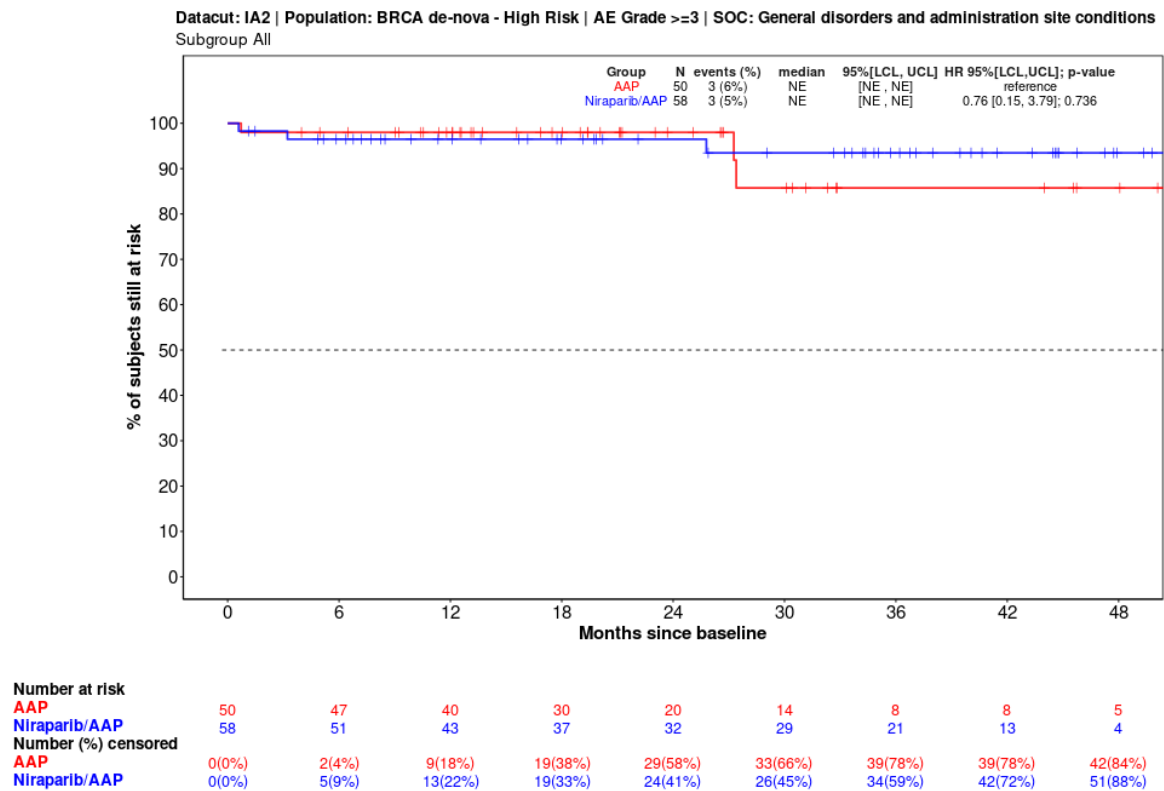
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen | PT: Thrombozytopenie in der Studie AMPLITUDE



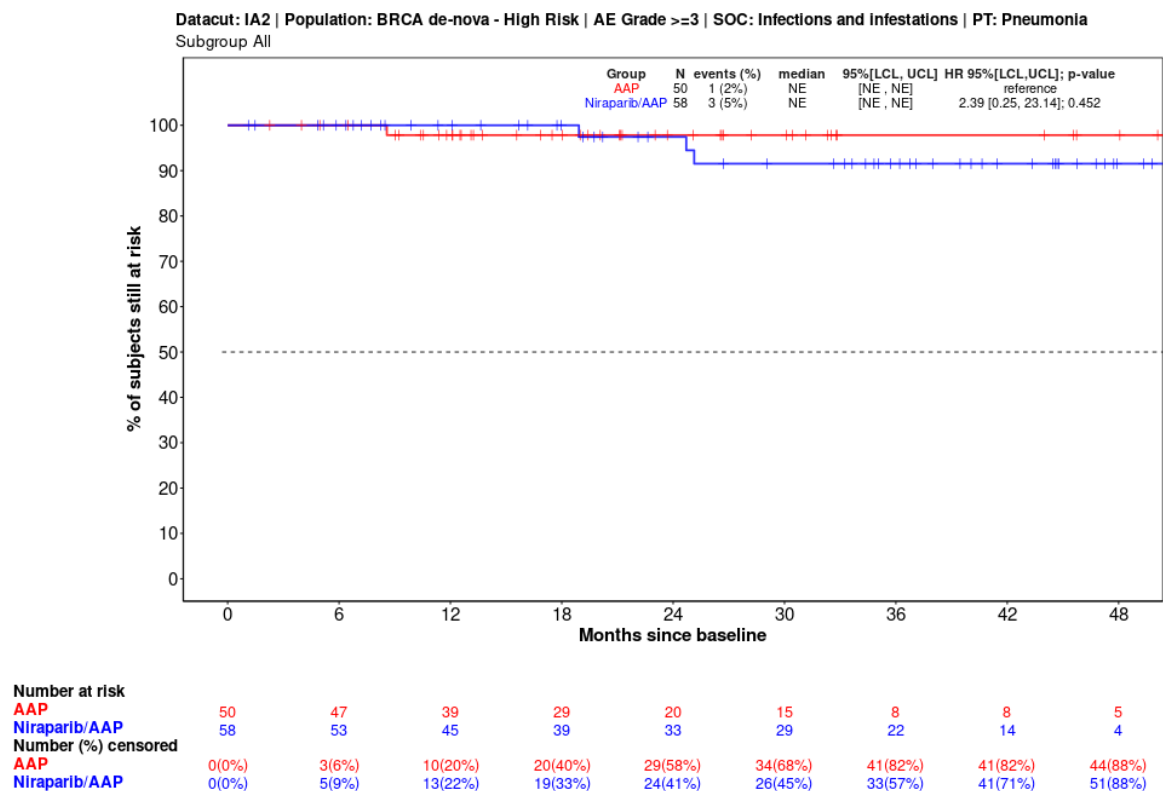
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Herzerkrankungen in der Studie AMPLITUDE



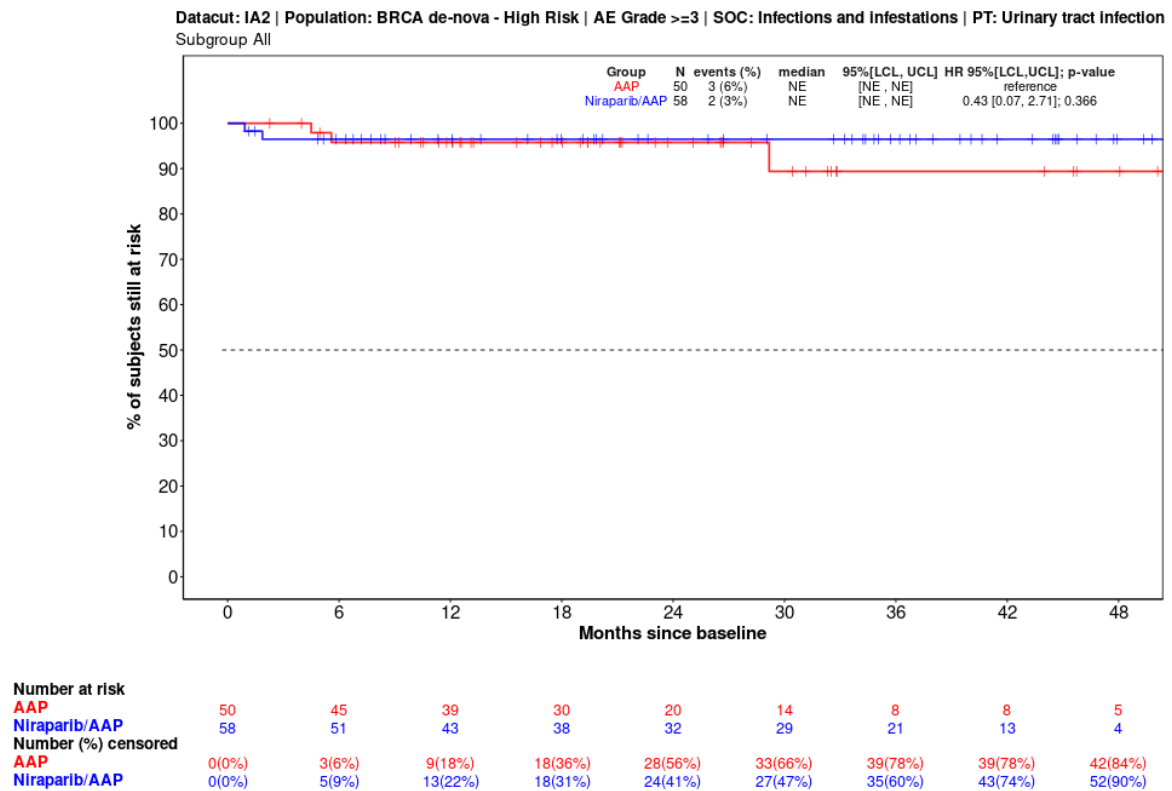
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Gastrointestinale Störungen* in der Studie AMPLITUDE



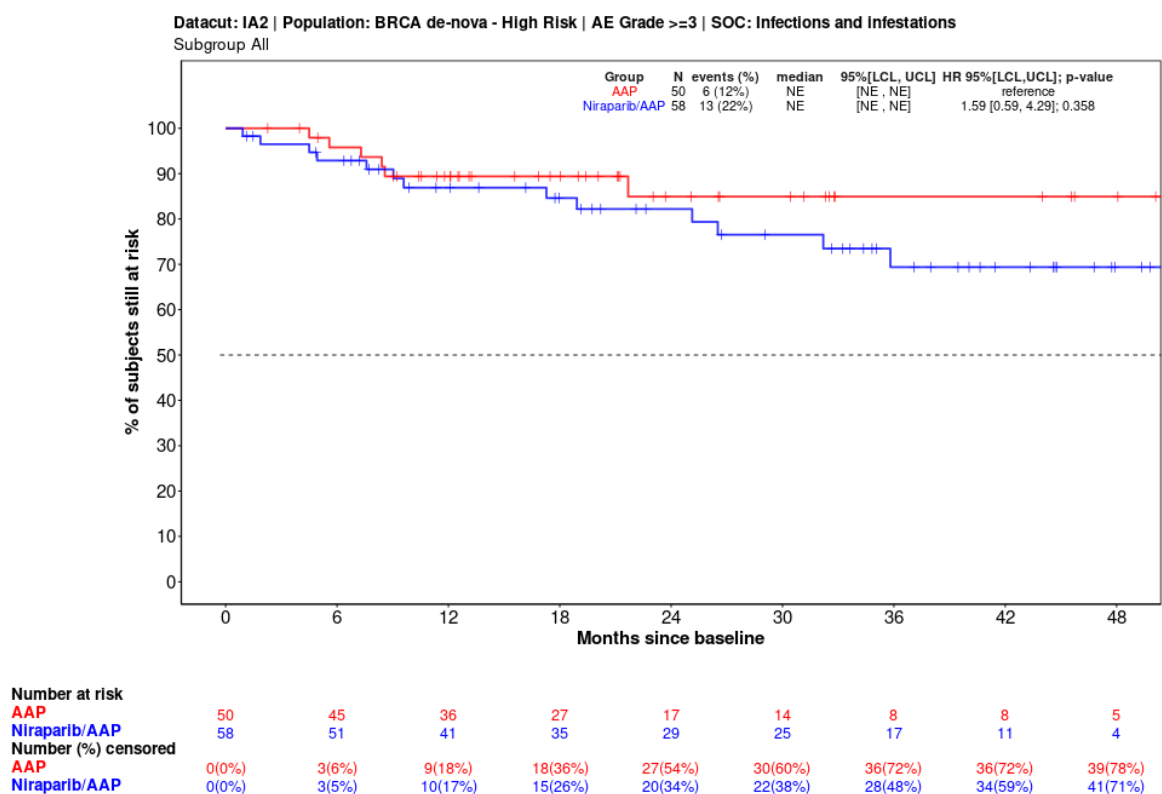
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Studie AMPLITUDE



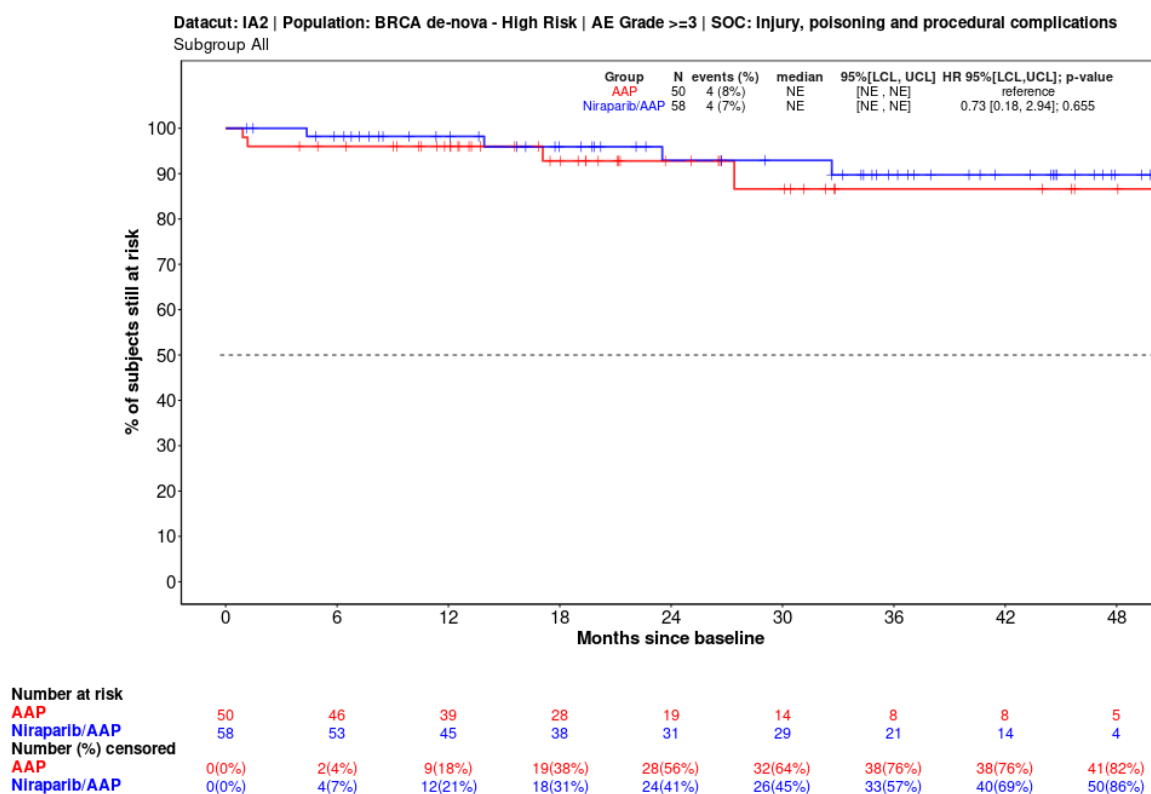
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | PT: Pneumonie* in der Studie AMPLITUDE



