

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem
Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen,
bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	48
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	54
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	55
4.1.1 Fragestellung.....	55
4.1.2 Datenquellen.....	57
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	57
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	57
4.1.5 Informationssynthese und -analyse	58
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	58
4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	60
4.2 Methodik.....	69
4.2.1 Fragestellung.....	69
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	74
4.2.3 Informationsbeschaffung	76
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	76
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	78
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	80
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	81
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	84
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	84
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	85
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	85
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	87
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	102
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	104
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	105
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	107
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen	108
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	110
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalyse	112
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	113
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	116

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	116
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	118
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	124
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	126
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	128
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	137
4.3.1.2.1.2	Zielpopulation	141
4.3.1.2.1.3	Patientencharakteristika der Zielpopulation.....	145
4.3.1.2.1.4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer	148
4.3.1.2.1.5	Datenschnitte.....	150
4.3.1.2.1.6	Protokollabweichungen und spezifische -anpassungen	151
4.3.1.2.1.7	Dosismodifikationen und Absetzen der Studienmedikation	152
4.3.1.2.1.8	Folgetherapien.....	153
4.3.1.2.1.9	Auswirkungen – Globale COVID-19-Pandemie	154
4.3.1.2.1.10	Auswirkungen – Geopolitischer Konflikt (Ukraine und Russland).....	157
4.3.1.2.1.11	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	158
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	159
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	160
4.3.1.3.1	Endpunkte der Studie MAGNITUDE – RCT	160
4.3.1.3.1.1	Mortalität	164
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	168
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	237
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse.....	295
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	399
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppenanalysen	401
4.3.1.3.2.2	Interaktion p-Werte Subgruppen	405
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – Mortalität	427
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – Morbidität.....	431
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	481
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse	520
4.3.1.3.2.7	Zusammenfassung Subgruppenanalysen.....	561
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	564
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	564
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	564
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	565
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	565
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	566

4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	566
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	568
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	569
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	569
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	569
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	569
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	570
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	570
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	572
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	572
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	572
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	572
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	573
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	573
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	573
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	574
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	574
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	574
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	574
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	576
4.4.2.1	Mortalität	582
4.4.2.1.1	Gesamtüberleben	583
4.4.2.2	Morbidität	583
4.4.2.2.1	Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) ...	584
4.4.2.2.2	Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)	584
4.4.2.2.3	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)	585
4.4.2.2.4	Zeit bis zur PSA-Progression	586
4.4.2.2.5	Schmerzen	586
4.4.2.2.5.1	Zeit bis zur Schmerzprogression	587
4.4.2.2.5.2	Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)	587
4.4.2.2.6	EQ-5D VAS	587
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	588
4.4.2.3.1	FACT-P	588
4.4.2.4	Sicherheit und Verträglichkeit	589
4.4.2.4.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	589
4.4.2.4.2	Unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT	589
4.4.2.4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	592
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	593
4.4.2.6	Gesamtschau	593
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	594
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	595
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	595

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	595
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	595
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	595
4.6	Referenzliste	597
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		607
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		612
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		615
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		617
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		622
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		652
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT		669
Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)		721
Anhang 4-I : Übersicht Zusammensetzung UE von besonderem Interesse.....		988
Anhang 4-J : Ergebnisse der deskriptiven Analyse von Kohorte 3		1012
Anhang 4-K : Multivariate Analyse		1092
Anhang 4-L : Patientencharakteristika ausgewählter Subgruppen		1095

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie MAGNITUDE.....	61
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Fragestellung.....	74
Tabelle 4-3: Endpunkte der Nutzendimension <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>	98
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MAGNITUDE.....	108
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulation -RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-13: Biomarker-Panel in der Studie MAGNITUDE.....	138
Tabelle 4-14: Zuteilung der Patienten zu den Kohorten 1 und 2	139
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up (Monate) in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte	150
Tabelle 4-17: Übersicht der Zusammenfassung der größeren Protokollabweichungen Kohorte 1 (HRR-Mutation) – finaler Datenschnitt der Studie MAGNITUDE.....	151
Tabelle 4-18: Übersicht Dosisreduktion der Studienmedikation in der Studie MAGNITUDE – finaler Datenschnitt, Zielpopulation	152
Tabelle 4-19: Übersicht der nachfolgenden Therapien der Studie MAGNITUDE, Zielpopulation	153
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	164

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i>	168
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i>	175
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i>	184
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i>	189
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i>	193
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>Schmerz gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)</i>	197
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	200

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	209
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	211
Tabelle 4-46: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	215
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	217
Tabelle 4-49: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	221
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	223
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	225
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	228
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>EQ-5DL VAS – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	233
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	235
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>FACT-P</i>	237
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACT-P</i> in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>FACT-P</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	241

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-P</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-P – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	246
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-P – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	248
Tabelle 4-64: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-65: Verlaufswerte für <i>Physical Well-Being (PWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-66: Verlaufswerte für <i>Social Well-Being (SWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-67: Verlaufswerte für <i>Functional Well-Being (FWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-68: Verlaufswerte für <i>Emotional Well-Being (EWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-P und Subskalen – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	261
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Gesamtscore FACT-P und Subskalen- Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	266
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für <i>Prostata Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <i>Prostate Cancer Subscale (PCS)- Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	273
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <i>Prostate Cancer Subscale (PCS) – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	275
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für <i>Trial-Outcome-Index (TOI)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>Trial-Outcome-Index (TOI)- Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	279
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>Trial-Outcome-Index (TOI)- Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	281
Tabelle 4-77: Verlaufswerte für <i>Pain Related Subscale (PRS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	282
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <i>Pain Related Subscale (PRS) – Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	285
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <i>Pain Related Subscale (PRS) – Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	287
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für <i>FAPSI-8</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289

Tabelle 4-81: Ergebnisse für <i>FAPSI-8- Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)	291
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>FAPSI-8 - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen).....	293
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	295
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-85: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-86: Darstell. von <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-87: Darstell. von <i>schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	316
Tabelle 4-88: Darstell. von <i>schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Tabelle 4-89: Darstell. von <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.....	324
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE.....	330
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <i>Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <i>Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <i>Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <i>Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <i>Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE	355
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <i>Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE.....	360

Tabelle 4-97: Ergebnisse für <i>Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	365
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <i>Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingter Frakturen)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	369
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <i>Ischämische Herzkrankheit</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	374
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <i>Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Tabelle 4-101: Ergebnisse für <i>Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE.....	384
Tabelle 4-102: Ergebnisse für <i>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	389
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <i>Akute myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-104 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	402
Tabelle 4-105: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien <i>Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> für die Studie MAGNITUDE	405
Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	427
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	431
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	435
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	439
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	443
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	445
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>BPI-SF (Stärkster Schmerz) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	452
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	457
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	469
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FACT-P (Gesamtscore) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FACT-G - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	486
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	491
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	496
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	499
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PCS (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	506
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>TOI (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	509
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PRS (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	512
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FAPSI-8 (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	517
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	520

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	523
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	526
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt) – signifikante SOC</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	529
Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt) – signifikante PT</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	535
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	542
Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	545
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	548
Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	553
Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Hepatoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	558
Tabelle 4-137: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	564
Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	566
Tabelle 4-139: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	566
Tabelle 4-140: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	567
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	567
Tabelle 4-142: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	568
Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	570

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	570
Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	571
Tabelle 4-146: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	571
Tabelle 4-147: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	573
Tabelle 4-148: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	573
Tabelle 4-149: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie MAGNITUDE.....	578
Tabelle 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	595
Tabelle 4-151 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	608
Tabelle 4-152 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	608
Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	610
Tabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	612
Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register	613
Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System.....	613
Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche auf dem WHO ICTRP Search Portal	614
Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	615
Tabelle 4-159 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	617
Tabelle 4-160 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	617
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie MAGNITUDE	623
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAGNITUDE	653
Tabelle 4-163 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	722
Tabelle 4-164 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IAI, nach BICR)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt	726
Tabelle 4-165 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	729

Tabelle 4-166 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	732
Tabelle 4-167 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	736
Tabelle 4-168 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	740
Tabelle 4-169 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs Schmerzen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	743
Tabelle 4-170 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	747
Tabelle 4-171 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	748
Tabelle 4-172 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	750
Tabelle 4-173 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	753
Tabelle 4-174 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	757
Tabelle 4-175 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Stärkster Schmerz) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	760
Tabelle 4-176 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Stärkster Schmerz) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	764
Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	772
Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	775
Tabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	782

Tabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	785
Tabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>EQ-5D VAS - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	792
Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>EQ-5D VAS - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	796
Tabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FACT-P (Gesamtscore) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	803
Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FACT-P (Gesamtscore) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	806
Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Gesamtscore FACT-G - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	813
Tabelle 4-186 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Gesamtscore FACT-G - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	816
Tabelle 4-187 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PWB (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	823
Tabelle 4-188 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	824
Tabelle 4-189 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>SWB (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	831
Tabelle 4-190 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>SWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	838
Tabelle 4-191 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FWB (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	844
Tabelle 4-192 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	848
Tabelle 4-193 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>EWB (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	855

Tabelle 4-194 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>EWB (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	858
Tabelle 4-195 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PCS (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	865
Tabelle 4-196 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PCS (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	868
Tabelle 4-197 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>TOI (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	875
Tabelle 4-198 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>TOI (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	876
Tabelle 4-199 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PRS (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	883
Tabelle 4-200 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>PRS (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	887
Tabelle 4-201 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FAPSI-8 (FACT-P) - Verbesserung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	894
Tabelle 4-202 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>FAPSI-8 (FACT-P) - Verschlechterung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	897
Tabelle 4-203 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	905
Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	918
Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	935
Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	943

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	950
Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	954
Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	959
Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	966
Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	970
Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	974
Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Rhabdomyolysis/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	978
Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	979
Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Ischämische Herzkrankheiten</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	980
Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	981
Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	982
Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	986
Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: <i>UE von besonderem Interesse - Akute Myeloische Leukämie (AML)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt.....	987
Tabelle 4-220: Definition unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse	988
Tabelle 4-221 (Anhang): Charakterisierung der Kohorte 3 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1012

Tabelle 4-222 (Anhang): Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up (Monate) in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1017
Tabelle 4-223 (Anhang): Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1018
Tabelle 4-224 (Anhang): Ergebnisse für von <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS. nach INV)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1020
Tabelle 4-225 (Anhang): Ergebnisse für von <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1022
Tabelle 4-226 (Anhang): Ergebnisse für von <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1023
Tabelle 4-227 (Anhang): Ergebnisse für von <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1024
Tabelle 4-228 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1025
Tabelle 4-229 (Anhang): Detaildarstellung <i>Unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1029
Tabelle 4-230 (Anhang): Detaildarstellung <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1032
Tabelle 4-231 (Anhang): Detaildarstellung <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3.....	1033
Tabelle 4-232 (Anhang): Detaildarstellung <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> unabhängig ihrer Häufigkeit in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3.....	1035
Tabelle 4-233 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1036
Tabelle 4-234 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1040