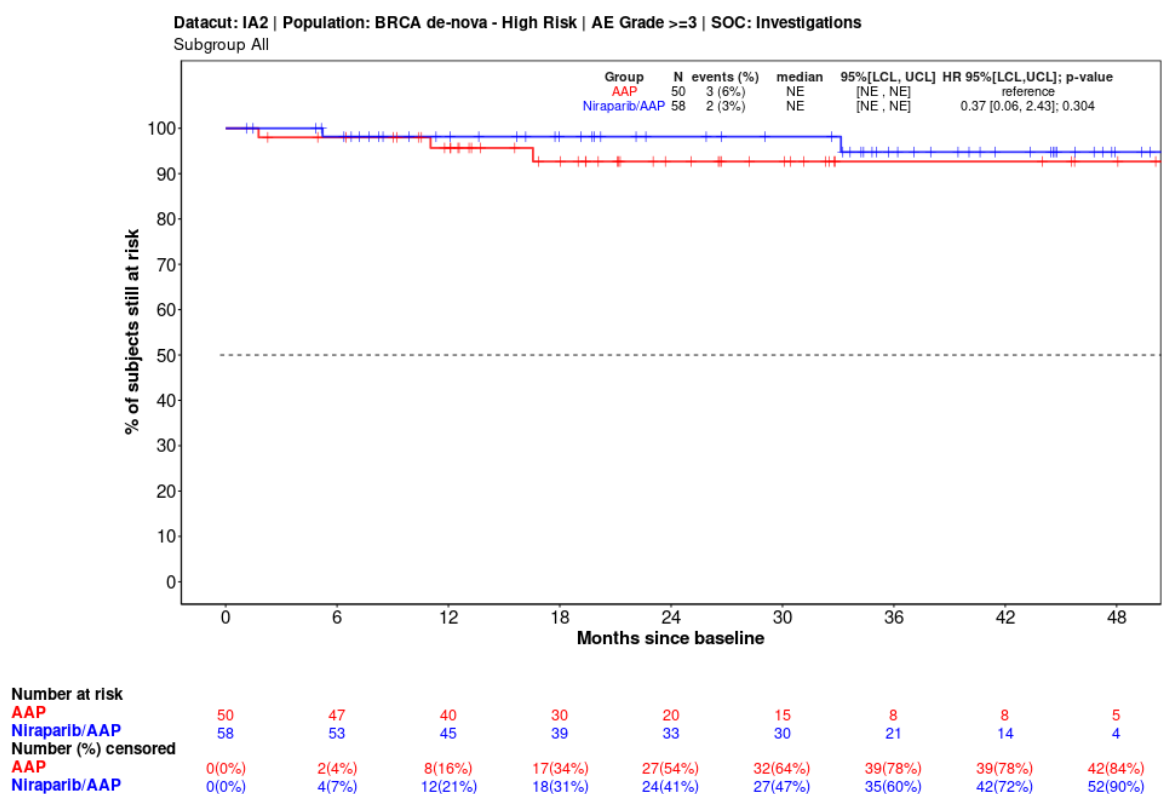
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | PT: *Harnwegsinfektion* in der Studie AMPLITUDE



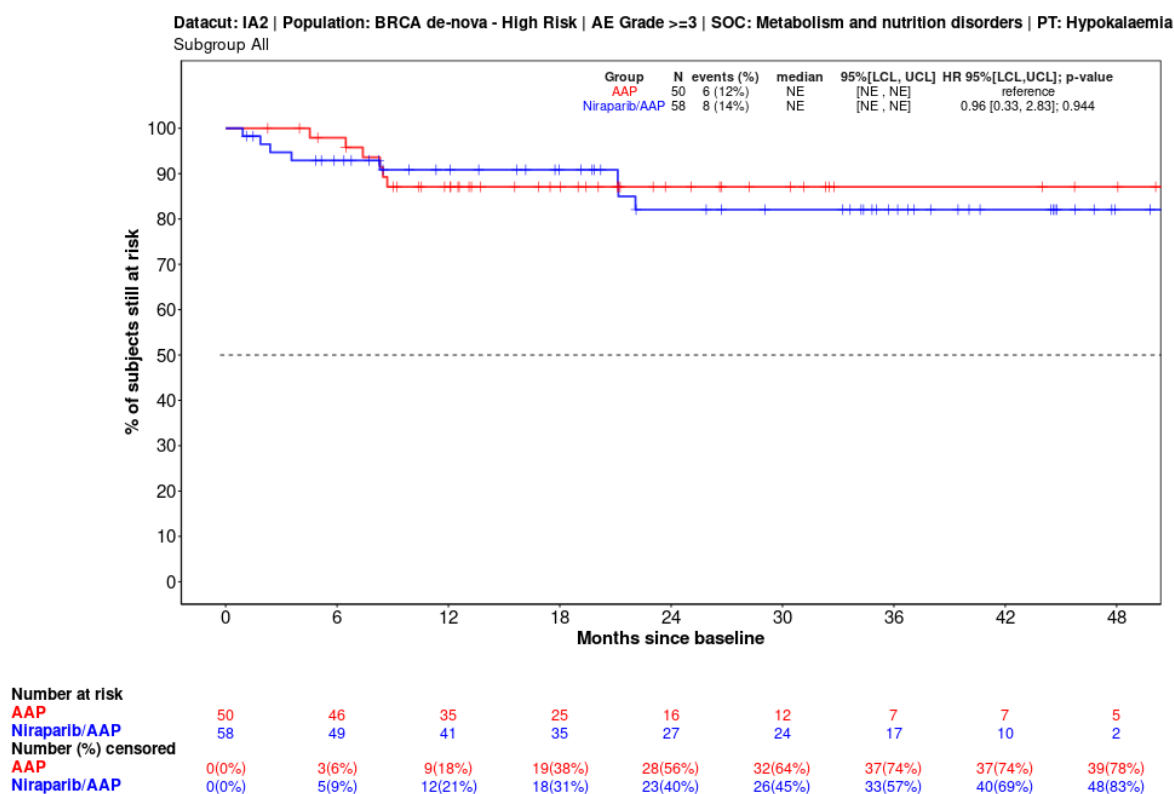
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Studie AMPLITUDE



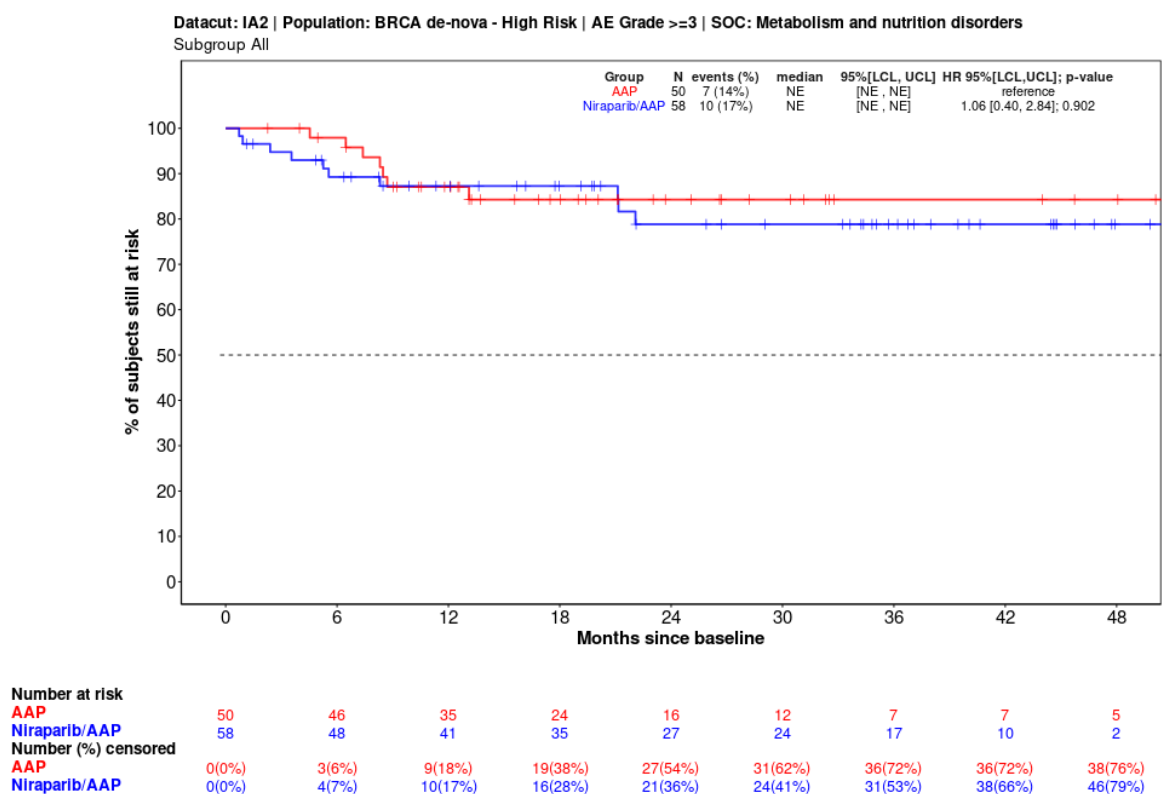
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*
- SOC: *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Studie AMPLITUDE



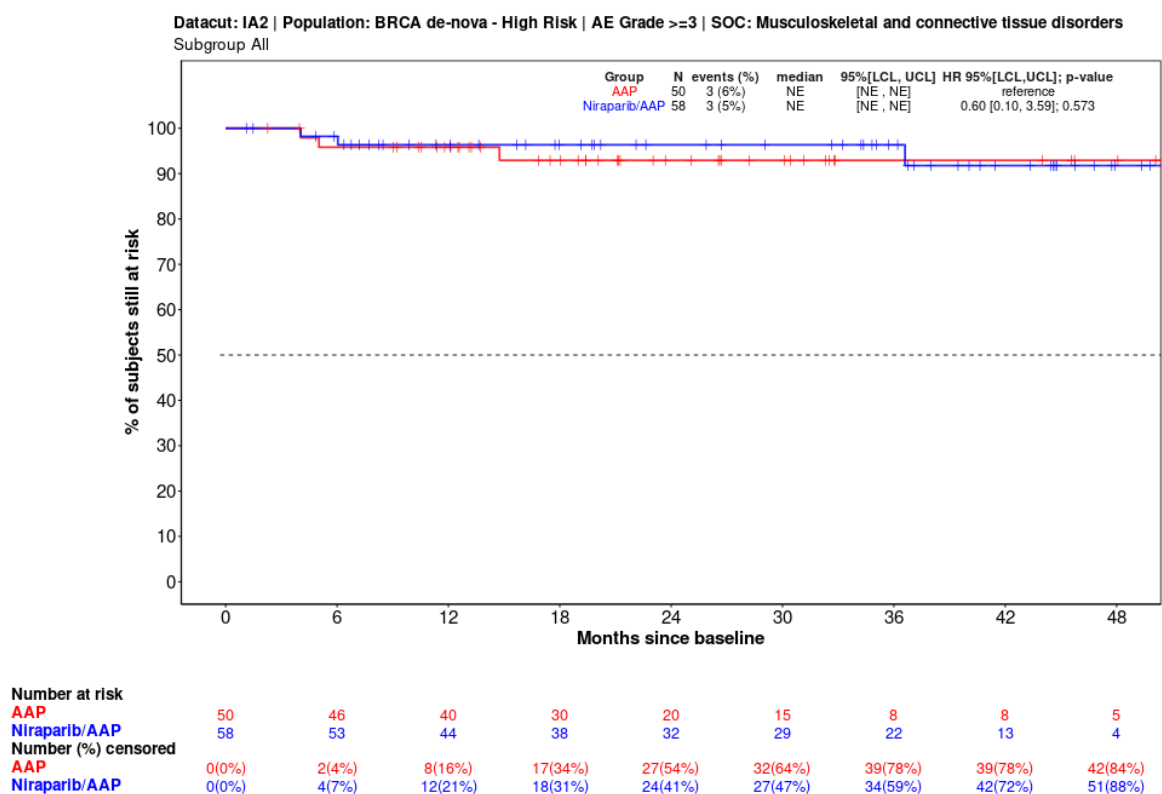
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Untersuchungen in der Studie AMPLITUDE



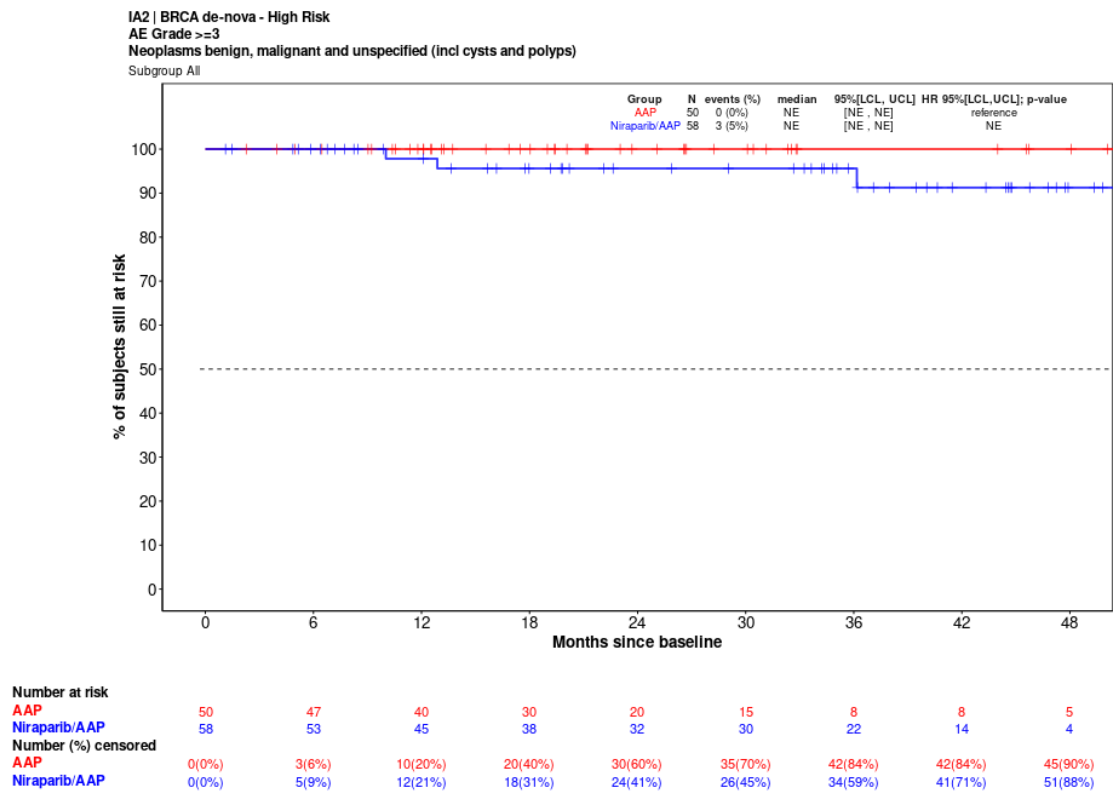
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | PT: Hypokaliämie in der Studie AMPLITUDE



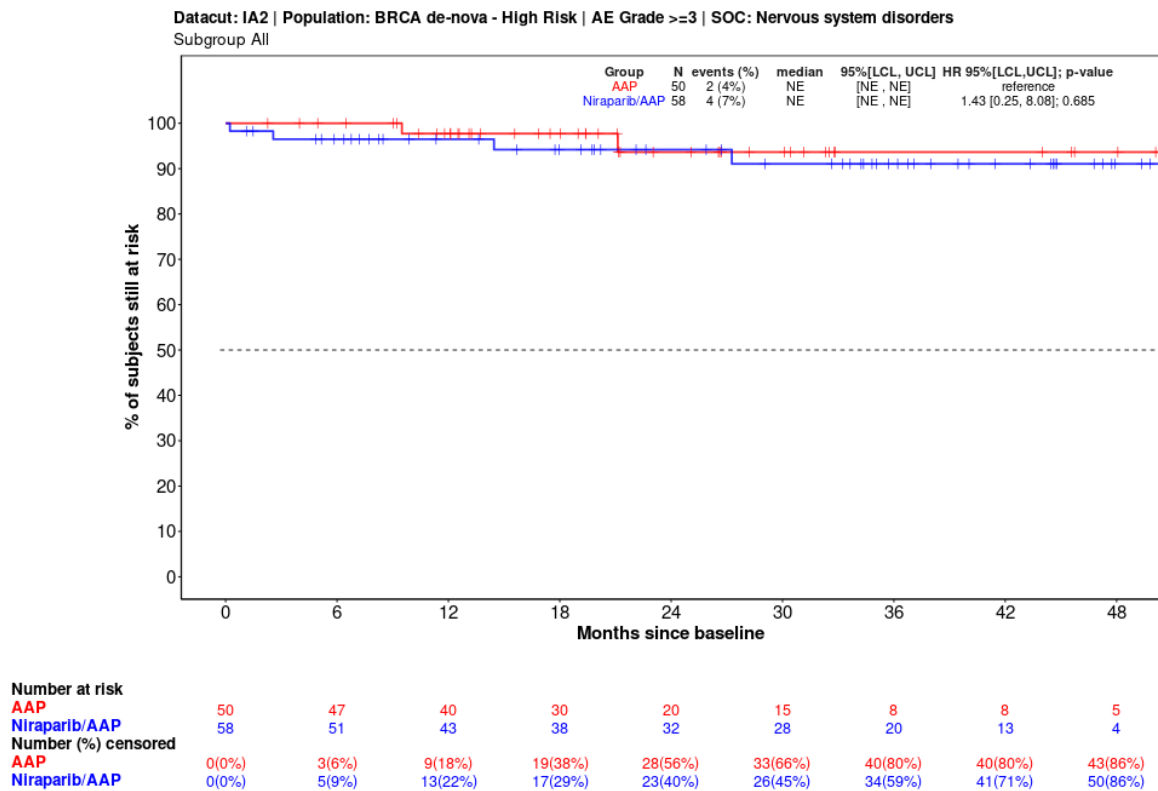
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Studie AMPLITUDE



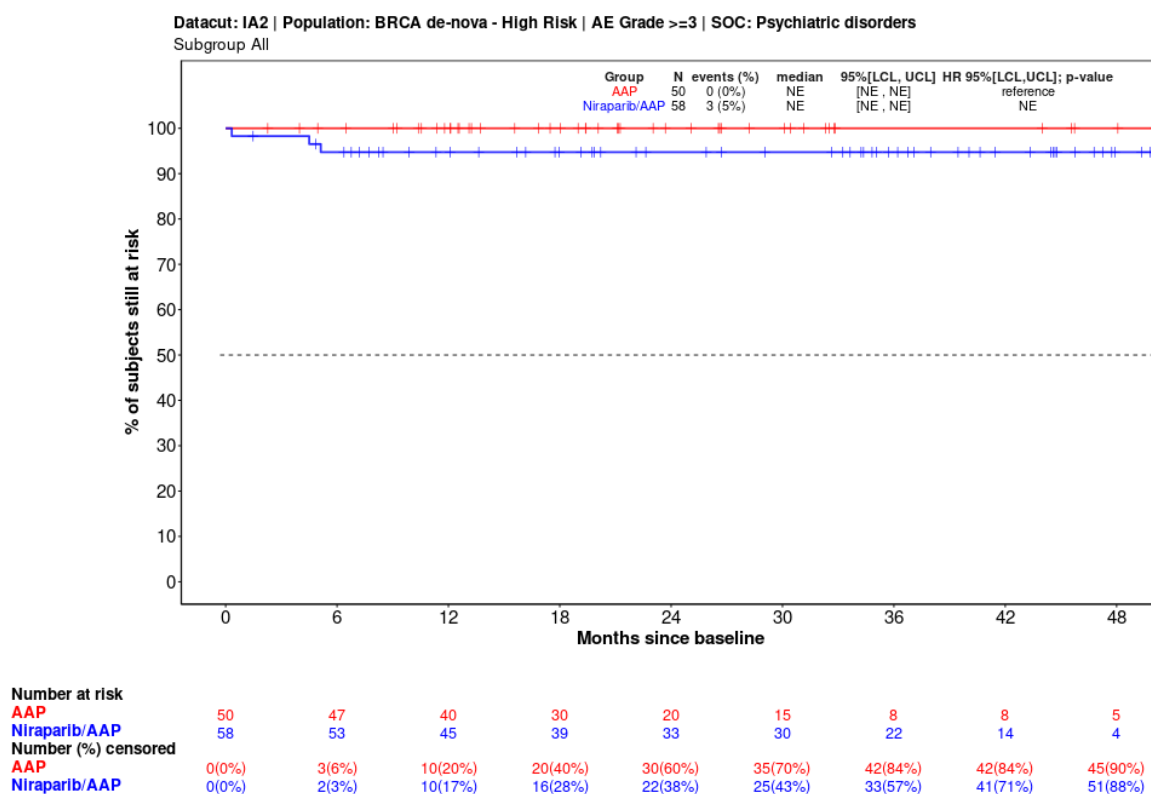
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung* in der Studie AMPLITUDE



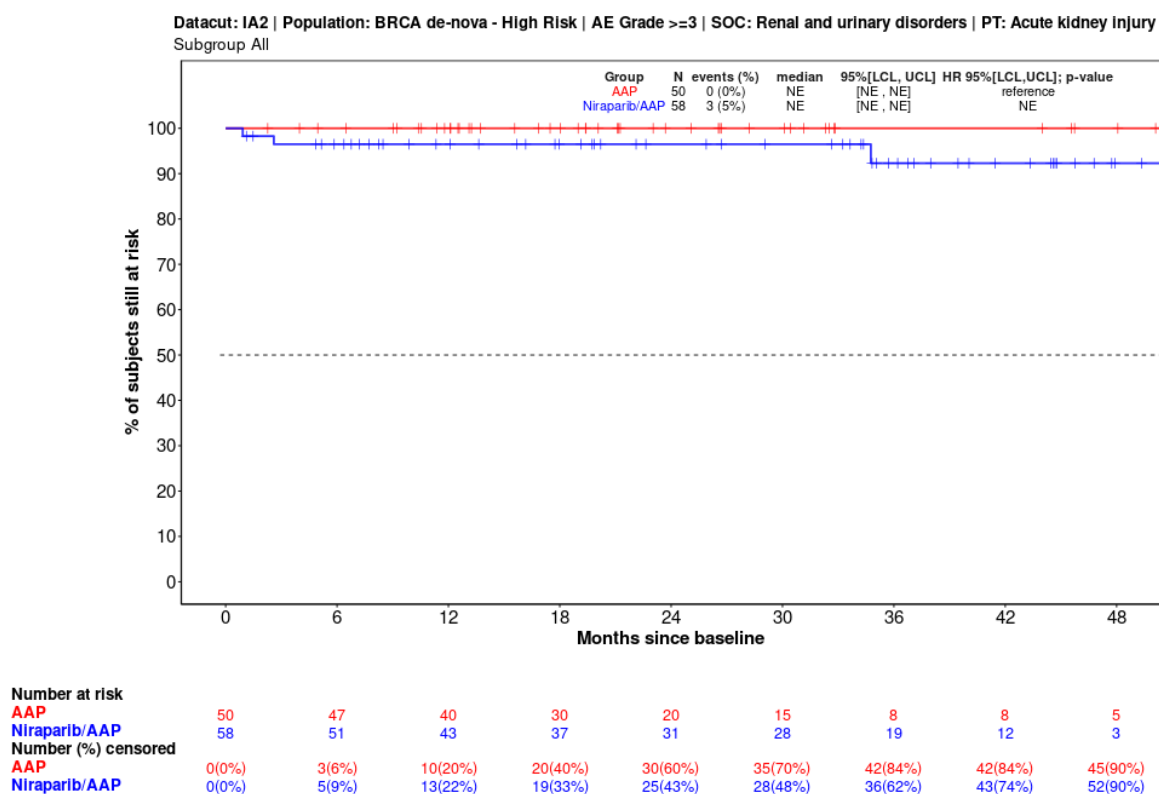
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Benigne, maligne und unspezifizierte Neoplasien* in der Studie AMPLITUDE



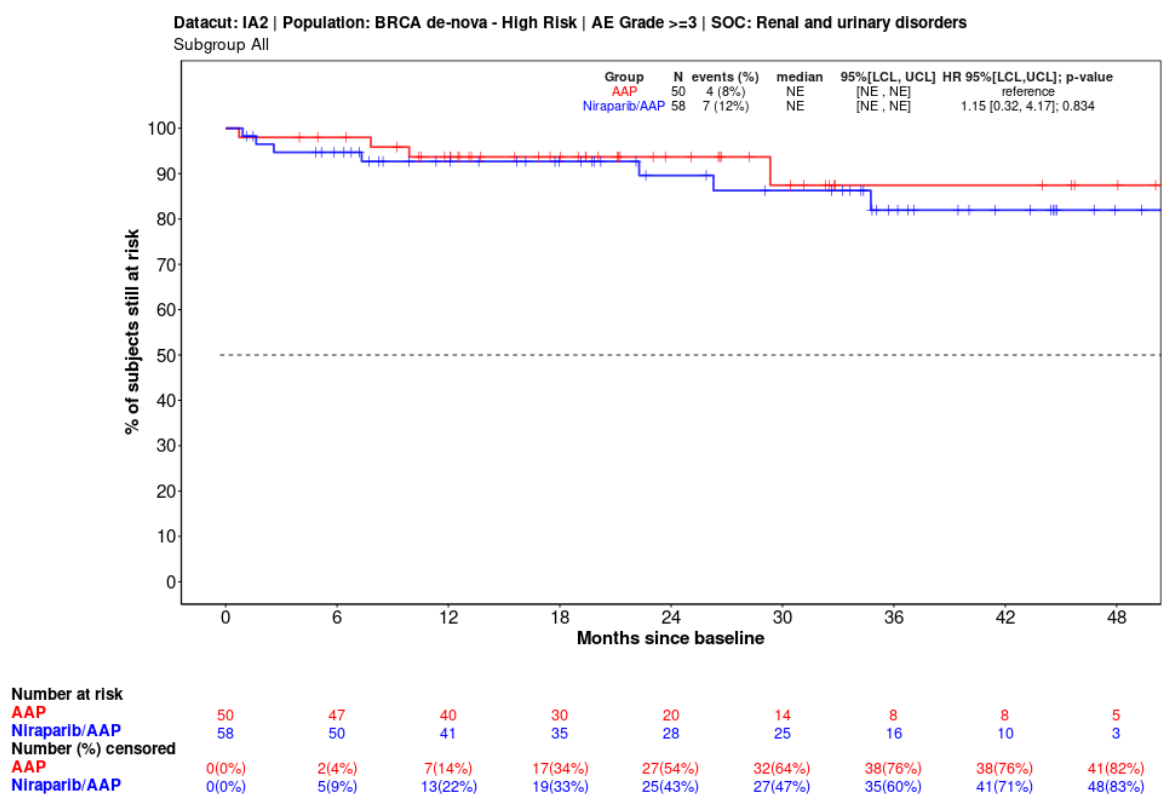
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* in der Studie AMPLITUDE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*
- SOC: Psychiatrische Erkrankungen in der Studie AMPLITUDE

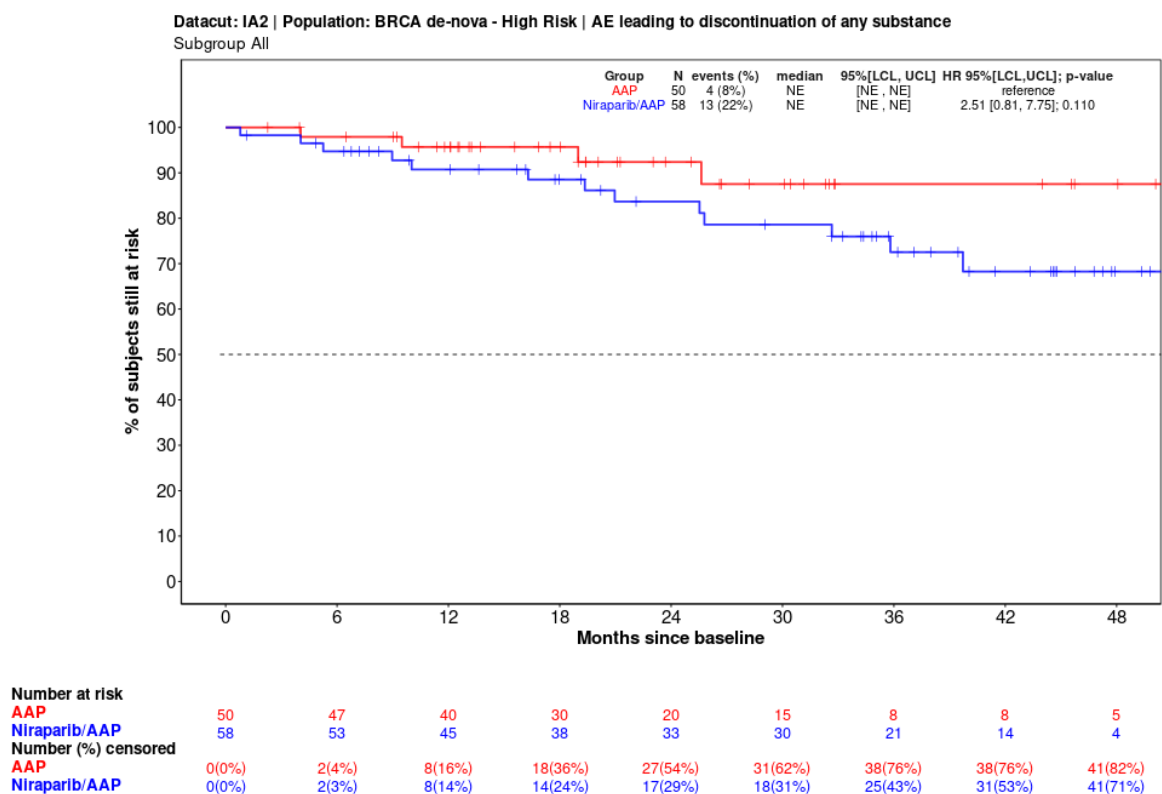


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | PT: *Akute Nierenfunktionseinschränkung* in der Studie AMPLITUDE

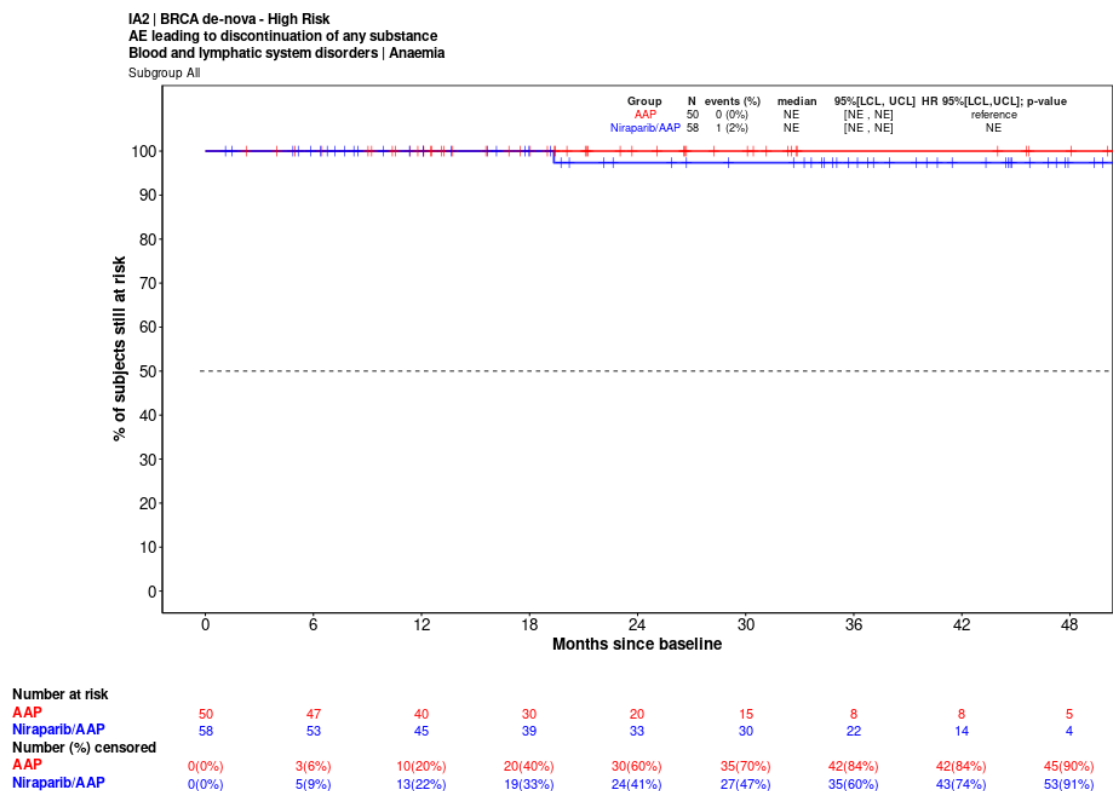


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* - SOC: *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* in der Studie AMPLITUDE