Tabelle 4-235 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1044
Tabelle 4-236 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1048
Tabelle 4-237 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1052
Tabelle 4-238 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1056
Tabelle 4-239 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1060
Tabelle 4-240 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1064
Tabelle 4-241 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1068
Tabelle 4-242 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1072
Tabelle 4-243 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1076
Tabelle 4-244 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1080
Tabelle 4-245 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1084
Tabelle 4-246 (Anhang): Ergebnisse für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3	1088
Tabelle 4-247 (Anhang): Ergebnisse für Multivariate Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1094
Tabelle 4-248 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie	1095
Tabelle 4-249 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie	1099

Tabelle 4-250 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline 1103

Tabelle 4-251 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline 1107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet (A1)).....	121
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet (A2)).....	123
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus der Studie MAGNITUDE	167
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse COVID-19	167
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> nach BICR aus der Studie MAGNITUDE (IA1).....	173
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> nach INV aus der Studie MAGNITUDE (FA)	174
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse COVID-19	175
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> aus der Studie MAGNITUDE	181
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse – Chronische Opioidgabe.....	181
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> aus der Studie MAGNITUDE	182
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	182
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff</i> aus der Studie MAGNITUDE	183
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	183
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i> aus der Studie MAGNITUDE	184
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	188

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> aus der Studie MAGNITUDE	192
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> aus der Studie MAGNITUDE	196
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	212
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5</i> aus der Studie MAGNITUDE	218
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für <i>Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-P</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für <i>Gesamtscore FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für <i>Physical Well-Being (PWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für <i>Social Well-Being (SWB) – FACT-G</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für <i>Functional Well-Being (FWB) – FACT-G P</i> im der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für <i>Emotional Well-Being (EWB) – FACT-P</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für <i>Prostata Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für <i>Trial-Outcome-Index (TOI)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Abbildung 4-33: Verlaufswerte für <i>Pain Related Subscale (PRS)</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	288
Abbildung 4-35: Verlaufswerte für <i>FAPSI-8</i> aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	302
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE	302
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	303
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE.	303
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> in der Studie MAGNITUDE.....	312
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT: Obstipation</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> in der Studie MAGNITUDE.....	313
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> in der Studie MAGNITUDE.....	313
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT: Anämie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> in der Studie MAGNITUDE	314
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT: Thrombozytopenie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> in der Studie MAGNITUDE	314
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i> in der Studie MAGNITUDE	315
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	322
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT: Anämie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus der Studie MAGNITUDE	323
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	333
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	333
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	334
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	334

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	338
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE	338
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	339
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus der Studie MAGNITUDE	339
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	343
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	343
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE ...	344
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus der Studie MAGNITUDE	344
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	348
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE	348
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	349
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	349
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	353
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	353
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	354
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	354

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE	358
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	358
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	359
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme</i> aus der Studie MAGNITUDE	359
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	363
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE	363
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE	364
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – UE von besonderem Interesse (mind. eine Therapiekomponente) – Hepatotoxizität</i> aus der Studie MAGNITUDE	364
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE	367
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE	367
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	368
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	368
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	371
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE	372
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE	372
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Osteoporose</i> aus der Studie MAGNITUDE	373

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit</i> aus der Studie MAGNITUDE	377
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit</i> , aus der Studie MAGNITUDE	377
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	378
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit</i> aus der Studie MAGNITUDE	378
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Herzversagen</i> aus der Studie AGNITUDE	381
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	382
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE	382
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Herzversagen</i> aus der Studie MAGNITUDE	383
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	387
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	387
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE	388
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien</i> aus der Studie MAGNITUDE	388
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE	392
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE	392
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	393
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	393

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	397
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	397
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE.....	398
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie</i> aus der Studie MAGNITUDE	398
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	428
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	429
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	430
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE ..	430
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	432
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt	433
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	433
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt.....	434
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	436
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	436
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie ≤ 10</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	438

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs Schmerzen, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10</i> , für die Studie MAGNITUDE	438
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	440
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie < 65 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	441
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	441
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	442
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	442
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	444
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	444
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerzprogression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	446
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerzprogression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	446
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	449
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	450
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	450
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	451

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie ≤ 10, für die Studie MAGNITUDE</i>	454
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10, für die Studie MAGNITUDE</i>	455
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE</i>	455
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE</i>	456
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, für die Studie MAGNITUDE</i>	460
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, für die Studie MAGNITUDE</i>	460
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE</i>	461
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE</i>	461
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, für die Studie MAGNITUDE</i>	462
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, für die Studie MAGNITUDE</i>	462
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE</i>	463
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE</i>	463
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE</i>	466
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE</i>	467

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	467
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	468
Abbildung 4-4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Kaukasisch</i> , für die Studie MAGNITUDE	473
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Asiatisch</i> , für die Studie MAGNITUDE	474
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Andere</i> , für die Studie MAGNITUDE	474
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Asien/Pazifik</i> , für die Studie MAGNITUDE	475
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Europa</i> , für die Studie MAGNITUDE	475
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Amerika</i> , für die Studie MAGNITUDE	476
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	476
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	477
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	477
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	478
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	478

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15</i> , <i>Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	479
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	479
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 15</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	480
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 23,4</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	483
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 23,4</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	484
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 23,4</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	484
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 23,4</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	485
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 16,2</i> , <i>Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	488
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 16,2</i> , <i>Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	489
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 16,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	489
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 16,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	490
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	493
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	494
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	494

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	495
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P)</i> – <i>erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , <i>Kategorie > 10</i> , für die Studie MAGNITUDE	497
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FWB (FACT-P)</i> – <i>erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 4,2</i> , <i>Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , <i>Kategorie \leq 10</i> , für die Studie MAGNITUDE	498
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Abstammung</i> , <i>Kategorie Kaukasisch</i> , für die Studie MAGNITUDE	502
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Abstammung</i> , <i>Kategorie Asiatisch</i> , für die Studie MAGNITUDE	502
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Abstammung</i> , <i>Kategorie Andere</i> , für die Studie MAGNITUDE	503
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Altersgruppe</i> , <i>Kategorie < 65 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	503
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Altersgruppe</i> , <i>Kategorie \geq 65 bis < 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	504
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: Altersgruppe</i> , <i>Kategorie > 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	504
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	505
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EWB (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 3,6</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	505
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS (FACT-P)</i> – <i>erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 7,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	507
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PCS (FACT-P)</i> – <i>erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 7,2</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	508
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TOI (FACT-P)</i> – <i>dauerhafte Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 15,6</i> , <i>Subgruppe: PSA-Wert über Median</i> , <i>Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	510

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	511
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	514
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	515
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	515
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	516
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	518
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	519
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	521
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	522
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	524
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	525
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	527
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	528
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	532

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	532
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	533
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	533
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	534
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	534
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	538
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	538
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Altersgruppe</i> , Kategorie <i>< 65 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE	539
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Altersgruppe</i> , Kategorie <i>≥ 65 bis < 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	539
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>Altersgruppe</i> , Kategorie <i>≥ 75 Jahre</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	540
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	540
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	541
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Anämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	543

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Anämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	544
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE....	546
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , Kategorie > 10 , für die Studie MAGNITUDE ...	547
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	550
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE ..	551
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	551
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	552
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE	555
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline</i> , Kategorie > 10 , für die Studie MAGNITUDE	556
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	556
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>PSA-Wert über Median</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	557
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Hepatoxizität: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige taxanhaltige Chemotherapie</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie MAGNITUDE	559

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Hepatoxizität: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein</i> , für die Studie MAGNITUDE	560
Abbildung 4-224 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MAGNITUDE (Kohorte 1)	650
Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	669
Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erbrechen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	670
Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Abdominalschmerz (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	670
Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	671
Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Ermüdung (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	671
Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Asthenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	672
Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Peripheres Ödem (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	672
Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Neutropenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	673
Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Lymphopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	673
Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	674
Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Arthralgie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	674
Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rückenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	675

Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Knochenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	675
Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz in einer Extremität (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	676
Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	676
Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	677
Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	677
Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypokaliämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	678
Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	678
Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Harnwegsinfektion (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	679
Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>COVID-19 (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	679
Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gefäßerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	680
Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypertonie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	680
Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Untersuchungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	681
Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gewicht erniedrigt (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	681
Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	682

Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Alaninaminotransferase erhöht (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	682
Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	683
Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kopfschmerz (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	683
Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	684
Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Husten (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	684
Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	685
Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	685
Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sturz (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	686
Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	686
Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Psychiatrische Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	687
Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	687
Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	688
Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Herzerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	688
Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	689

Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	689
Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	690
Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	690
Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	691
Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	691
Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	692
Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	692
Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	693
Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	693
Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	694
Abbildung 4-275 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	694
Abbildung 4-276 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypertonie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	695
Abbildung 4-277 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	695
Abbildung 4-278 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	696

Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	696
Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	697
Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	697
Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	698
Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	698
Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	699
Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	699
Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Herzerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	700
Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	700
Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	701
Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	702
Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	703
Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	703

Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Asthenie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	704
Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Ermüdung (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	704
Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	705
Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>COVID-19 Pneumonie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	705
Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>COVID-19 (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	706
Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Septischer Schock (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	706
Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Atemwegsinfektion (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	707
Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	707
Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	708
Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erbrechen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	708
Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Herzerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	709
Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Akutes Koronarsyndrom (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	709
Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Akuter Myokardinfarkt (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	710
Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	710

Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Leberversagen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	711
Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Nervensystems (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	711
Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Störung (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	712
Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zerebrale Arteriosklerose (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	712
Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Psychiatrische Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	713
Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Angst (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	713
Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	714
Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Beckenschmerz (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	714
Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gefäßerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	715
Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Aortendissektion (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	715
Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kreislaufkollaps (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	716
Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Untersuchungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE.....	716
Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)</i> , für die Studie MAGNITUDE	717
Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum</i>	

<i>Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	717
Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rückenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	718
Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	718
Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Akute myeloische Leukämie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	719
Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	719
Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Harnretention (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE</i>	720
Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Gesamtüberleben (OS) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1019
Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1021
Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1022
Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1023
Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zur PSA-Progression aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1024
Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>UE (unabhängig vom Schweregrad) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1026
Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende UE aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1027
Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1027
Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1028
Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - UE (unabhängig vom Schweregrad) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1037
Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwerwiegende UE aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3</i>	1038

Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1038
Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1039
Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1041
Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1042
Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1042
Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1043
Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1045
Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1046
Abbildung 4-344 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1046
Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1047
Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1049
Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1050
Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1050
Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1051

Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1053
Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1054
Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1054
Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1055
Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1057
Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1058
Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1058
Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1059
Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1061
Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1062
Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1062
Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1063
Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1065
Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1066

Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1066
Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1067
Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1069
Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1070
Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1070
Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1071
Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1073
Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1074
Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1074
Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1075
Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1077
Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1078
Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1078
Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1079

Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1081
Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1082
Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1082
Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1083
Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1085
Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1086
Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1086
Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1087
Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1089
Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwerwiegende UE</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1090
Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1090
Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3	1091

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
^{99m} Tc	Technetium-99m
AA	Abirateronacetat
AAP	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
<i>ATM</i>	Ataxia Telangiectasia Mutated gene
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
BSC	Best-Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAP2C8	Cytochrom P ₄₅₀ 2C8
<i>CDK12</i>	Cyclin-Dependent Kinase 12
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP2D6	Cytochrom P ₄₅₀ 2D6

Abkürzung	Bedeutung
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAU	European Association of Urology
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)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
eTMF	electronic Trial Master File
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
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-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FACT-PCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer Subscale
FANCA	Fanconi Anemia Complementation Group A gene
FAPSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version

Abkürzung	Bedeutung
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
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
i. d. R.	in der Regel
IA1	Erste Zwischenanalyse
IA2	Zweite Zwischenanalyse
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee)
inkl.	inklusive
INV	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
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)

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. d.	nicht definiert
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Ereignisse
NA	Nicht abschätzbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NHA	New Generation Hormonal Agents (Neue Hormonpräparate)
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-ADP Ribose Polymerase
PCS	Prostate Cancer Subscale
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
Post-PD	Nach Krankheitsprogression
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
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 Term nach MedDRA
PWB	Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte Kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz

Abkürzung	Bedeutung
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
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)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

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

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Janssen-Cilag GmbH am 25. Februar 2022 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-448). Der G-BA führte dort für die damals geplante Indikation für erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, deren Erkrankung zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortgeschritten ist und die Mutationen in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Das Anwendungsgebiet von Akeega[®] hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von *erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Vor dem Hintergrund, dass Lynparza[®] im selben Anwendungsgebiet wie Akeega[®] in Kombination mit Abirateronacetat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen ist¹, jedoch für eine Patientenpopulation unabhängig des BRCA1/2-Mutationsstatus (1), geht Janssen-Cilag GmbH davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega[®] eine ähnliche Fragestellung und Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie bei Lynparza[®] von Seiten des G-BA erwartet werden kann (2).