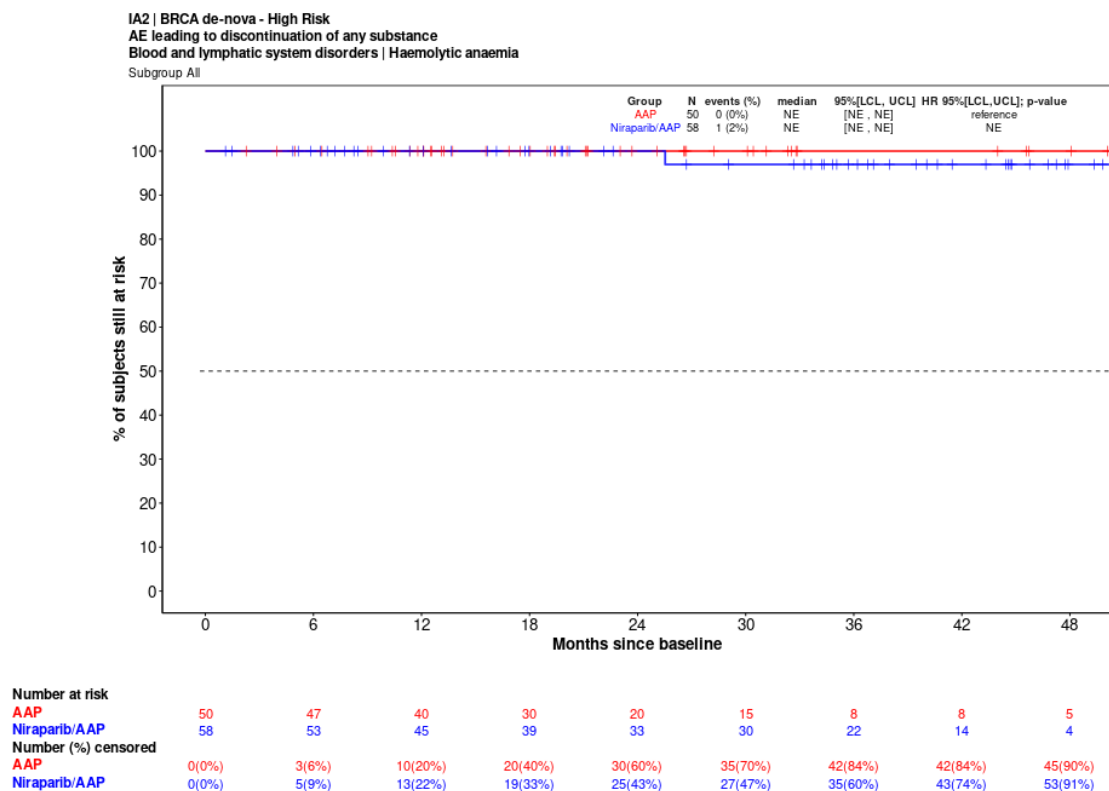
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)



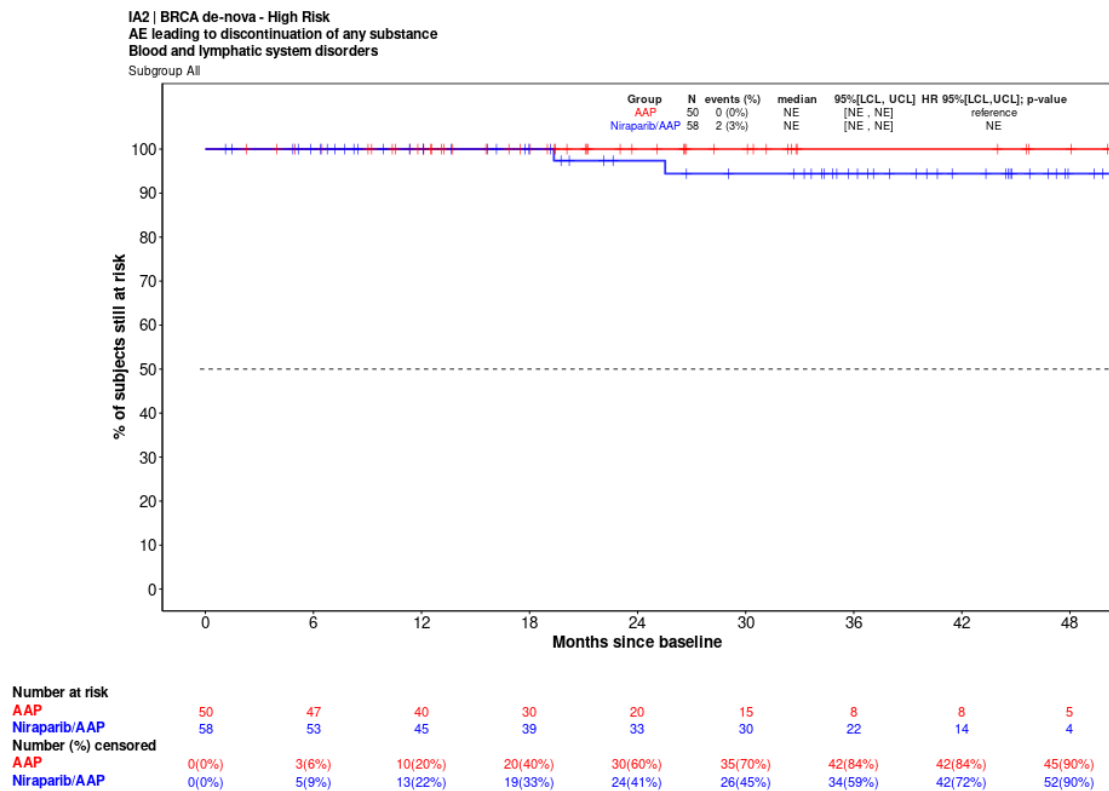
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – Gesamt in der Studie AMPLITUDE



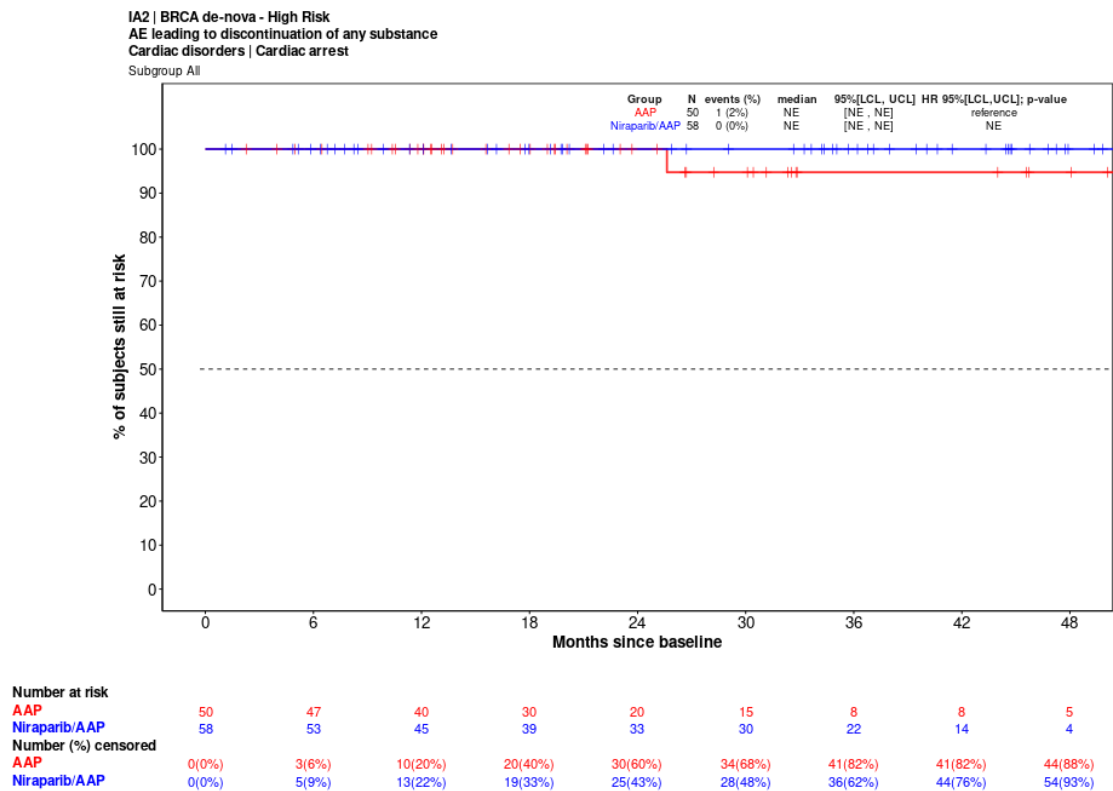
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen | PT: Anämie in der Studie AMPLITUDE



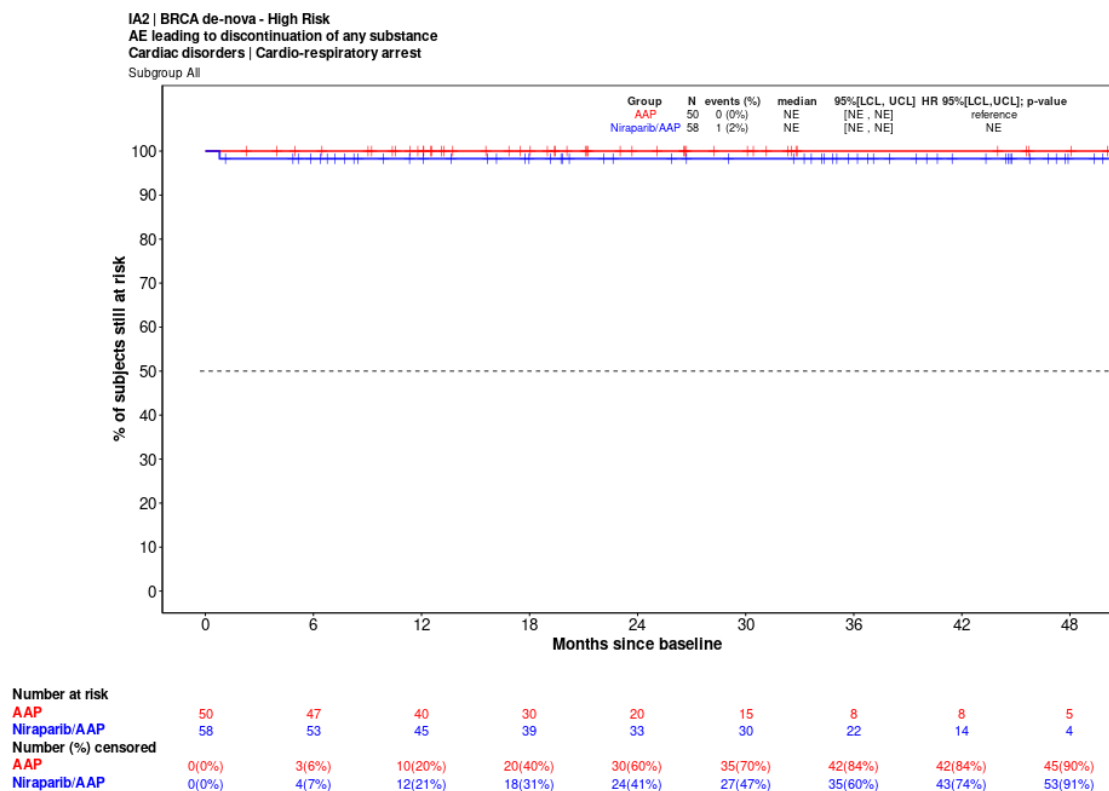
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen | PT: Hämolytische Anämie in der Studie AMPLITUDE



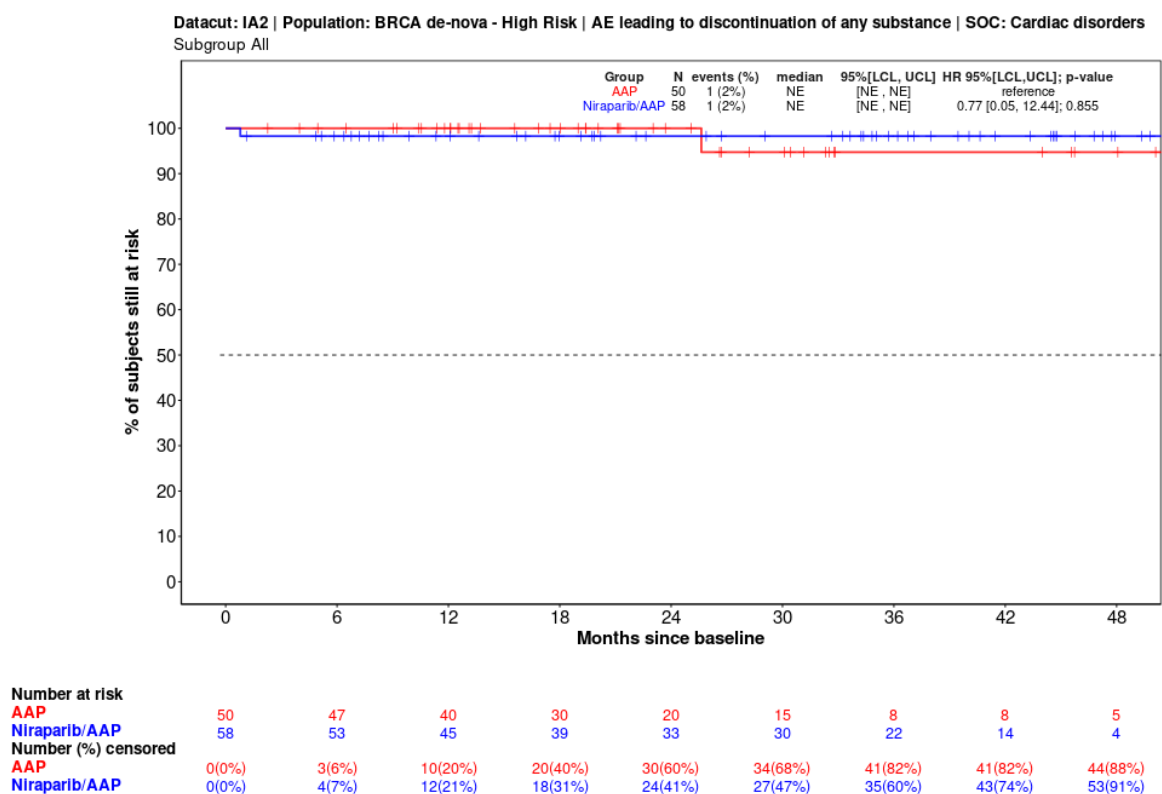
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Blut- und Lymphsystemerkrankungen in der Studie AMPLITUDE



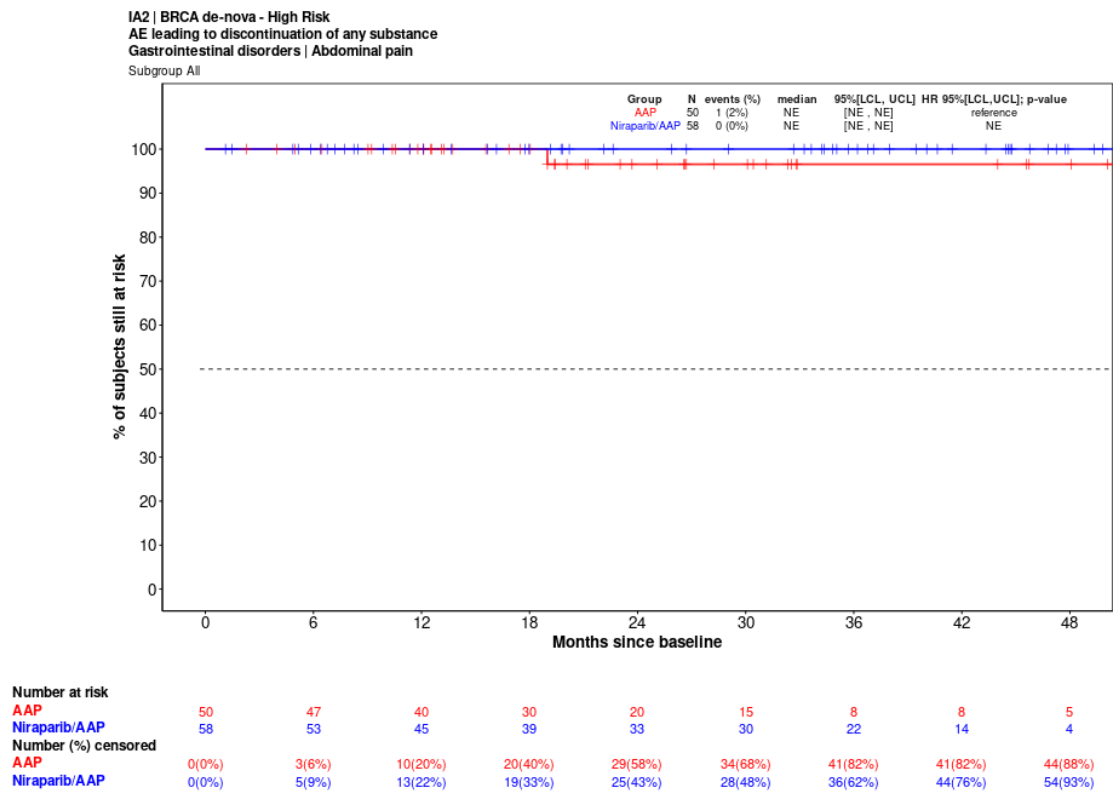
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Herzerkrankungen | PT: Herzstillstand in der Studie AMPLITUDE