Anwendungsgebiet (A1) *Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

¹ Zugelassenes Anwendungsgebiet zu Lynparza[®]: Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [ECOG Performance Status ≥ 2])

Anwendungsgebiet (A2) *Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des *BRCA1/2*-Mutationsstatus.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt Janssen-Cilag GmbH die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Beantwortung des Anwendungsgebiets (A1) auf Basis der Studiendaten der Studie MAGNITUDE und erfüllt für die Zielpopulation die Zulassungsgebiete von:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison.

Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und präsentiert im vorliegenden Nutzendossier Daten zu Niraparib in Kombination mit Abirateron im Vergleich zu der zVT Abirateron für die unvorbehandelten Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen

(Anwendungsgebiet (A1)). Für das Anwendungsgebiet (A2) liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, CTIS, International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal der WHO und dem Arzneimittel-Informationssystem 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

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib in Kombination mit Abirateron wird die prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie MAGNITUDE eingeschlossen, die Niraparib in Kombination mit Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersucht. Es werden erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen berücksichtigt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Niraparib in Kombination mit Abirateron kommen. Die Dosierung der Substanzen dieser fixen Kombination richtet sich nach der Fachinformation von Akeega®. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib in Kombination mit Abirateron im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie MAGNITUDE (NCT03748641) bewertet. Die Studie MAGNITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie (3).

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie MAGNITUDE wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (4). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie MAGNITUDE.

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 MAGNITUDE wird anhand des CONSORT-Statement 2010 (CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials) (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-F). 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 Zielpopulation im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Abirateron bewertet.

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

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR, IA1) und nach Investigator (INV, FA) (ergänzend dargestellt)*

- *Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression [TSP]) und der zugehörigen Subskalen:*
 - *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*
 - *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen*
 - *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff*
 - *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen*
 - *Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe*
- *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC) (ergänzend dargestellt)*
- *Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression (ergänzend dargestellt)*
- *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)*
- *Zeit bis zur Schmerzprogression*
- *European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

- *Unerwünschte Ereignis (unabhängig vom Schweregrad) (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)*
 - *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*

- *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, wie im SAP und Protokoll definiert (schwere Blutungen), differenziert nach den genannten Schweregraden*

Für die Studie MAGNITUDE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum 1. Datenschnitt (8. Oktober 2021) und zum finalen Datenschnitt (15. Mai 2023) berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte ereignisgetriebene erste Interimsanalyse (IA1) und die finale Analyse für den primären Endpunkt *rPFS* dar. Der finale Datenschnitt ist ebenfalls im Studienprotokoll präspezifiziert und beinhaltet aktualisierte Daten zu den Endpunkten *Gesamtüberleben*, *Morbidität (Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, EQ-5D VAS)*, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*FACT-P*) sowie *unerwünschte Ereignisse*.

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 MAGNITUDE eingeschlossen, die Niraparib in Kombination mit Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersucht. Es werden erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen berücksichtigt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Niraparib in Kombination mit Abirateron kommen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Für eine bestmögliche Aussagesicherheit und Näherung der Studienpopulation an die Indikation laut Zulassung wird die relevante Population auf Patienten eingegrenzt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Aus den Zulassungsunterlagen, den Leitlinien, der relevanten Literatur und den Expertendiskussionen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren lassen sich für Niraparib/AAP konkrete Anhaltspunkte entnehmen, welche Kriterien für einen Zuschnitt der Zielpopulation heranzuziehen sind (5-11). Für den Zuschnitt der Zielpopulation ergeben sich für Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen, eindeutige Kriterien. Diese beruhen auf klinischen Erwägungen zu denen unter anderem die Präferenzen des Patienten, klinisch relevante Symptome, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen, die vorherigen Therapien und mögliche Nebenwirkungen zählen (12). Janssen-Cilag GmbH folgt der Auffassung der EMA sowie den Diskussionen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren von Lynparza[®], dass bei Patienten, die zuvor eine

Chemotherapie erhalten haben, eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert ist. Zudem ist bei mild oder asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, eine Chemotherapie ebenfalls noch nicht indiziert, anders als bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die symptomatisch sind oder bei denen bereits viszerale Metastasen vorliegen. Der G-BA hat ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet (2) Unsicherheit hinsichtlich der (generellen) Zugehörigkeit von Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zum Anwendungsgebiet (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) geäußert. Mit dem im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Zuschnitt wird diese Unsicherheit bezüglich des Metastasierungsstatus und der Symptomatik dieser Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie berücksichtigt. Die Zielpopulation umfasst daher nur Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, da diese Patienten für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie nicht in Frage kommen.

Die Bestimmung der Ausprägung der klinischen Symptomatik (asymptomatisch/mild, symptomatisch/symptomatisch) wurde in der Studie MAGNITUDE präspezifiziert zur Baseline mittels des BPI-SF anhand des schlimmsten Schmerzes innerhalb von 24 Stunden operationalisiert (Frage 3 des BPI-SF). Als obere Grenze für milde Symptomatik wurde ein Skalenwert von 3 zu Baseline angenommen. Die Bestimmung der Metastasierung sowie der vorherigen Chemotherapie erfolgte in der Studie MAGNITUDE ebenfalls präspezifiziert zu Baseline. Für die Zielpopulation der Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ergeben sich für den finalen Datenschnitt im Niraparib/AAP-Arm N=92 und im AAP-Arm N=88 Patienten.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
Studie MAGNITUDE						
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	39/92 (42,4%)	41,86 [30,36; NA]	57/88 (64,8%)	28,55 [21,45; 32,39]	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0048	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	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		
Morbidität							
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)							
Zielpopulation (rPFS nach BICR, 1. Datenschnitt (IA1)) ^e	31/92 (33,7%)	19,52 [14,98; NE]	51/88 (58,0%)	10,91 [8,35; 13,93]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Zielpopulation (rPFS nach INV, finaler Datenschnitt (FA)) ^f	50/92 (54,3%)	22,14 [18,43; 28,71]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001		
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	47/92 (51,1%)	22,14 [19,22; 29,27]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,45 [0,31; 0,66] p<0,0001		
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)							
Zielpopulation	33/92 (35,9%)	NA [36,24; NA]	49/88 (55,7%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027		
Sensitivitätsanalyse – chronische Opioidgabe ^e	35/92 (38,0%)	NA [29,86; NA]	54/88 (61,4%)	18,43 [15,24; 27,47]	0,48 [0,31; 0,73] p=0,0007		
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse							
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402		
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen							
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0884		
Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff							
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975		
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebsschmerzen							
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009		

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	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		
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe							
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6534		
Zeit bis zur Schmerzprogression							
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558		
BPI-SF							
BPI-SF – stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5							
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089		
BPI-SF – durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5							
Zielpopulation	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439		
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (ergänzend dargestellt)							
Zielpopulation	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110		
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)							
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	24,80 [16,53; NA]	58/88 (65,9%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-P (Pain-related Scale, PRS)							
FACT-P (PRS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4							
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Sicherheit und Verträglichkeit							
UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)							
Zielpopulation	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152	weder Zusatznutzen noch geringerer Nutzen belegt	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
Schwerwiegende UE (SUE)						
Zielpopulation	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	4,50 [2,69; 12,39]	53/88 (60,2%)	10,25 [5,91; 16,69]	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2812	
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555	
UE von besonderem Interesse (Anämie)						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	
UE von besonderem Interesse (Thrombozytopenie)						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	29/92 (31,5%)	NA [34,33; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0010	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
PT Anämie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	
PT Thrombozytopenie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	1,81 [0,92; 5,49]	47/88 (53,4%)	8,57 [5,22; NA]	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0071	
PT Obstipation						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,59 [1,10; 67,32] p=0,0406	

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>e: Analysezeitpunkt: 1. Interimsanalyse 8. Oktober 2020 (IA1).</p> <p>f: Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FA: Finale Analyse, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Zwischenanalyse, inkl.: inklusive, INV: Investigator, 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: 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Mortalität

Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts *Gesamtüberleben* insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es zeigt sich zudem eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Hauptanalysen sowie der Sensitivitätsanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens unterstreicht. Angesichts der im Vergleich zu Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen schlechteren Prognose von mCRPC-Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation stellt der von Niraparib/AAP gezeigte signifikante Vorteil von im Median 7,3 Monaten im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. In der Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des möglichen Einflusses der durch die COVID-19-Pandemie verstorbenen Patienten hat sich ein signifikanter Unterschied mit einem medianen Überlebensvorteil von 13,3 Monaten ergeben. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung der Lebensdauer ergibt sich in der Kategorie **Mortalität** für die relevante Teilpopulation für Niraparib/AAP ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Abirateron.

Morbidität

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 Zielpopulation profitieren von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SF*.

Ebenso zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlung sowie 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.

Es zeigt sich eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Hauptanalysen sowie den Sensitivitätsanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Akeega® durch eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die dauerhafte Verschlechterung im Hinblick auf die schmerzbezogene Einzelskala *PRS (Pain-Related Scale)*, nach Behandlung mit Niraparib/AAP signifikant verzögert wird. Für den Patienten ist eine Verschlimmerung der Schmerzen direkt spürbar, damit kommt der Vermeidung, Verringerung oder verzögerten Verschlechterung von Schmerzen eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich einer spürbaren Linderung der Erkrankung zu. Insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen stellt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Insbesondere die *PT Anämie* und die *PT Thrombozytopenie* zeigen hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP. Diese Nachteile in einzelnen Endpunkten sind jedoch nicht geeignet, um einen Schaden in der Kategorie Nebenwirkungen abzuleiten. Die charakteristischen unerwünschten Ereignisse nach 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 und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität.

Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 „Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung im Median von 7 Monaten erzielt werden. Es ergibt sich im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung und Leitlinienempfehlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren für die patientenrelevanten Endpunkte von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlung sowie eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Gleichzeitig profitieren die Patienten von dem Erhalt der Lebensqualität, da insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden Ergebnisse in der Studie MAGNITUDE. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlicher 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.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Die Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon im Vergleich zu Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon für die Behandlung *erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*, gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Niraparib gemäß Fachinformation lautet:

Niraparib ist angezeigt zur Behandlung *erwachsener Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist* (14).

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Janssen-Cilag GmbH am 25. Februar 2022 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-448). Der G-BA führte dort für die damals geplante Indikation für erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, deren Erkrankung zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortgeschritten ist und die Mutationen in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Das Anwendungsgebiet von Akeega[®] hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von *erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Das Anwendungsgebiet von Akeega[®] hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von *erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Vor dem Hintergrund, dass Lynparza[®] im selben Anwendungsgebiet wie Akeega[®] in Kombination mit Abirateronacetat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen ist², jedoch für eine Patientenpopulation unabhängig des BRCA1/2-Mutationsstatus (1), geht Janssen-Cilag GmbH davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega[®] eine ähnliche Fragestellung und Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie bei Lynparza[®] von Seiten des G-BA erwartet werden kann (2).

Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Dossier zwei Fragestellungen mit folgender Festlegung der zVT durch den G-BA untersucht.

Anwendungsgebiet (A1)

Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

und

Anwendungsgebiet (A2)

Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

² Zugelassenes Anwendungsgebiet zu Lynparza[®]: Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Intervention

Die Intervention stellt Niraparib/Abirateronacetat (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 (14).

Behandlungsmodus/Dosierung

Niraparib/AAP wird täglich in einer Dosis 200 mg Niraparib/1.000 mg Abirateronacetat (in Kombination mit Prednison/Prednisolon 10 mg) verabreicht (zwei 100 mg Tabletten Niraparib/zwei 500 mg Tabletten Abirateronacetat). Eine Dosisreduktion auf 100 mg Niraparib und 1000 mg Abirateronacetat (zwei 50 mg Tabletten Niraparib/zwei 500 mg Tabletten Abirateronacetat) ist möglich. Die Therapie mit Niraparib/AAP erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateronacetat erfordern. Bei unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Anämie oder Thrombozytopenie ist ggf. eine Dosismodifikation notwendig. Weitere Informationen hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen (14).

Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen (GnRH-Analoga) fortgeführt werden (14). Die beiden Substanzen Prednison und Prednisolon sind innerhalb der Substanzklasse der Glukokortikoide als gleichwertig anzusehen (15).

Vergleichstherapie

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nahm Janssen-Cilag GmbH am 25. Februar 2022 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-448). Der G-BA führte dort für die damals geplante Indikation für erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, deren Erkrankung zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortgeschritten ist und die Mutationen in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Das Anwendungsgebiet von Akeega® hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von *erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der folgenden Therapien als geeignete Komparatoren:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Der G-BA stellt in der Beratungsniederschrift heraus, dass auf Basis der wissenschaftlichen Evidenzlage hierzu der Zusatznutzen gegenüber einer der für die Therapien nach ärztlicher Maßgabe als geeignet erachteten Optionen in Form einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann (16).

Das Anwendungsgebiet von Akeega® hat sich nach dem G-BA Beratungsgespräch verändert und Niraparib/Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist indiziert für die Behandlung von *erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Vor dem Hintergrund, dass Lynparza® im selben Anwendungsgebiet wie Akeega® für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, zugelassen ist³, jedoch für eine Patientenpopulation unabhängig des BRCA1/2-Mutationsstatus (1), geht Janssen-Cilag GmbH davon aus, dass für das Anwendungsgebiet von Akeega® eine ähnliche Fragestellung und Festlegung zur zVT wie bei Lynparza® von Seiten des G-BA erwartet werden kann (2).

Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Dossier die zwei Fragestellungen mit folgender Festlegung der zVT durch den G-BA untersucht.

Anwendungsgebiet (A1) (*unvorbehandelte mCRPC Patienten*)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist (17):

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet; nur für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist)

oder

³ Zugelassenes Anwendungsgebiet zu Lynparza®: Lynparza wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist)

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [ECOG Performance Status ≥ 2])

Anwendungsgebiet (A2) (vorbehandelte mCRPC Patienten)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist),
- Enzalutamid (nur für Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet) und
- Olaparib als Monotherapie (nur für Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des *BRCA1/2*-Mutationsstatus.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wählt Janssen-Cilag GmbH die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Beantwortung des Anwendungsgebiets (A1) auf Basis der Studiendaten der Studie MAGNITUDE und erfüllt für die Zielpopulation die Zulassungsgebiete von:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison.

Für das Anwendungsgebiet (A2) liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Eine konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) ist bei Patienten, bei denen keine operative Kastration erfolgte, fortzuführen. Weitere Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind auch Modul 3 (Abschnitt 3.1) zu entnehmen.

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 Dossiers 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 einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT). Die methodische Qualität der Studien 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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit metastasierten CRPC, die <i>BRCA1/2</i> -Mutationen aufweisen a) unvorbehandelt b) vorbehandelt	A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation (14)
Intervention	E2 Niraparib/AAP Dosierung gemäß Fachinformation von Niraparib/AAP	A2 Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (14)
Vergleichstherapie	E3 • Abirateronacetat in Kombination mit	A3 Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch am 25. Februar 2022 (16)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison oder Prednisolon • Enzalutamid • Olaparib (nur für Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist) • Best-Supportiv-Care (nur für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand [ECOG Performance Status ≥ 2]) 		
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • 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 (4)
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
Publikationstyp^a	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine	A7 Review, Abstract, Poster, Duplikate	Gemäß Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anhang II zum 5.

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Zur 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, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (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 Studientyp aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (18, 19). 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 ausgeschlossenen Publikationen sind 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

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

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

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

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurden am 21.09.2023 Recherchen nach Studien für die Kombinationstherapie Niraparib/AAP und ihren Synonymen ohne Einschränkung auf eine Indikation in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), auf dem WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP Search Portal: <http://apps.who.int/trialsearch>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) durchgeführt. In den 4 Datenbanken wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen, d. h. es wird 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.

Ebenso wurden das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) (Suchzeitpunkt: 21.09.2023) 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 G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

⁴ 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

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1.5 dargestellt

Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA sind 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.

Bibliografische 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-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie MAGNITDUE 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 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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie MAGNITUDE erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (20).

Die Beschreibung der Studien gemäß CONSORT-Statement findet sich in Anhang 4-F (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 Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

- Demographische Charakteristika zum Screeningzeitpunkt
 - Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 - < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
 - Gewicht (kg)
 - Körpergröße (cm)
 - Ethnische Herkunft (Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)
 - Region (Asien-Pazifik, Europa, Amerika)
 - Abstammung (Kaukasisch vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Andere)

- Krankheitsspezifische Charakteristika und relevante Laborparameter zu Baseline (außer anders gekennzeichnet)
 - ECOG Performance Status (PS) (0 vs.1)
 - Gleason Score zur Erstdiagnose (< 7 , 7 , ≥ 8 , unbekannt)
 - BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) (0, 1-3, ≥ 3)
 - Tumorstadium (T-Klassifikation) bei Erstdiagnose (T0, T1, T2, T3, T4, unbekannt)
 - Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) bei Erstdiagnose (N0, N1, NX, unbekannt)
 - Metastasierungsstadium (M-Klassifikation) bei Erstdiagnose (M0, M1, MX, unbekannt)
- Ausmaß der Erkrankung zu Baseline (Knochen, nur Knochen, Viszeral, Leber, Lunge, Nebenniere, Andere, Weichteilgewebe, Beckenlymphknoten, Lymphknoten außerhalb des Beckens, Prostata)
 - Viszerale Metastasen zu Baseline (ja vs. nein)
 - PSA-Wert über Median zu Baseline
 - PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)
 - PSA-Wert zu Baseline (ug/L)
 - Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline (≤ 10 , > 10 , keine)
 - Zeit von Erstdiagnose bis zur Randomisierung
 - Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis
- Vortherapien
 - Antikrebs Therapien (Taxanhaltige Chemotherapie, AR-gerichtete Therapie (AR: Androgenrezeptor), AAP, Radiotherapie, Operation, Radiotherapie und Operation, Radiotherapie oder Operation, Hormontherapie)
 - Andere Therapien (Dexamethason, Estramustin, Wirkstoffe in der klinischen Testung, Ipilimumab, Prednisolon, Prednison, Sipuleucel-T, Gesamt)
- Genmutationstyp zum Pre-Screeningzeitpunkt

- BRCA-Status basierend auf der IWRS-Klassifikation (IWRS: Interactive Web Response System) (*BRCA1* vs. *BRCA2*)
- Mutationen (gleichzeitiges Auftreten): *ATM/BRCA1*, *ATM/BRCA2*, *BRCA1/BRCA2*, *BRCA1/CDK12*, *BRCA1/CHEK2*, *BRCA1/PALB2*, *BRCA2/CDK12*, *BRCA2/CHEK2*, *BRCA2/FANCA*, *BRCA2/PALB2*

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 (21). 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 (22). 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 MAGNITUDE erhoben wurde. 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 MAGNITUDE werden folgende Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR, IA1) und durch Investigator (INV, FA) (ergänzend dargestellt)
 - Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression [TSP]) und der zugehörigen Subskalen:
 - Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse
 - Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen
 - Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff

- Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen
- Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (Time to Cytotoxic Chemotherapy [TCC]) (ergänzend dargestellt)
- Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression (ergänzend dargestellt)
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)
- European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)
 - UE: Gesamtrate (ergänzend dargestellt) und nach SOC und PT
 - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (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
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

In der Studie MAGNITUDE wird der Endpunkt *Gesamtüberleben (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 Gesamtüberlebenszeit 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 Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, stellt aufgrund des aggressiveren progredienten Krankheitsverlaufs und der damit verbundenen ungünstigeren Prognose bei den Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen ein primäres Therapieziel dar (23-26) .

Morbidität

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der Studie MAGNITUDE ist das *radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)*, das für die IA1 durch ein verblindetes, zentrales, unabhängiges Review-Komitee (blinded independent central review [BICR]) anhand von CT- oder MRT-Scans des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens sowie anhand von Ganzkörper-Knochenscans (^{99m}Tc) bewertet wird. Für den finalen Datenschnitt wird der Endpunkt *rPFS* durch einen „Investigator“ (INV) ausgewertet (27).

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 durch das BICR bewertet. Eine Vergleichbarkeit ist durch das BICR gewährleistet. Auf diese Weise ist eine Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mCRPC 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 (28-30). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* (19). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum 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 (28, 30). 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 (31). Aus den genannten Gründen wird das *rPFS* in diesem Dossier als ergänzender, klinisch relevanter Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

Operationalisierung

Der patientenrelevante Endpunkt *TSP* wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (siehe z. B. Apalutamid und Abirateron (29, 32, 33)). Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Relevanz des Endpunktes leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebisbedingten 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 Krebschmerzen oder die Anlage einer Nephrostomie oder das Einsetzen eines Blasenkatheters. Diese Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten. Alle Komponenten des Endpunkts stellen unmittelbar patientenrelevante Ereignisse dar (33). Aus diesem Grund ermöglicht der Endpunkt *TSP* eine ganzheitliche und hinreichend sensitive Betrachtung der Krankheitslast für die Patienten.