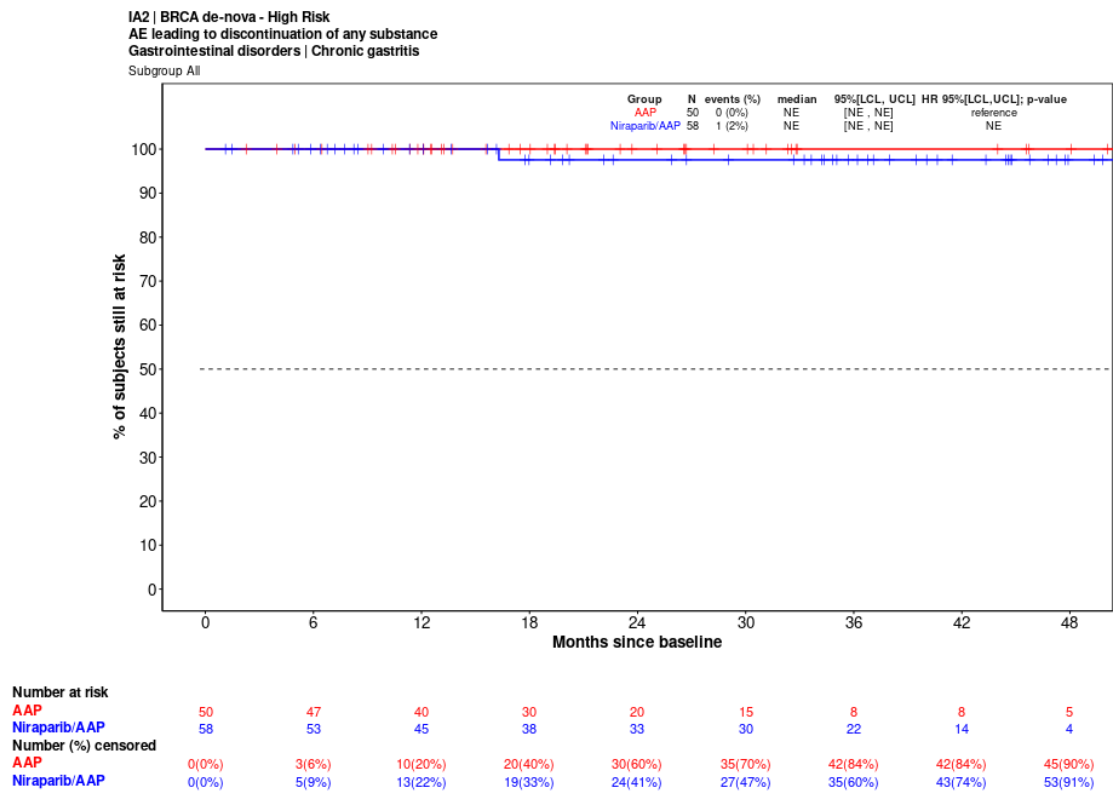
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Herzerkrankungen | PT: Herz- und Atemstillstand in der Studie AMPLITUDE



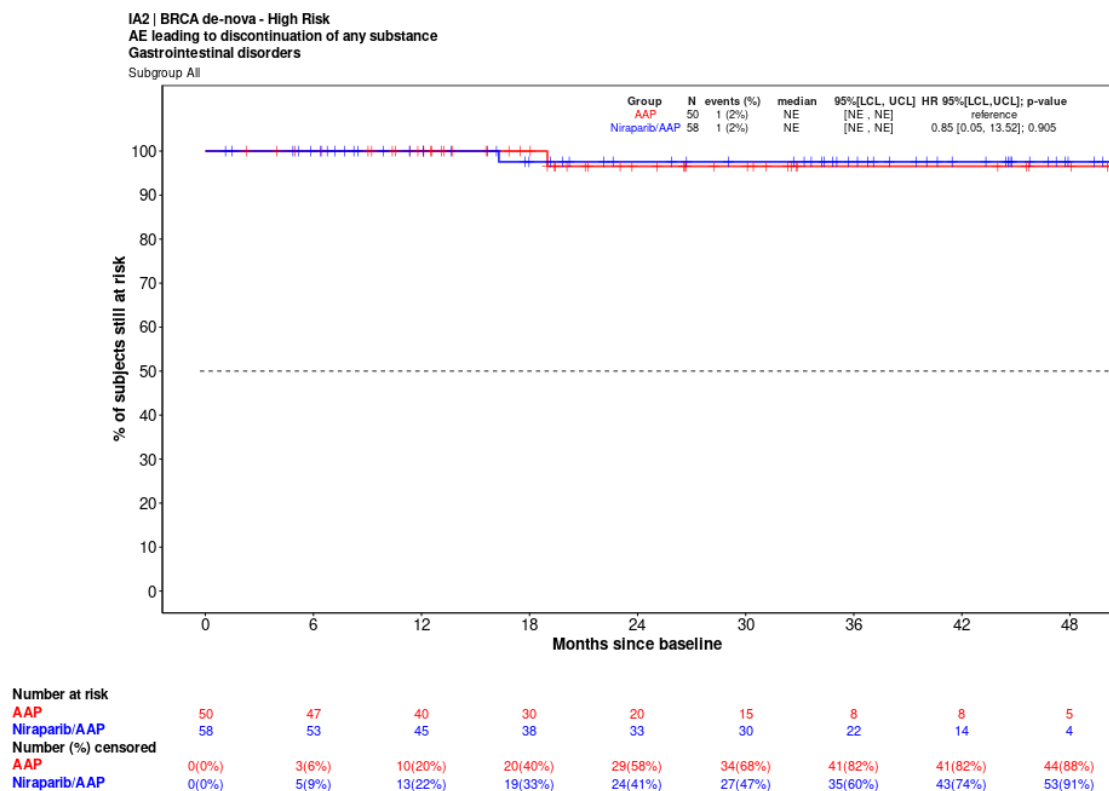
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Herzerkrankungen in der Studie AMPLITUDE



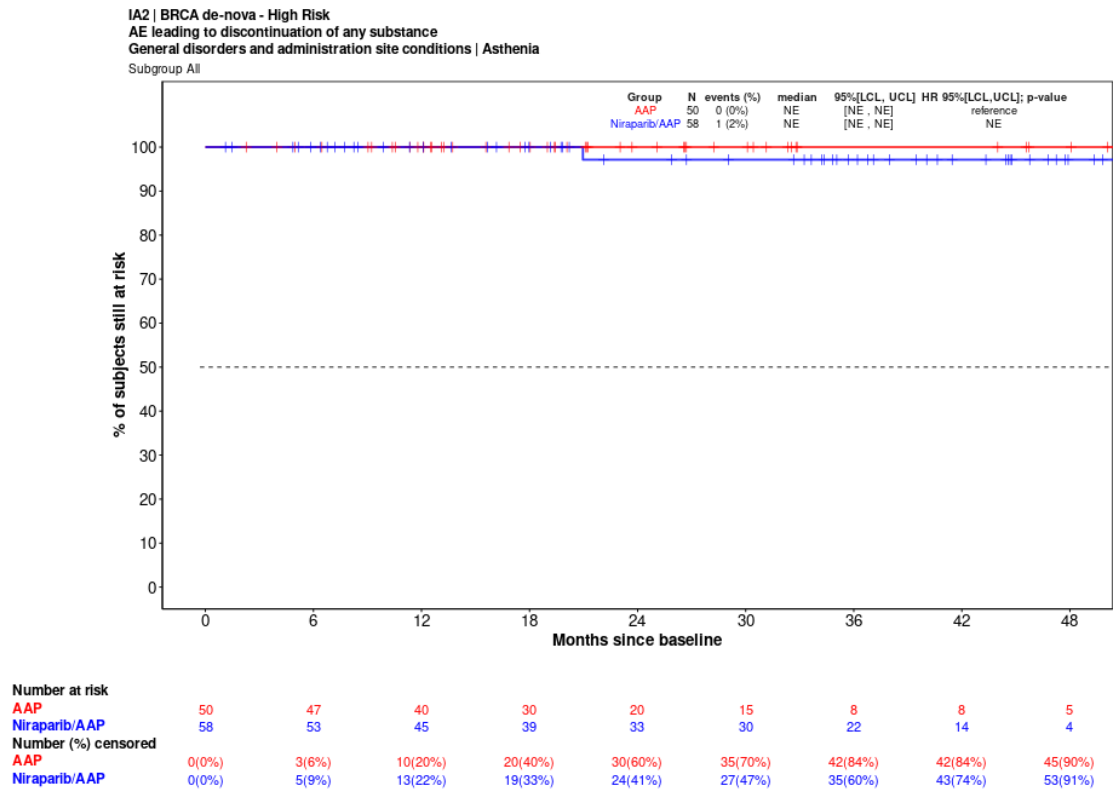
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Gastrointestinale Störungen | PT: Abdominalschmerz in der Studie AMPLITUDE



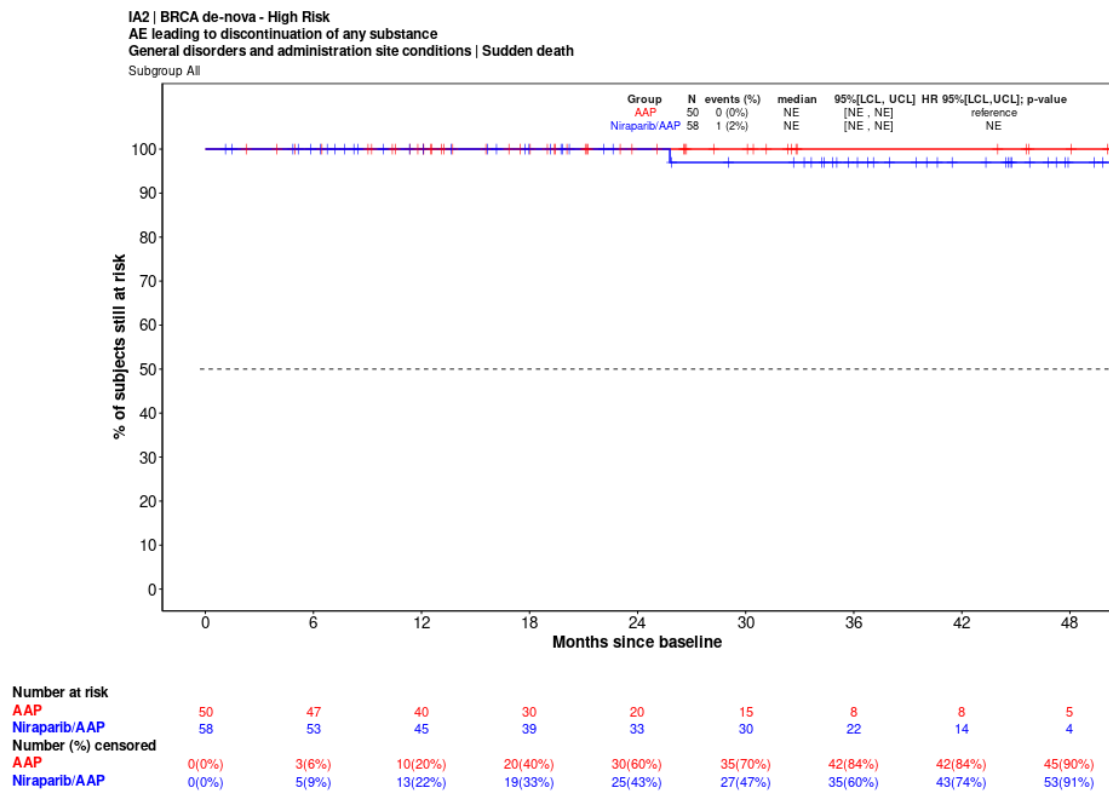
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Gastrointestinale Störungen | PT: Chronische Gastritis in der Studie AMPLITUDE



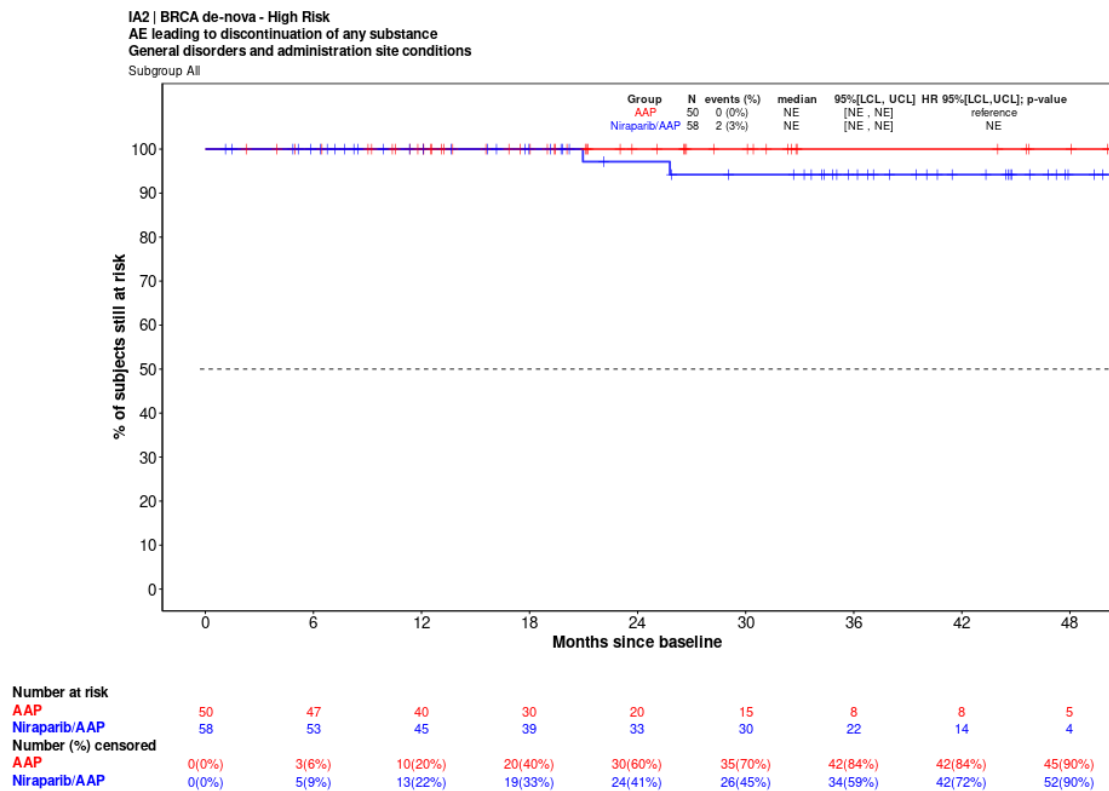
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Gastrointestinale Störungen in der Studie AMPLITUDE