Symptomatische Komplikationen aufgrund des Prostatakarzinoms sind vorwiegend Schmerzen, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen. Ebenso zählen auch Harnwegsobstruktive Ereignisse und andere Harnwegssymptome (z. B. Harnverhalt, Hydronephrosis bzw. Symptome des unteren Harntrakts, Dysurie, Harndrang, Hydroureter, Hämaturie) zu den symptomatischen Komplikationen.

Bei 70-90% der Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf (34-36), was zu Frakturen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts führen kann (37-39). Skelettale Ereignisse betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen unmittelbar den Gesundheitszustand, woraus Einschränkungen der gewohnten Lebensweise resultieren (40, 41). Vor allem Knochenmetastasen sind oft mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression verbunden (40, 41). Vor allem Knochenmetastasen sind oft mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression verbunden (42). Die Rückenmarkskompression ist eine durch insbesondere Knochenmetastasen aber auch Läsionen verursachte schwere Schädigung des Rückenmarks (42). Für den Patienten kann das Eintreten einer Rückenmarkskompression zu irreversiblen neurologischen Beeinträchtigungen, Gangstörungen und als Konsequenz eine schwerwiegende Beeinträchtigung bzw. Verlust der Selbstständigkeit im Alltag, eine Pflegebedürftigkeit sowie psychosoziale Probleme bedeuten (43). Auch die aktuelle S3-Leitlinie berücksichtigt in ihren Therapieempfehlungen das Risiko einer Rückenmarkskompression (5). Das Auftreten der Rückenmarkskompression ist somit ein bedeutender Einschnitt in die Eigenständigkeit und in die Lebensqualität der Patienten (44). Als onkologischer Notfall sollte diese zügig durch Bestrahlung, Operation und/oder medikamentös behandelt werden, um eine dauerhafte Paralyse verhindern zu können (45, 46).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom soll Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen als Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden. Darunter zählt die lokale Bestrahlung, die operative Intervention (i. d. R. in Kombination mit Bestrahlung) und die medikamentöse Schmerztherapie (5). Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig durch den Tumorprogress starke Schmerzen auftreten sowie sich eine unmittelbar den Patienten beeinträchtigende Verschlechterung des Gesundheitszustandes manifestieren. Das Eintreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen ist direkt vom Patienten spürbar und damit unmittelbar patientenrelevant (47). Daher wird die Kontrolle von Knochenschmerzen (z. B. Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie) von den Patienten mit mCRPC als sehr wichtig empfunden (48), da durch die verursachenden Schmerzen der Alltag der Patienten, wie z. B. die Mobilität oder Selbstständigkeit beeinträchtigt wird (49-51).

Im Fortschreiten der Erkrankung kann das Prostatakrebsgewebe lokal in das Trigon der Blase eindringen, wobei die Harnleitermündung (80% der Fälle) oder das untere Drittel des Harnleiters (20%) betroffen ist und eine Obstruktion eines oder beider Harnleiter verursacht (52, 53). Infolgedessen erhöht sich der Druck im Harnleiter, und es kommt zu Hydroureter und Hydronephrose, die schließlich zu Nierenversagen oder akuter Nierenschädigung führen (54). Die Patienten leiden unter Symptomen wie Anorexie, Übelkeit und Erbrechen. Zudem können Krampfanfälle und Koma auftreten. Weitere Anzeichen der Tumorprogression sind die Beeinträchtigungen der harnableitenden Wege, die mit klinisch signifikanten Symptomen, wie u. a. Harnverhalt, Hydronephrosis, Symptome des unteren Harntrakts, Dysurie, Harndrang, Zystitis, Hämaturie einhergehen und die häufig eine medizinische Intervention durch einen chirurgischen und/oder orthopädischen Eingriff erfordern (55, 56). Mit Fortschreiten der Erkrankung ins mCRPC kann es zu schwerwiegenden Harnwegsobstruktionen kommen. Eine Beeinträchtigung der harnableitenden Wege ist bei Männern mit fortgeschrittenem

Prostatakarzinom zudem mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (57). Das Auftreten von krebisbedingten morbiden Ereignissen ist somit als einschränkende Symptomatik für den Patienten direkt spürbar und beeinträchtigt unmittelbar seinen Gesundheitszustand. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von krebisbedingten morbiden Ereignissen bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Zusammenfassend ermöglicht demnach der Endpunkt *TSP* die Beleuchtung individueller, patientenrelevanter Aspekte einer symptomatischen Progression. 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.

Mit Amendment 2 des Studienprotokolls wurde die Subskala *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* aus dem Endpunkt entfernt, jedoch weiterhin als explorative Analyse untersucht und wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse mit dem Endpunkt *TSP* zusammen ausgewertet, um ebenso Patienten zu berücksichtigen, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden (58).

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

Operationalisierung

Die *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)* wird in der Studie MAGNITUDE 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 MAGNITUDE 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 zytotoxischen Chemotherapie ist ein wichtiger Endpunkt für Patienten und Verordner, da sie in der Regel eine der letzten Behandlungsoptionen für Patienten mit mCRPC ist, und nur etwa 30% der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (6). 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 (59-62). 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 unter Patienten mit mCRPC, legten diese Wert auf Behandlungen, die die Notwendigkeit einer taxanhaltigen Chemotherapie hinauszögern (48). Somit handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *TCC* in Nutzenbewertungsverfahren ist, ähnlich wie der Endpunkt *rPFS*, Gegenstand kontroverser Diskussionen (63). Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen 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.

Da die Entscheidung für eine zytotoxische Chemotherapie für diesen Endpunkt auf Basis einer individuellen Arzt-Patienten Entscheidung getroffen wurde, wird dieser Endpunkt im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier als ergänzend, klinisch relevanter Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zur PSA-Progression

Operationalisierung

Die *Zeit bis PSA-Progression* wird in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten PSA-Anstieg, gemäß den Kriterien der PCWG3 für eine PSA-Progression (64). Eine PSA-Progression liegt vor, wenn entweder

- nach dem Rückgang des PSA-Werts zu Baseline, ein PSA-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 wenn
- ein PSA-Anstieg von $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über 12 Wochen hinaus nach keinem Rückgang zu Baseline 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 MAGNITUDE 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 MAGNITUDE als eigenständiger Endpunkt erhoben und wird definiert als Zeit von dem 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 (stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) definiert wird. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die mindestens 3 Wochen auseinanderliegen.

Patientenrelevanz

Wie bereits zuvor beim Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* beschrieben, können im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms 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 Brief Pain Inventory (BPI-SF)

Operationalisierung

Daten zum Schmerz werden anhand des Fragebogens BPI-SF in der Studie MAGNITUDE erhoben. Hierbei wurde die kurze Version (SF, short form) 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, den geringsten Schmerz in den letzten 24 Stunden, den durchschnittlichen Schmerz und den aktuellen 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“.

In der Studie MAGNITUDE wurde der *Schmerz gemäß BPI-SF* definiert als Zeit von dem Datum der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Schmerzprogression.

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 (29, 65).

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 (6). Insbesondere die Kontrolle von Knochenschmerzen wird von Patienten mit mCRPC hierbei 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 (48).

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 (47), 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 (48, 66).

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 MAGNITUDE 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 (67, 68).

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 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. Dieses ist in Einklang mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier 7.0, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht (22). Es werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 7.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet (22).

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* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustands weitverbreitet (69). Es liegen für den *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L)* in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (70, 71). Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (65, 72).

Die *EQ-5D VAS* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (70).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Operationalisierung

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

Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen und validierten Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom (73, 74). Der Fragebogen *FACT-P* setzt sich aus 5 Subskalen zusammen: 5 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (*FACT-G*) bestehend aus insgesamt 27 Items, der 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) umfasst, sowie eine Prostatakarzinom-spezifische Einzelskala (Prostate Cancer Subscale, PCS; 12 Fragen). Die PCS-Skala enthält spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Aspekte des Prostatakarzinoms aufgreifen: Sexualität, Blasen- und Verdauungsfunktion sowie Schmerzen. Die Summe der einzelnen Subskalen ergibt den *FACT-P*-Gesamtscore (73).

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 MAGNITUDE eingesetzt wird (75).

In der Studie MAGNITUDE wird der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (FACT-P Total) und in seinen 5 Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB und PCS) ausgewertet. Zusätzlich werden der Trial-Outcome-Index (TOI; bestehend aus PWB mit FWB und PCS), FACT-G, eine indikationsübergreifende Form des FACT-P (FACT-P ohne PCS) und die Schmerzskala (Pain Related Subscale PRS) dargestellt (75). Für die Erhebung der patientenberichteten Morbidität mittels des FACT-P-Fragebogens wird der Symptomindex Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version (FAPSI-8) herangezogen.

- Physical Well-Being (PWB): Items GP1-GP7 (Skalenwerte reichen von 0 bis 28),
- Social/Family Well-Being (SWB): Items GS1-GS7 (Skalenwerte reichen von 0 bis 28),
- Emotional Well-Being (EWB): Items GE1-GE6 (Skalenwerte reichen von 0 bis 24),
- Functional Well-Being (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),
- Prostate Cancer Subscale (PCS): 12 Items aus dem Abschnitt zu den zusätzlichen Sorgen (Skalenwerte reichen von 0 bis 48),
- Trial Outcome Index (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),
- Pain Related Subscale (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 Verbesserung bzw. Verschlechterung des Endpunkts wird in der Studie MAGNITUDE definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Patientenrelevanz

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie MAGNITUDE, der patientenberichtete *FACT-P* Fragebogen eingesetzt. Das Instrument wird international zur

Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Therapie unterziehen, eingesetzt (74). Der *FACT-P* wurde auch in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA als valides Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität anerkannt (29, 65). 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 (76).

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschten Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, 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.

Unerwünschte Ereignisse wurden folgendermaßen definiert: Ein *unerwünschtes Ereignis* ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder Exacerbation), welches zeitlich mit der Einnahme eines Medizinprodukts assoziiert ist. Ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* ist definiert als ein Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht oder verlängert, eine Behinderung nach sich zieht, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zur Behandlung des mCRPC können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten können.