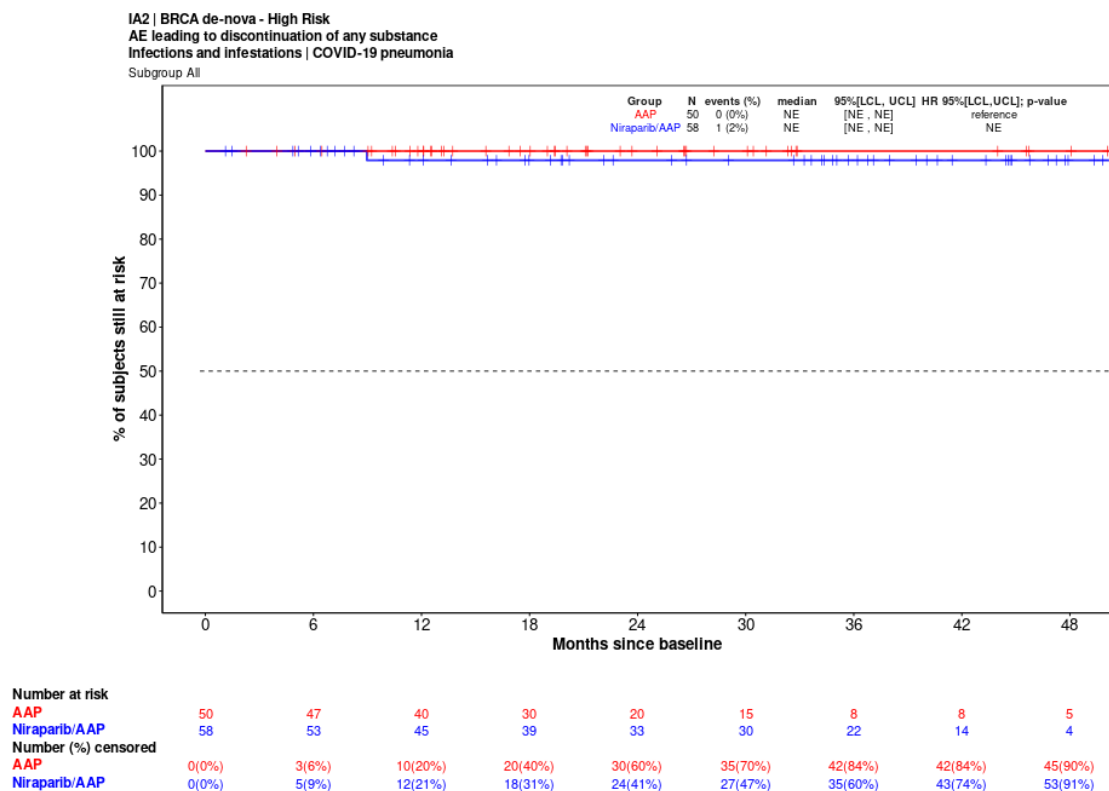
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | PT: Asthenie in der Studie AMPLITUDE



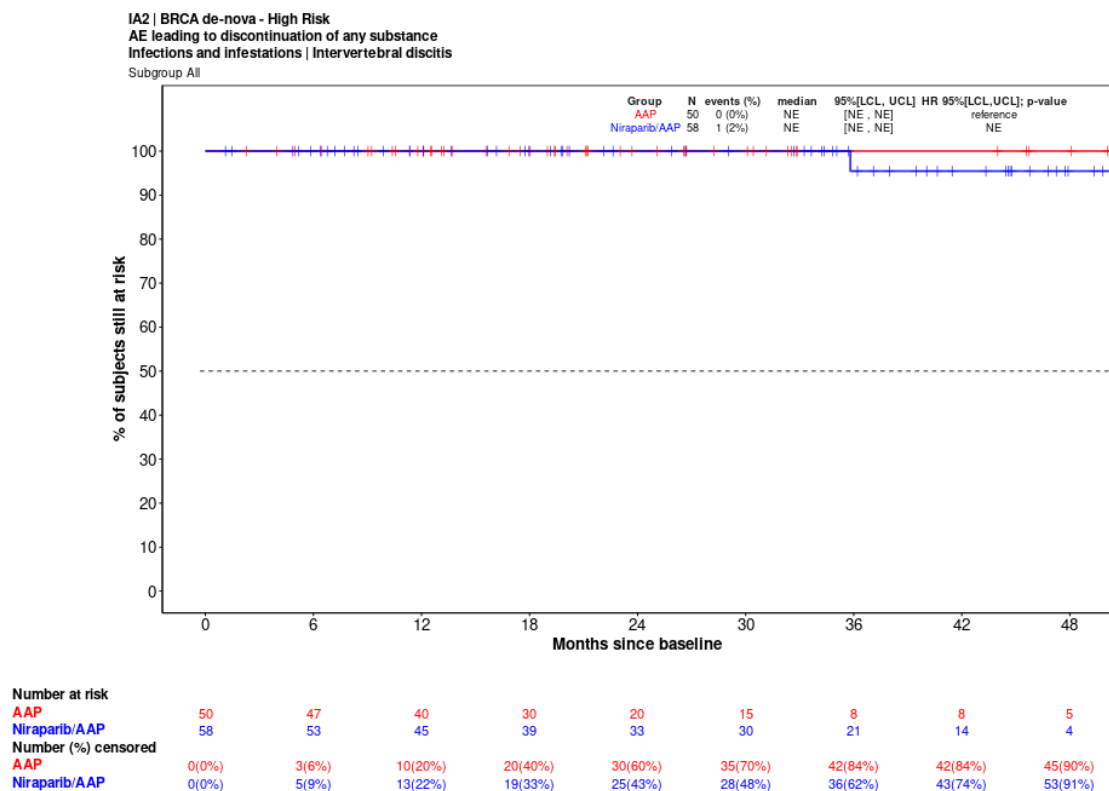
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | PT: Plötzlicher Tod in der Studie AMPLITUDE



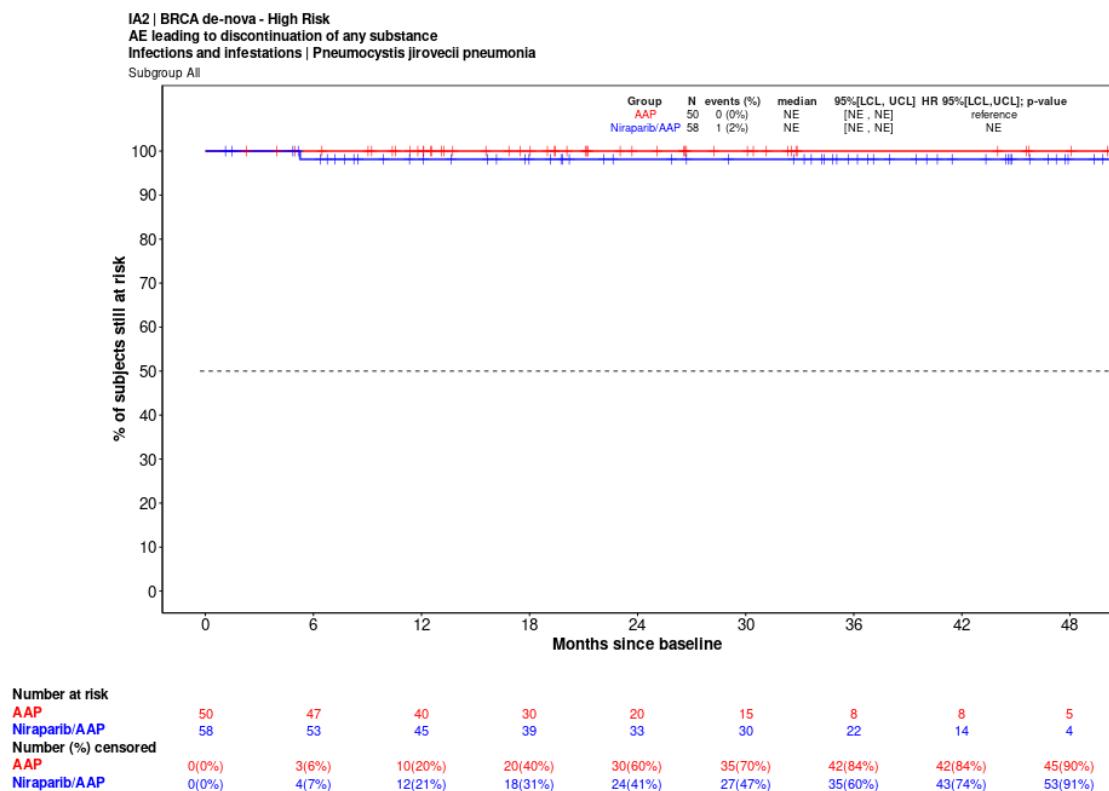
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Studie AMPLITUDE



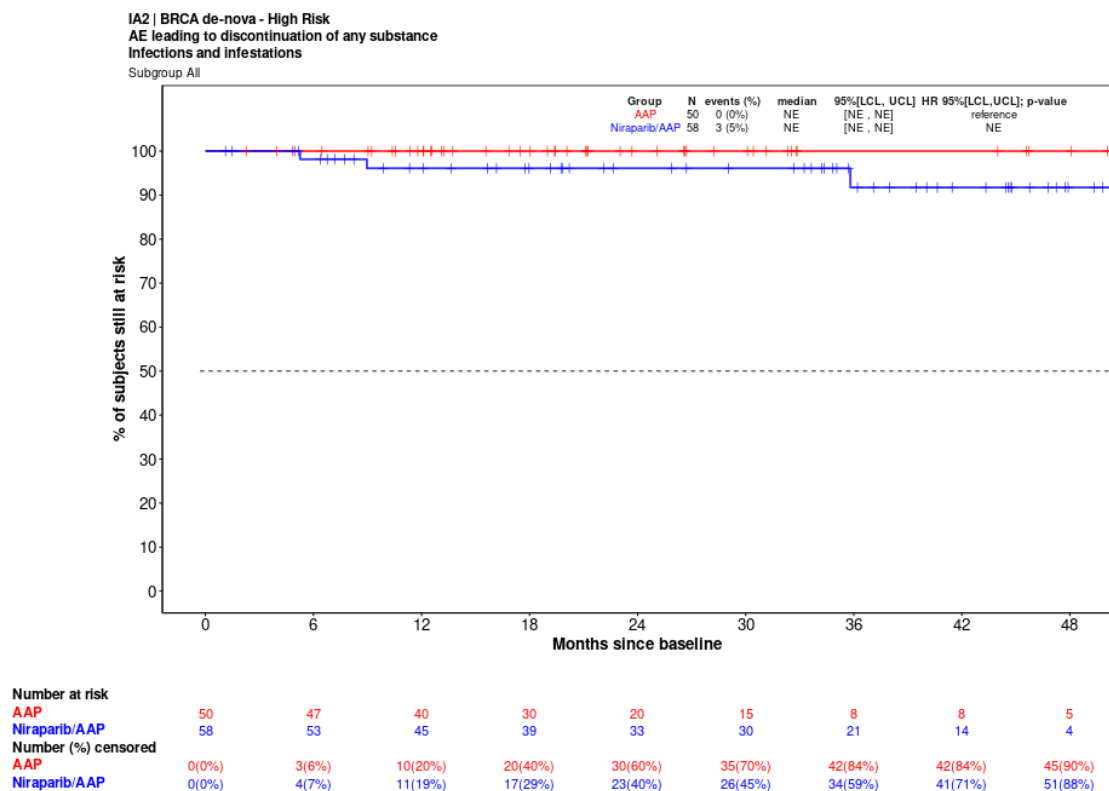
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | PT: Covid-19 Pneumonie in der Studie AMPLITUDE



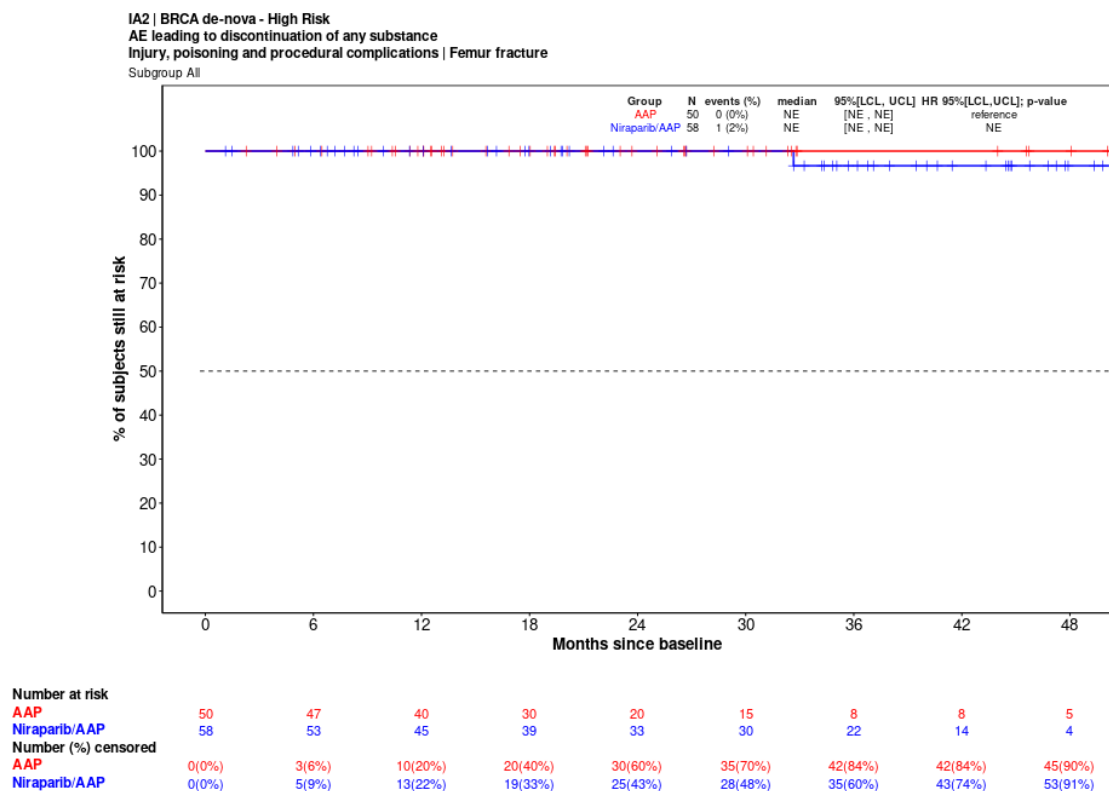
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | PT: Bandscheibenentzündung in der Studie AMPLITUDE



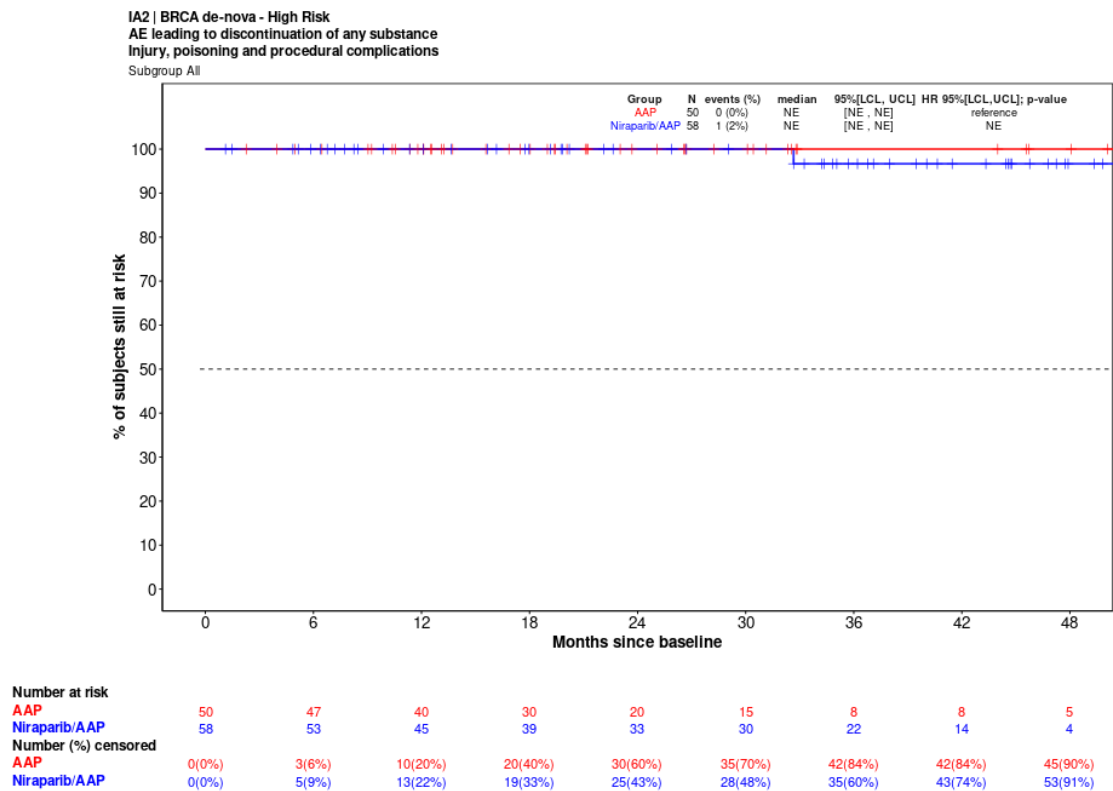
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie in der Studie AMPLITUDE