Operationalisierung

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

Endpunkte	MAGNITUDE
Übersicht über UE ^a	<ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad)

Endpunkte	MAGNITUDE
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche SUE • Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten
Detaildarstellung UE nach SOC und PT	<ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad) mit Häufigkeit $\geq 10\%$ • SUE mit Häufigkeit $\geq 5\%$ • Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Häufigkeit $\geq 5\%$ • UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Schwellenwert
UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Neutropenie • Thrombozytopenie • Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise) • Hypokaliämie • Flüssigkeitsretention/Ödeme • Hepatotoxizität • Rhabdomyolyse/Myopathie • Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingte Frakturen) • Ischämische Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt • Herzversagen • Arrhythmien • Zerebrovaskuläre Ereignisse • Akute Myeloische Leukämie 	<ul style="list-style-type: none"> • UE (unabhängig vom Schweregrad) • Jegliche SUE • Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten
<p>a: Die <i>PRO-CTCAE</i> Befragung wird in der Studie MAGNITUDE 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 <i>PRO-CTCAE</i> wurden ausschließlich bei englisch-sprechenden Patienten in den USA erfasst. Insgesamt liegen von n=23 Patienten der Studie MAGNITUDE (Kohorte 1) Auswertungen zum <i>PRO-CTCAE</i> vor. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, <i>PRO-CTCAE</i>: Patient Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events, <i>PRO</i>: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte), <i>PT</i>: Preferred Term nach MedDRA, <i>SOC</i>: System Organ Class nach MedDRA, <i>SUE</i>: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, <i>UE</i>: Unerwünschtes Ereignis, <i>USA</i>: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)</p> <p>Quelle: (27)</p>	

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der Studie MAGNITUDE als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) erfasst. TEAEs sind dabei definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Therapie auftraten, die unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens vom Studienarzt als therapiebedingt eingestuft

werden, oder die bereits zur Baseline vorlagen und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterten bzw. vom Studienarzt als therapiebedingt eingestuft wurden. Im Weiteren wird die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Alle UE werden in der dargestellten Studie MAGNITUDE hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) und für die hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 Kriterien erfasst. Die Codierung der UE erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case Report Form, eCRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) nach SOC und PT. Die Erfassung der UE erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Codierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Die UE werden differenziert nach den Schweregraden UE (unabhängig vom Schweregrad), Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen berichtet. In der Detaildarstellung nach SOC und PT werden die UE wie folgt berichtet:

- UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 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 mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert (deskriptive Analysen, mindestens ein Patient in einem Interventionsarm)

Ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* im Sinne der ICH- und EU-Leitlinien zur Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt erfordert oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts verursacht, zu andauernder oder erheblicher Behinderung/Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie/ein Geburtsfehler ist, bei Verdacht auf eine Übertragung von Infektionserregern durch ein Arzneimittel oder medizinisch wichtig ist. Alle Ereignisse, die der

Definition eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses* entsprechen, werden als SUE vom Screening bis zum Abschluss des letzten studienbezogenen Verfahrens des Patienten gemeldet, unabhängig davon, ob es sich um protokollspezifische Bewertungen handelt und einschließlich solcher, die dem Studienarzt innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung spontan gemeldet werden. Alle SUEs, die während der Studie auftreten, müssen innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses an die zuständige Kontaktperson beim Sponsor gemeldet werden. Alle SUEs, die bis zum Ende der Studie nicht abgeklungen sind oder die nach Beendigung der Studienteilnahme des Patienten nicht abgeklungen sind, müssen weiterverfolgt werden. Alle SUEs, die dem Studienarzt innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung spontan gemeldet werden, werden mit dem SUE-Formular gemeldet. Tödliche *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienbehandlung) nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung waren für Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu melden. Todesfälle, die nach diesem 30-Tage-Fenster eintraten, sind nicht als SUEs zu melden.

Während der Follow-up Phase der Studie werden Todesfälle unabhängig von ihrer Ursache im eCRF gemeldet. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, einschließlich solcher, die dem Studienarzt innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis beider Studienmedikamente spontan gemeldet werden, müssen mit dem Formular für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet werden. SUEs, die nach 30 Tagen nach der letzten Verabreichung des Arzneimittels auftreten und von denen angenommen wird, dass sie mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen, werden innerhalb von 24 Stunden nach Entdeckung oder Mitteilung des Ereignisses mit dem Formular für SUEs gemeldet und erfasst.

Des Weiteren werden im Studienprotokoll UE von besonderem Interesse definiert. Dabei handelt es sich um eine angepasste Standardised MedDRA Query (SMQ). Alle relevanten PTs werden ausgewertet. Eine detaillierte Darstellung der PTs und SMQ, welche die jeweiligen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) definieren findet sich in Anhang 4-I.

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 UE können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (4).

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 MAGNITUDE. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.7 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie MAGNITUDE sind die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) oder nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) und vorherige Behandlung von Abirateronacetat plus Prednison (ja vs. nein) im mCRPC sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (*BRCA1* oder *BRCA2* versus alle anderen HRR-Gene). Die Berechnung der Effektschätzer für die Zielpopulation entsprechend der Zulassung (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) für das vorliegende Dossier wird unstratifiziert durchgeführt. Die im globalen SAP vorgesehene Stratifizierung ist durch den Zuschnitt für die Zielpopulation nicht umsetzbar, da nicht alle Zuschnittskriterien auch Stratifizierungsfaktoren darstellen.

Die primäre Analyse des rPFS wurde durchgeführt, als etwa 220 rPFS-Ereignisse in Kohorte 1 und etwa 102 rPFS-Ereignisse in der BRCA-Untergruppe innerhalb von Kohorte 1 beobachtet wurden. Die IA1 des OS wurde gleichzeitig mit der primären Analyse des rPFS durchgeführt. Die Analysen für alle anderen Endpunkte wurden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt durchgeführt und zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (IA2) und der endgültigen Analyse für das OS wiederholt. IA2 wurde durchgeführt, als 179 OS-Ereignisse beobachtet wurden, und die abschließende OS-Analyse ist bei etwa 246 Ereignissen geplant. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* 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 unstratifizierten 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 Endpunkte *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben*, *Zeit bis symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, *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* und des *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)* zu erfassen. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Interventionsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Interventionsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. 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 Mittelwerte inklusive Standardabweichung grafisch im Zeitverlauf dargestellt. Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden sowohl für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt. Die erste Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Index-Zeitpunkt um mindestens den definierte Schwellenwert. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, da die Nachbeobachtungszeiten für die patientenrelevanten Endpunkte nicht verkürzt sind und über den Progress hinaus erhoben werden. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das Erreichen einer Veränderung gegenüber Index-Zeitpunkt um mindestens den definierten Schwellenwert, welche in allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung aufrechterhalten wird (77). Um sicherzustellen, dass die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung nicht lediglich das einmalige Erreichen des Schwellenwertes zum Ende der Beobachtung darstellt, müssen mindestens zwei aufeinanderfolgende Erhebungen zum Ende der Beobachtung eine Veränderung um mindestens den Schwellenwert aufweisen, damit das Responsekriterium für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung als erfüllt gilt.

Für die Auswertung der *Verträglichkeitsendpunkte* wird das HR inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem 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 unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁸ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

⁸ 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.

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.

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

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine Einzelstudie (Studie MAGNITUDE) zugrunde. Daher wurde keine Metaanalyse durchgeführt und auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Aufgrund mehrerer Protokollanpassungen im Studienverlauf waren Sensitivitätsanalysen notwendig, um sicherzustellen, dass diese keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. In der Zulassungsstudie MAGNITUDE wurden diverse präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte *rPFS*, *OS*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)*, *Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression* und *patientenberichteter Endpunkte (EQ-5D, BPI-SF und FACT-P)* durchgeführt.

Nachfolgend werden die für die Endpunkte durchgeführten Sensitivitätsanalysen wie im Clinical Study Report (CSR) dargestellt beschrieben (27, 78).

Es wurden Sensitivitätsanalysen mit nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test als unterstützende Analyse durchgeführt für den primären und die wichtigen sekundären Endpunkte OS, TSP und TCC:

- (1) Für den primären Endpunkt *rPFS* wurde ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test nach Investigator (INV) Untersuchung als unterstützende Analyse ergänzend für die zweite Interimsanalyse durchgeführt (78).
- (2) Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *rPFS* und den sekundären Endpunkte *OS* wurde durchgeführt, bei denen Todesfälle zensiert wurden, die auf COVID-19 zurückzuführen waren.
- (3) Zudem wurde eine präspezifizierte multivariate Analyse für den Endpunkt *OS* durchgeführt unter Berücksichtigung der Faktoren: PSA-Wert, Laktatdehydrogenase, ECOG-PS, Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn (≤ 10 vs. > 10), Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Die Methodik und Ergebnisse der multivariaten Analyse werden in 0 dargestellt.
- (4) Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durchgeführt, in dem der explorative Endpunkt *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* miterfasst wurde.
- (5) Weiterhin wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen der primäre und die wichtigen sekundären Endpunkte (78) nach HRR-Mutationen mit oder ohne andere gleichzeitig auftretende Genveränderungen analysiert. Sensitivitätsanalysen wurden auch für eine ausgewählte Teilmenge aller HRR-Mutationen durchgeführt (78).
- (6) Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patienten aus dem Standort AU10011 (4 Patienten in Kohorte 1 [1 im AAP-Arm und 3 im Niraparib/AAP-Arm]) von den primären und wichtigen Sicherheitsanalysen, einschließlich *OS*, *TCC* und *TSP*, ausgeschlossen wurden¹¹.

Die im SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen nach Nr. 1, 5 und 6 für die untersuchte Studienpopulation der Studie MAGNITUDE werden im vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt, da die Analysen auf Basis der Zielpopulation per se nicht-stratifiziert erfolgten bzw. ausschließlich *BRCA*-mutierte Patienten in der Zielpopulation sind. Zudem sind keine Patienten des Studienstandort AU10011 in der Zielpopulation enthalten. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die gesamte Studienpopulation der Studie MAGNITUDE sind konsistent bzw. plausibel zu den primären Analyseergebnissen. Diese können dem CSR entnommen werden (27, 78).

¹¹ Fehlverhalten und unzureichende Dokumentation mit Auswirkungen auf die Datenintegrität, mangelnde Aufsicht des Prüfleiters bei der Durchführung der Studie, systembedingte Fehler/Mängel bei der dokumentierten Bewertung durch den Prüfer und Meldung von UE's, Nichteinhaltung des Protokolls [...]. Sensitivitätsanalysen (zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) zum Ausschluss der Probanden, zeigten keine Auswirkungen auf die betrachteten Studienergebnisse.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für die primären und den sekundären Endpunkte *OS* und *rPFS* (2) durchgeführt, bei denen Todesfälle zensiert wurden, die auf COVID-19 zurückzuführen waren.

Eine präspezifizierte multivariate Analyse für den Endpunkt *OS* wurde ebenfalls als Sensitivitätsanalyse (3) basierend auf den im Studienprotokoll und SAP präspezifizierten Analysen für die zur Bewertung des Zusatznutzens relevante Zielpopulation durchgeführt (dargestellt in Anhang 4-K).