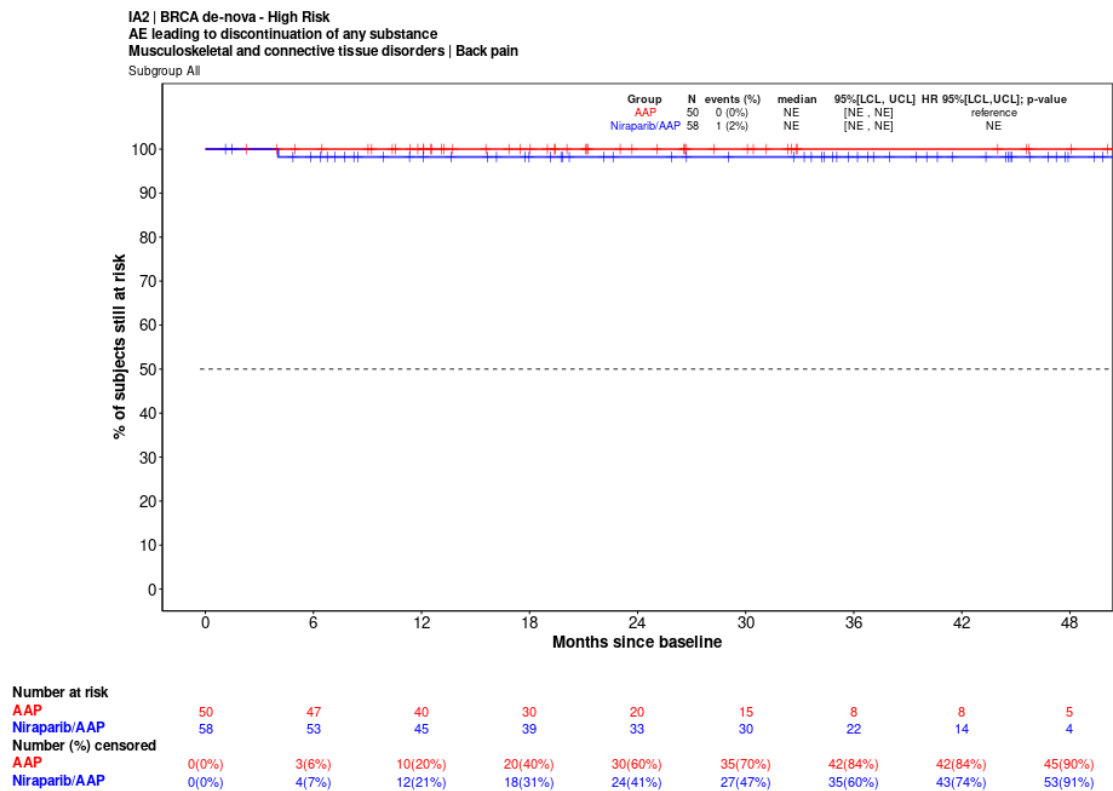
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie AMPLITUDE



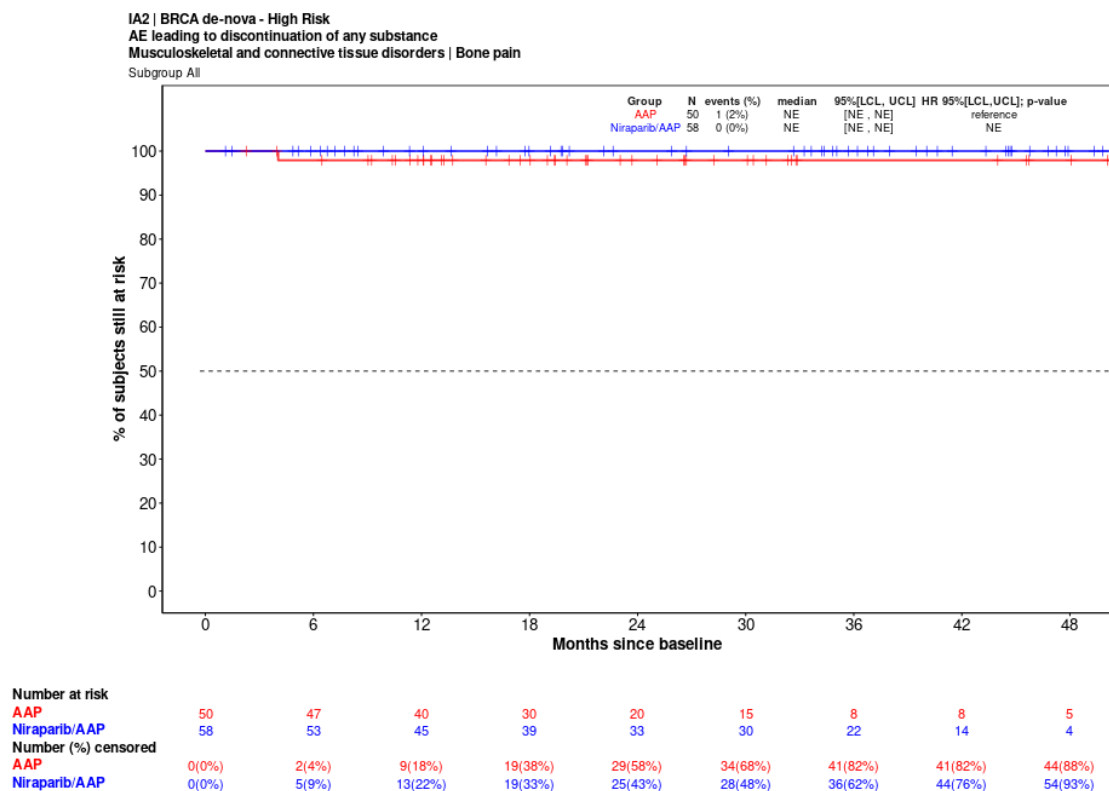
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | PT: Femurfraktur in der Studie AMPLITUDE



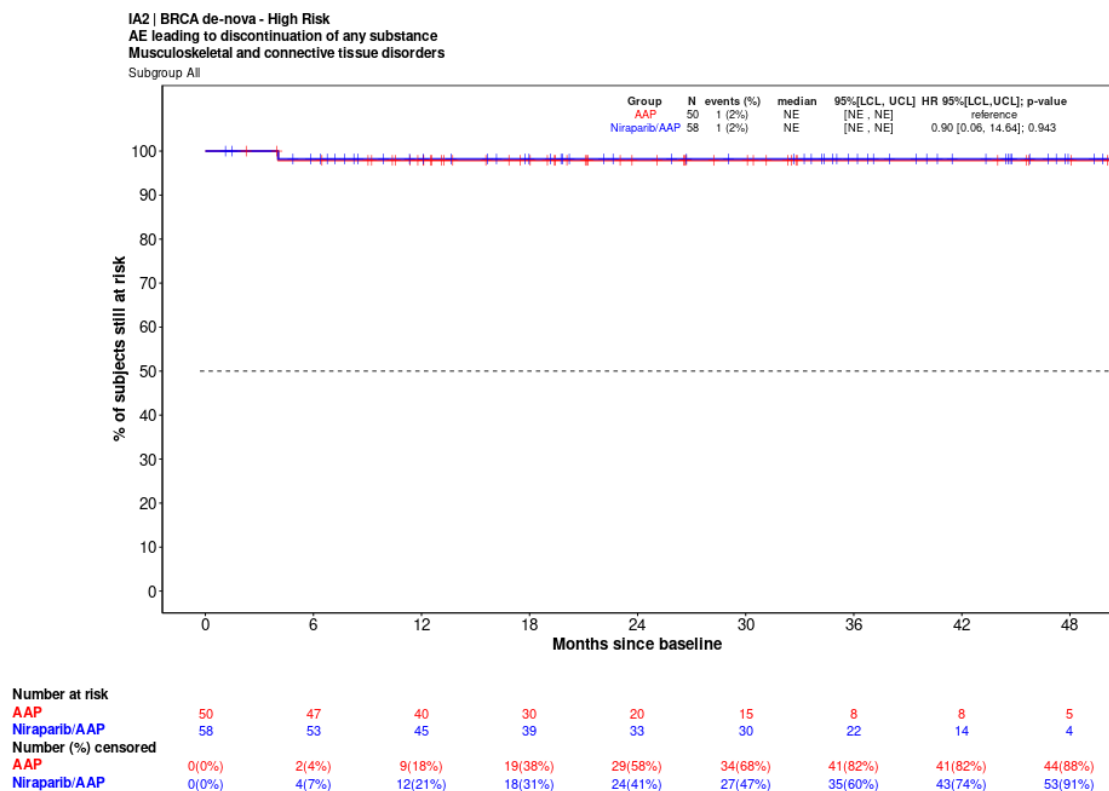
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in der Studie AMPLITUDE



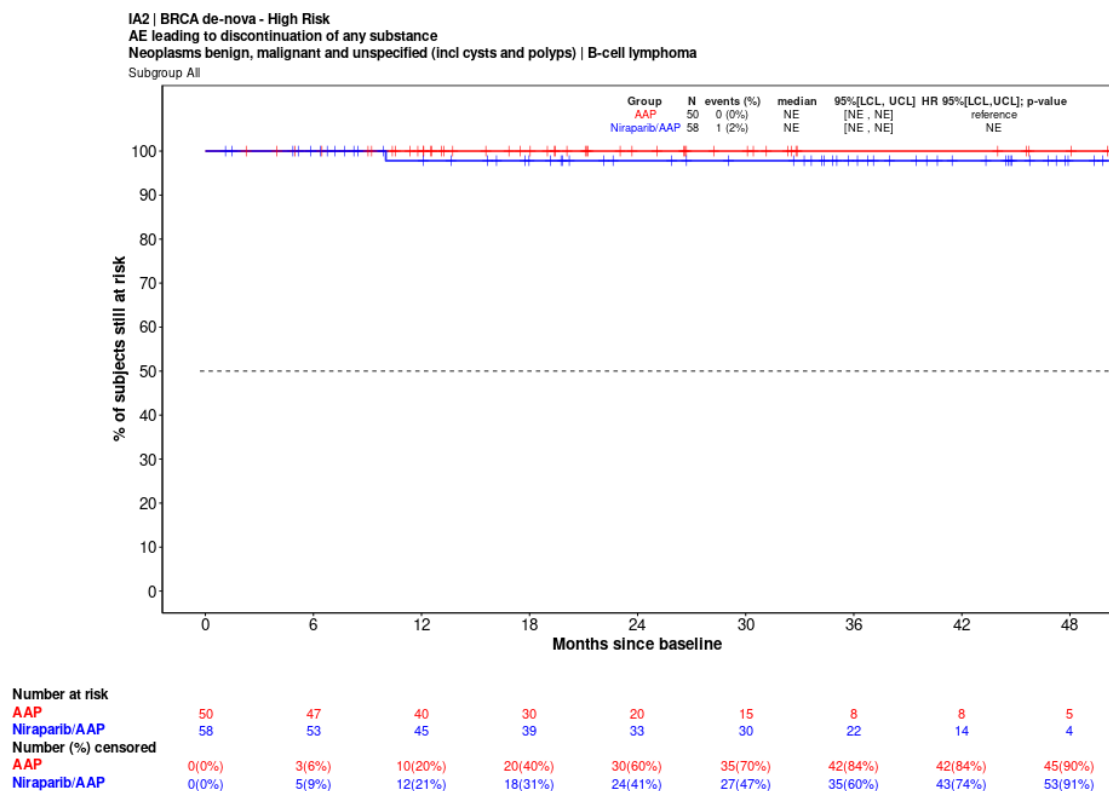
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | PT: Rückenschmerzen in der Studie AMPLITUDE



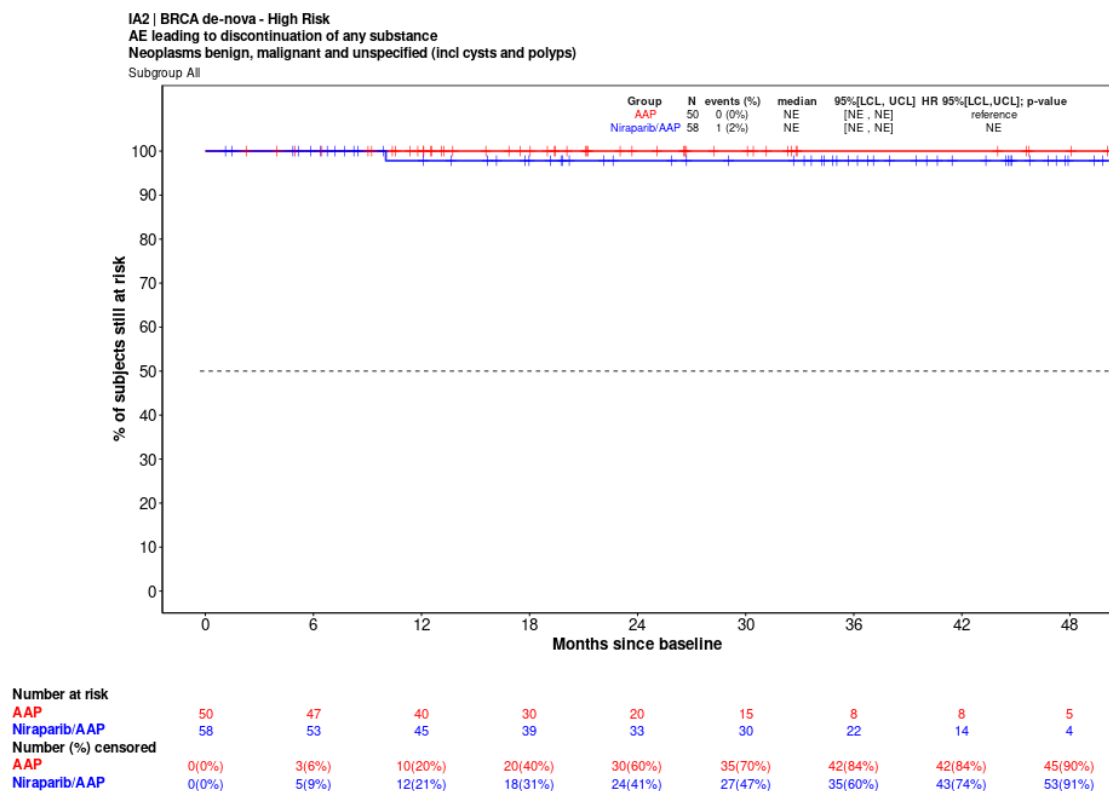
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | PT: Knochenschmerzen in der Studie AMPLITUDE



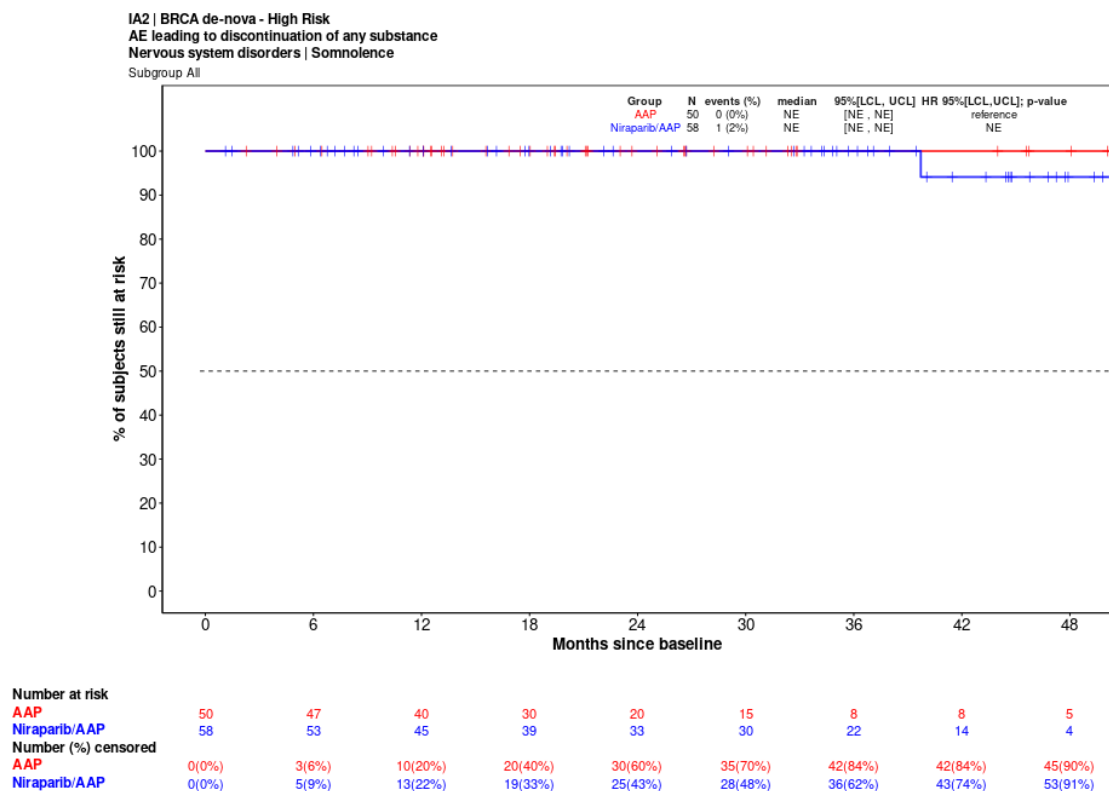
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in der Studie AMPLITUDE