Für die Sensitivitätsanalyse (4) wird der explorative Endpunkt *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* innerhalb des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* mitausgewertet, um Patienten zu berücksichtigen, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie MAGNITUDE wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

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

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MAGNITUDE

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte Wirksamkeits- und patienten- berichtete Endpunkte	Endpunkte Verträglichkeits- Endpunkte
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 bis < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre 	X	X
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch • Asiatisch • Andere 	X	X
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Asien-Pazifik • Europa • Amerika 	X	X
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 	X	X
BPI-SF Schmerzscore (Frage 3)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1-3 • > 3 	X	X

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Wirksamkeits- und patienten- berichtete Endpunkte</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeits- -Endpunkte</i>
Vorherige taxanhaltige Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
Vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid/Darolutamid)	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
Vorliegen von viszerale Metastasen zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
Anzahl Knochenläsionen	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 10 • > 10 	X	X
PSA-Wert über Median	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	X	X
BRCA-Mutationsstatus ^a	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA • Nicht-BRCA 	--	--

a: Da die Zielpopulation nur Patienten mit BRCA1/2-Mutationen erfasst, sind alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „BRCA1/2-Mutationsstatus“ enthalten und eine Analyse der Subgruppe entfällt.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1/2: BRCA1/2, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PSA: Prostataspezifisches Antigen

Eine Übersicht über die im SAP für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. 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. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeitsendpunkte wird ein Cox Proportional Hazard-Modell eingesetzt. Als Interaktions-p-Wert wird im Ergebnisteil der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares Test angegeben.

Wenn ein signifikanter Interaktionstest (p -Wert $< 0,05$) vorliegt, werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Andernfalls wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

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.

In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern (siehe Anhang 4-F) die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren nicht immer sinnvoll. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wurde die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal geografische Region dargestellt, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren.

Für ergänzend dargestellte klinisch relevante Endpunkte 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 gesamten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Subgruppenergebnisse der Studie MAGNITUDE mit statistisch signifikanter Interaktion werden in Tabellenform in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und beschrieben.

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie MAGNITUDE sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Verträglichkeitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-4).

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt < 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt berücksichtigt das übliche mediane Alter von Patienten mit einem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung.

Bei der Subgruppe **Abstammung** sind die Trennpunkte *Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere* sowohl für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen den gebräuchlichen Abgrenzungen bei Beteiligung unterschiedlicher teilnehmender Länder.

Bei der Subgruppe **Region** sind die Trennpunkte *Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika* sowohl für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen den gebräuchlichen Abgrenzungen bei Beteiligung unterschiedlicher teilnehmender Länder.

Bei der Subgruppe **ECOG-PS** ist der Trennpunkt *0 vs. 1* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Ein ECOG-PS von 0 hat keinerlei negativen Einfluss auf die tägliche Aktivität, während bei einem ECOG-PS von 1 erste krankheitsbedingte Einschränkungen auftreten.

Bei der Subgruppe **BPI-SF Schmerzscore (stärkster Schmerz)** sind die Trennpunkte *0 vs. 1-3 vs. > 3* sowohl für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Die Trennpunkte entsprechen den gebräuchlichen Abgrenzungen, wobei ein Schmerz von 0 auf der Skala von 0-10 für keinerlei Schmerzen steht und 10 für den schlimmsten Schmerz, den man sich vorstellen kann.

Bei der Subgruppe **Vorherige taxanhaltige Chemotherapie** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer taxanhaltigen Chemotherapie Therapie wider.

Bei der Subgruppe **Vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid/Darolutamid)** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer AR-gerichteten Therapie wider.

Bei der Subgruppe **Vorherige Behandlung von Abirateron in Kombination mit Prednison im mCRPC** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt zeigt an, inwieweit ein Patient im Vorfeld der Studienmedikation bereits Abirateron erhalten hat. 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 4 Monate vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mCRPC erhalten.

Bei der Subgruppe **Vorliegen von viszerale Metastasen** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen viszeraler Metastasen wider.

Bei der Subgruppe **Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Knochenmetastasen wider.

Bei der Subgruppe **Anzahl von Knochenläsionen zu Baseline** ist der Trennpunkt *≤ 10 vs. > 10* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte entsprechend des SAP festgelegt.

Bei der Subgruppe **PSA-Wert über Median** ist der Trennpunkt *ja vs. nein* für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt spiegelt das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines PSA-Wertes wider, welcher über dem Median der Studienpopulation bzw. der Zielpopulation liegt.

Die Subgruppe **BRCA1/2-Mutationen** wird nicht dargestellt, da die Zielpopulation nur Patienten mit BRCA1/2-Mutationen erfasst. Alle Patienten sind in der Kategorie „BRCA“ enthalten und eine Analyse der Subgruppe entfällt.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalyse

Für die Studie MAGNITUDE werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die im SAP für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Analysen für die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den aktuellen Datenschnitt dargestellt.

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer in der Studie MAGNITUDE.

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.3 im Rahmen der Operationalisierung erläuterten Methoden für die Hauptanalysen.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend großer Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppenkategorien mindestens 10 Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein (22). Die Wahl der Trennpunkte basiert entsprechend auf der Präspezifizierung Der Trennpunkte im SAP sowie im Studienbericht der Studie MAGNITUDE.

Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionsterms aus dem statistischen Modell herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (22) liegt bei einem p-Wert <0,05 im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von der Janssen-Cilag GmbH durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (13) und in Anhang 4-H dargestellt.

Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Andernfalls wird wie folgt vorgegangen: Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen u. a. geprüft, ob eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation besteht (79, 80).

Alle laut VerfO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppenmerkmale werden im Dossier dargestellt (vergleiche Tabelle 4-4).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

¹² 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.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{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 ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann 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.

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: 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
Anwendungsgebiet (A1)					
MAGNITUDE (NCT03748641)	ja	ja	laufend	Futilityanalyse für Kohorte 2: 13. August 2020 Erster Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 (IA1): 8. Oktober 2020 Zweiter Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 (IA2): 17. Juni. 2022 Finaler Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 (FA): 15. Mai 2023	In Kohorte 1 (HRR-positiv): Niraparib + Abirateronacetat + Prednison vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison In Kohorte 2 (HRR-negativ): Niraparib + Abirateronacetat + Prednison vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison Kohorte 3: Niraparib + Abirateronacetat + Prednison (RS-FDC)
ProBio (NCT03903835)	nein	nein	laufend	Primäreanalyse: Dez. 2026 erwartet	<ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamid • Abirateronacetat + Prednison • Carboplatin • Cabazitaxel • Docetaxel • Radiumchlorid Ra-223

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<ul style="list-style-type: none"> Niraparib + Abirateronacetat + Prednison
Anwendungsgebiet (A2)					
-	-	-	-	-	-
Abkürzungen: FDC: Fixed-Dose Combination (Fixdosiskombination), 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 Akeega® unterstützt. Janssen-Cilag GmbH ist neben weiteren Unternehmen (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, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 25.10.2023.

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.

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, für die noch keine Ergebnisse vorliegen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