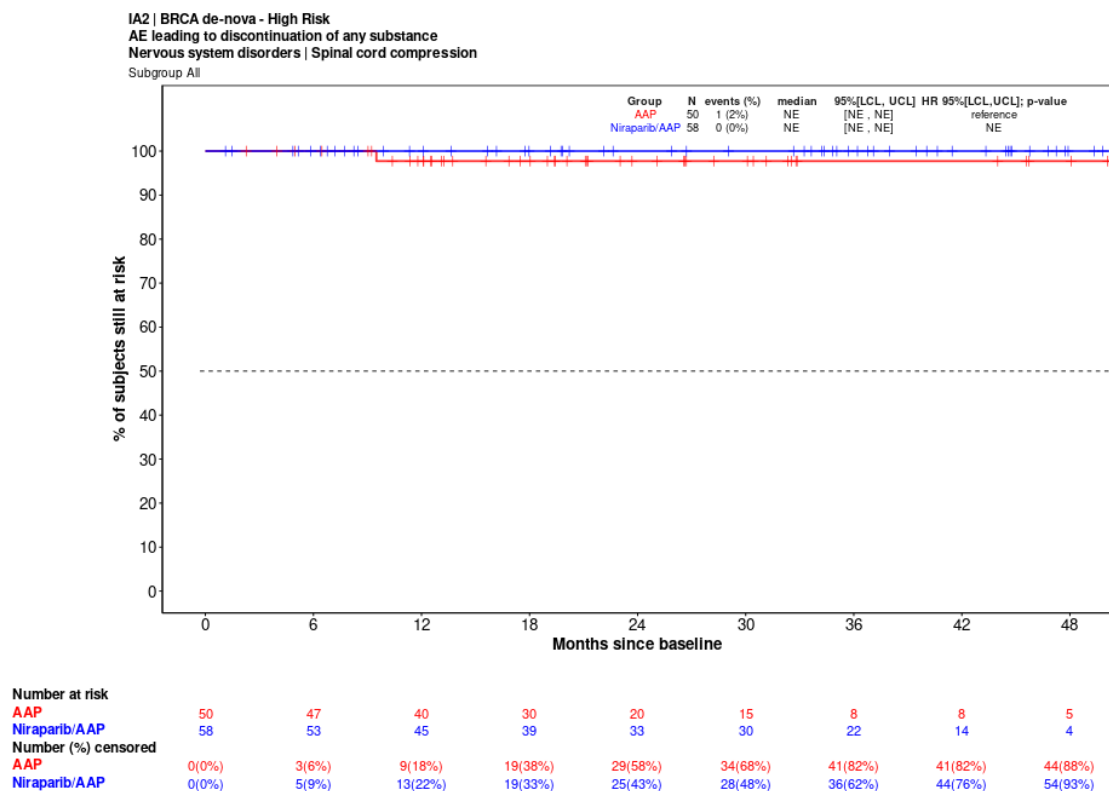
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Benigne, maligne und unspezifizierte Neoplasien | PT: B-Zell-Lymphom in der Studie AMPLITUDE



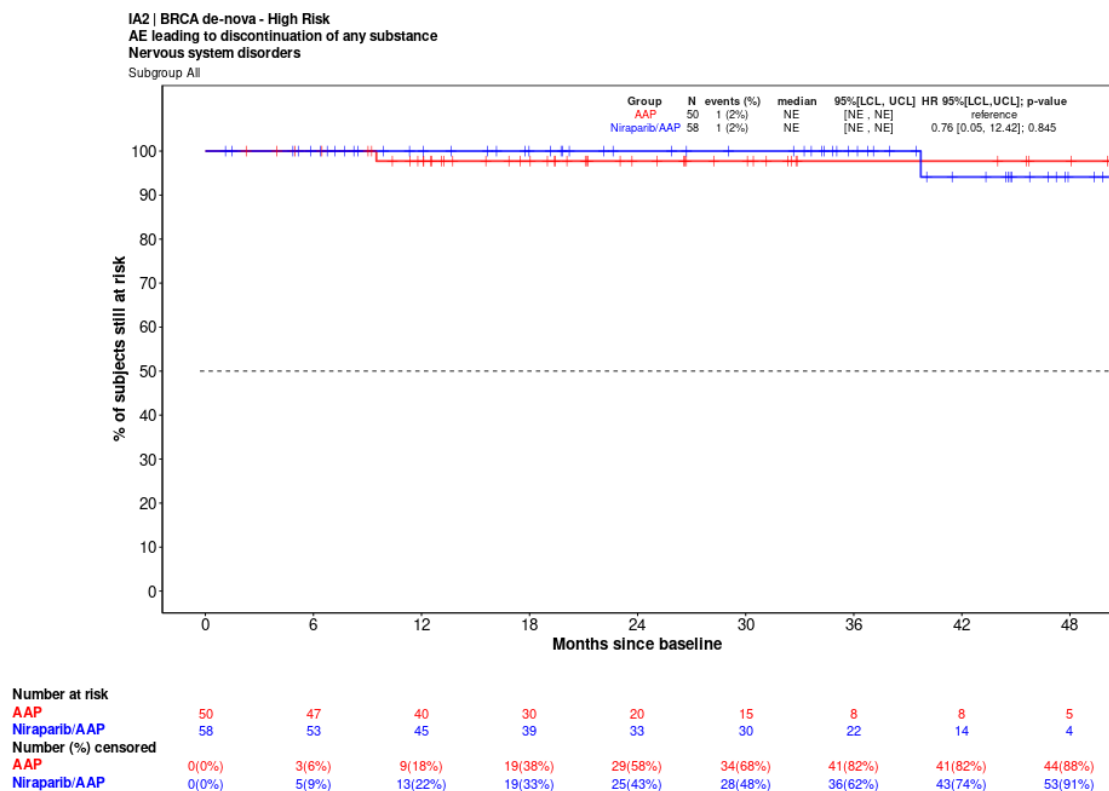
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Benigne, maligne und unspezifizierte Neoplasien in der Studie AMPLITUDE



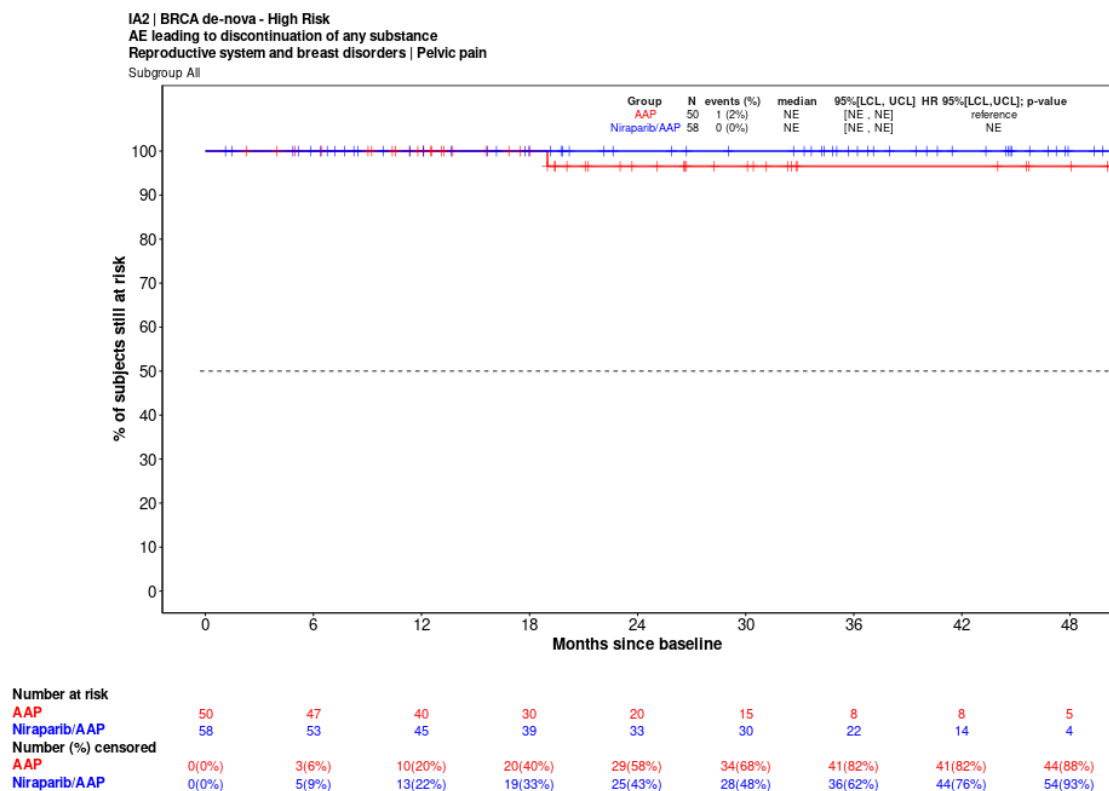
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Erkrankungen des Nervensystems | PT: Schläfrigkeit in der Studie AMPLITUDE



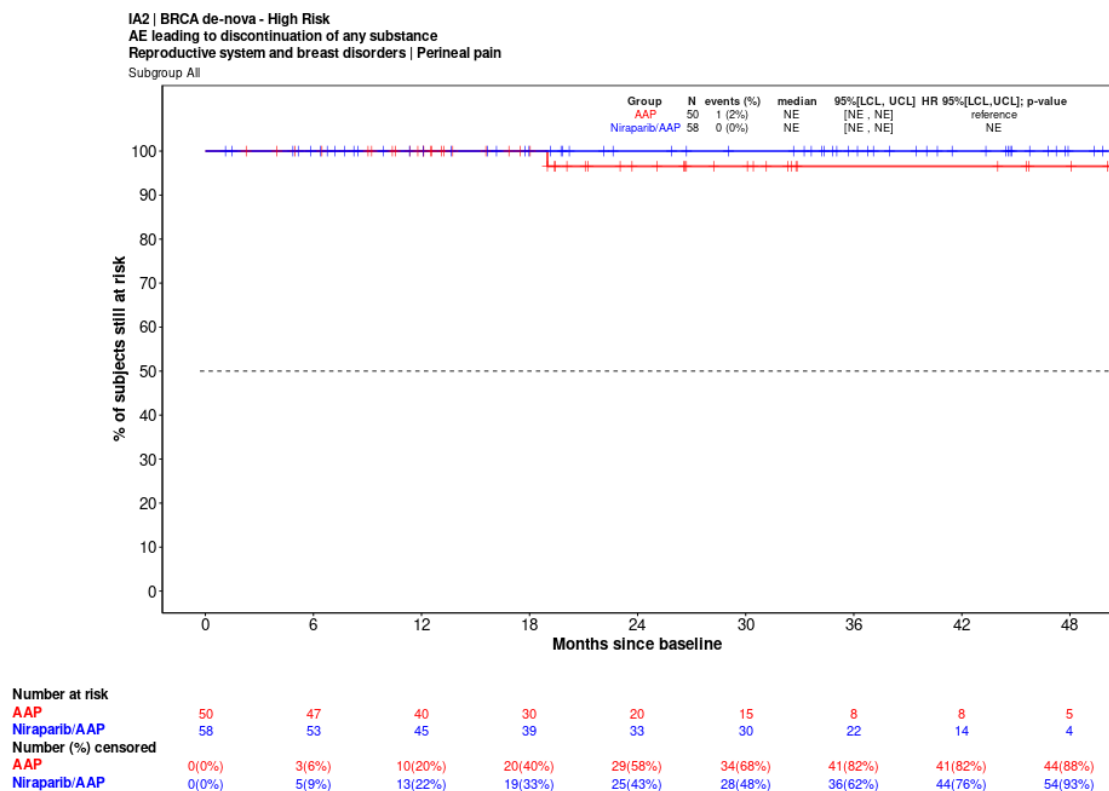
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente) – SOC: Erkrankungen des Nervensystems | PT: Kompression des Rückenmarks in der Studie AMPLITUDE



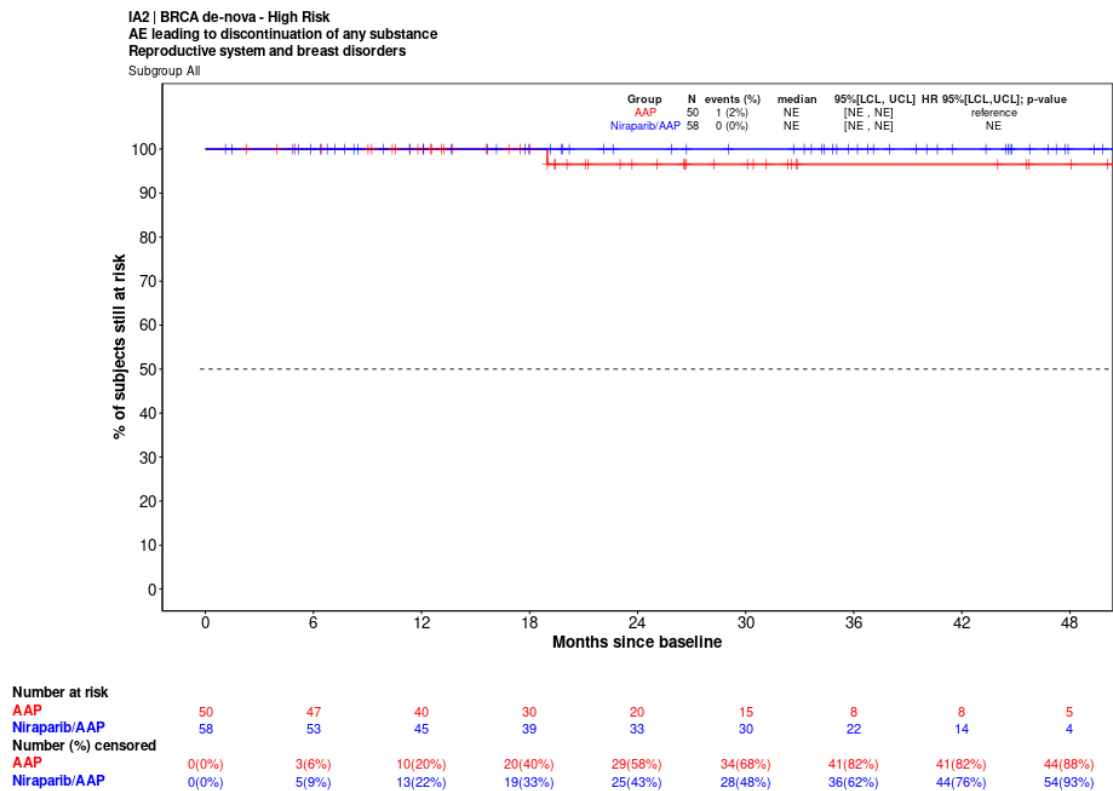
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Erkrankungen des Nervensystems in der Studie AMPLITUDE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | PT: Beckenschmerzen in der Studie AMPLITUDE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | PT: Dammschmerzen in der Studie AMPLITUDE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. einer Therapiekomponente)* – SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in der Studie AMPLITUDE