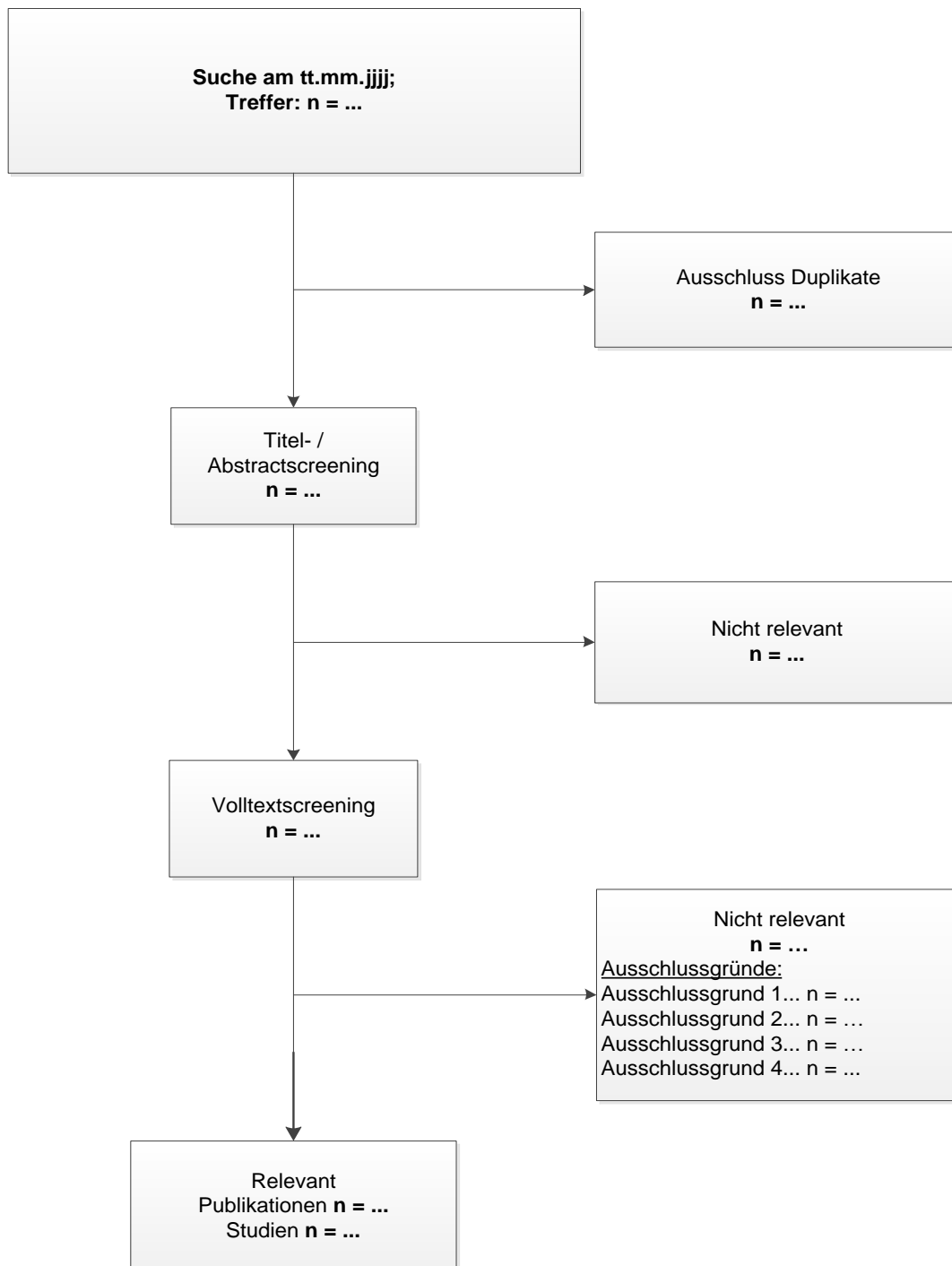


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

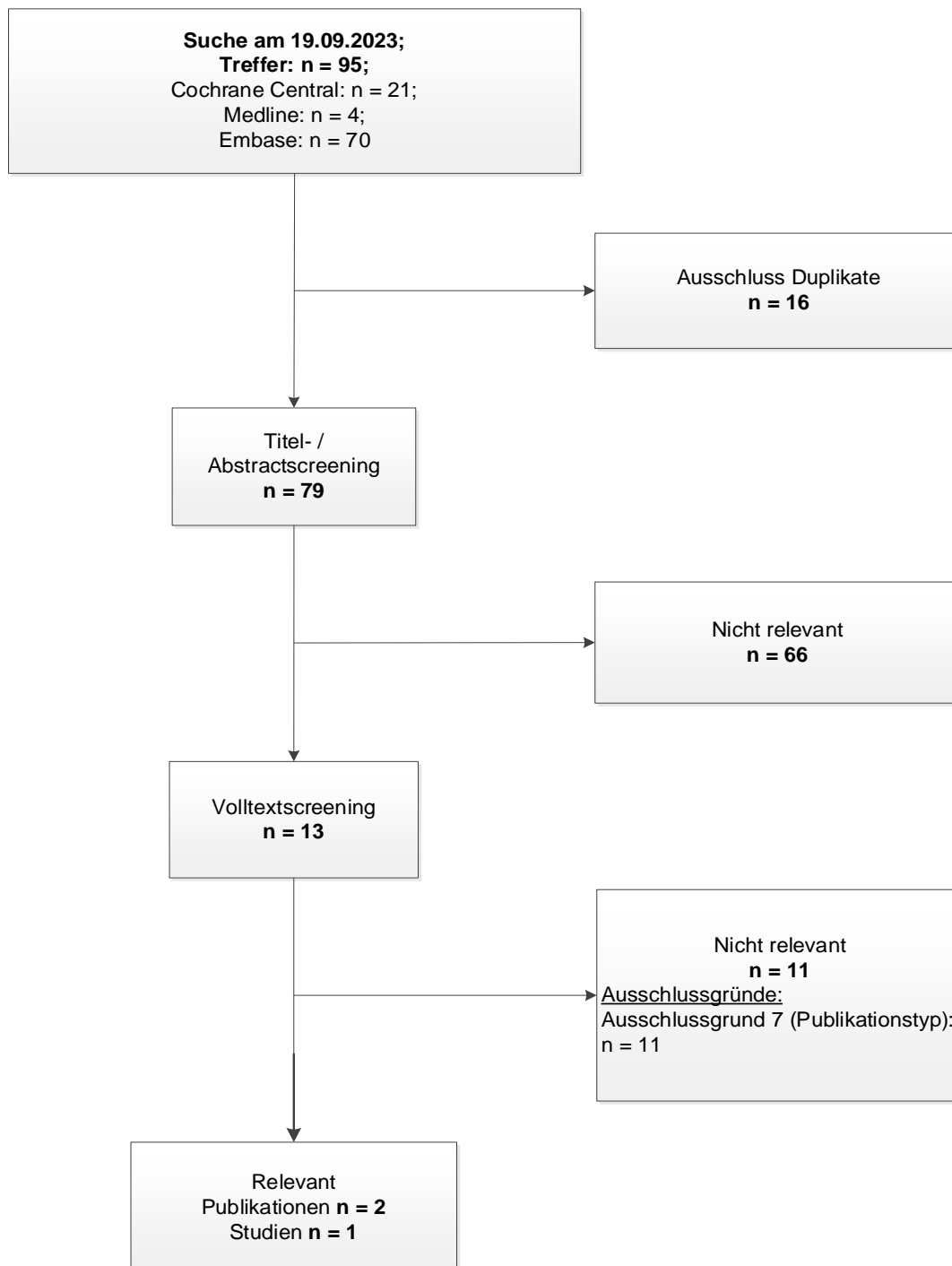


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet (A1))

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 19.09.2023 statt und erzielte insgesamt 95 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=16) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 79 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Auf Titel- /Abstract-Ebene wurden 66 Publikationen ausgeschlossen. Von den 13 gescreenten Volltexten sind 2 Publikationen von Chi et al. relevant, die Ergebnisse der Studie MAGNITUDE berichten (3, 81).

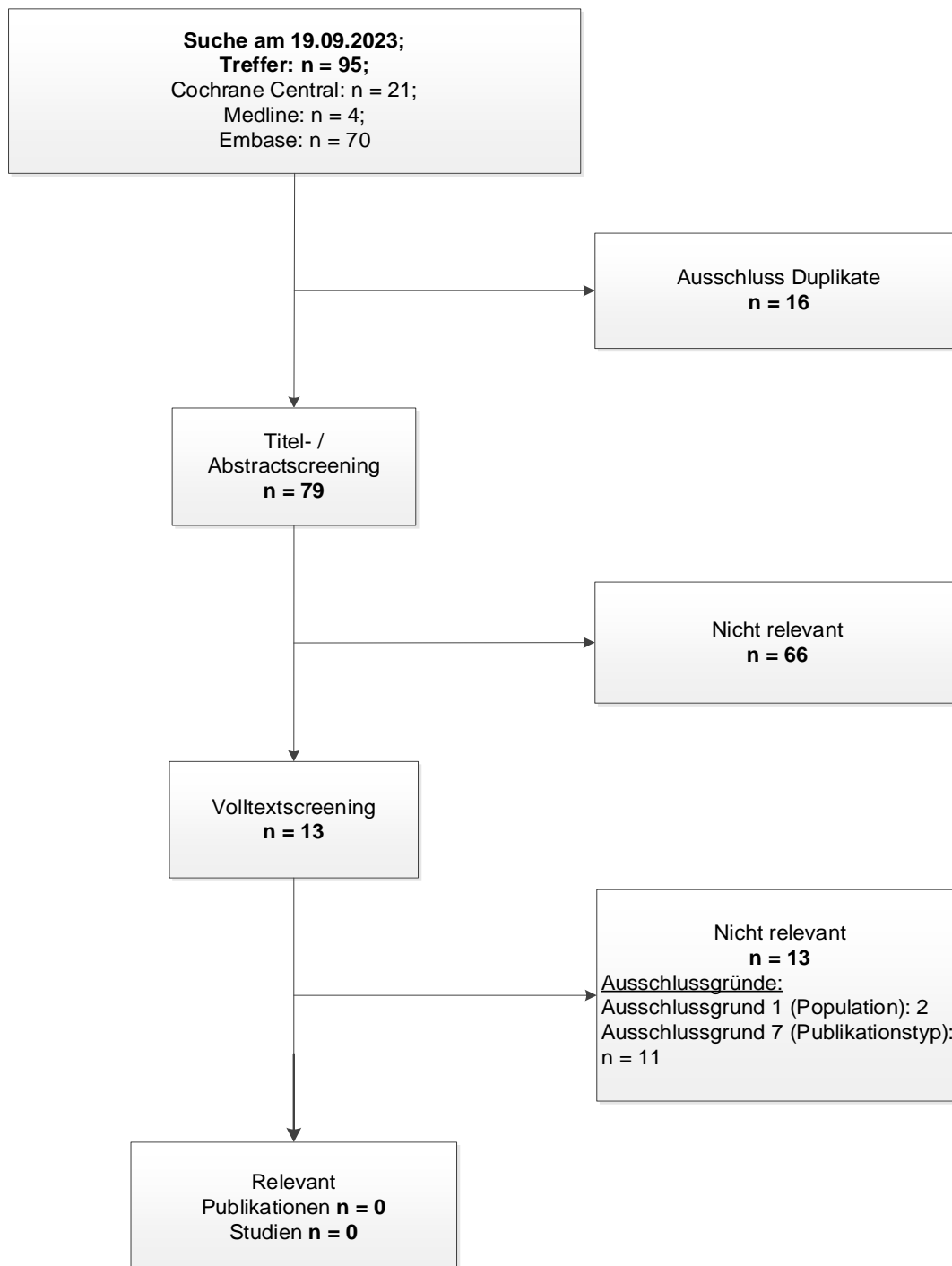


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für vorhandelte Patienten (Anwendungsgebiet (A2))

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 19.09.2023 statt und erzielte insgesamt 95 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=16) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 79 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Auf Titel- /Abstract-Ebene wurden 66 Publikationen ausgeschlossen. Von den 13 gescreenten Volltexten erfüllt keiner alle Einschlusskriterien.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Anwendungsgebiet (A1)				
MAGNITUDE	ClinicalTrials.gov NCT03748641 (82) EudraCT 2017-003364-12 (83) WHO ICTRP NCT03748641 (84)	ja	ja	laufend
ProBio	ClinicalTrials.gov NCT03903835 (85) EudraCT 2018-002350-78 (86) WHO ICTRP 2018-002350-78-BE (87)	ja	nein	laufend
Anwendungsgebiet (A2)				
-	-	-	-	-
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register NCT: National Clinical Trial, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: World Health Organization</p>				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit vorliegenden Ergebnissen, die Studie MAGNITUDE (NCT03748641).

Bei der Studie ProBio (NCT03903835) wurde der Sponsor, das Karolinska Institut, finanziell sowie beim Verfassen des klinischen Studienberichts und durch Bereitstellen der Studienmedikation Akeega[®] unterstützt. Janssen-Cilag GmbH ist neben weiteren Unternehmen (AstraZeneca, Cancerfonden, The Swedish Research Council, Kom Op Tegen Kanker und Krebsliga Beider Basel) unterstützender Partner und besitzt keine Rechte an den Studiendaten.

Neben der Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU-CTR und CTIS wurden Suchen im Arzneimittel-Informationssystem AMIce sowie im Suchportal der EMA Clinical Data durchgeführt. Die Suche in den Ergebnisdatenbanken wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden und ergaben keine Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.09.2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z.B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.] Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Anwendungsgebiet (A1)				
MAGNITUDE	-	ja	ja	ja
Anwendungsgebiet (A2)				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 21.09.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: 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])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert						
_e)						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Anwendungsgebiet (A1)						
MAGNITUDE	ja	ja	nein	ja (27)	ja (82-84)	ja (3)
Anwendungsgebiet (A2)						
-						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: für Anwendungsgebiet (A1) und Anwendungsgebiet (A2)</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte Kontrollierte Studie), WHO: World Health Organization</p>						

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-F zu hinterlegen.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort/ Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MAGNITUDE	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und <i>BRCAl/2</i> -Mutationen	<p>Kohorte 1: N=423 Patienten</p> <p>Kohorte 2: N=247 Patienten</p> <p>Kohorte 3: N=95 Patienten</p> <p>Weitere Details zu den einzelnen Kohorten¹</p> <p><u>Interventionsarm:</u> Niraparib + Abirateronacetat + Prednison* (Niraparib/AAP)</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Placebo+ Abirateronacetat + Prednison* (AAP)</p>	<p>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):</p> <p><u>Pre-Screening-Phase:</u> Bestimmung des Biomarkerstatus anhand des Biomarkerpanel²</p> <p><u>Screening-Phase</u> (bis zu 28 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.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Für die Überwachung und Einhaltung der Behandlung wurde ein Behandlungszyklus auf 28 Tage definiert. Die Behandlungs-Phase 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.</p> <p>Die Beobachtung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Follow-up Phase:</u> Nachbeobachtungsphase aller Patienten alle 3 Monate bis zu 5 Jahre (60 Monate) oder bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder</p>	<p>Multizentrisch in 26 Ländern:</p> <p>Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Südkorea, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p> <p>Erster Patienten eingeschlossen: 05. Februar 2019 – Studie laufend, finaler Datenschnitt (FA): 15. Mai 2023</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</p> <p><u>Weitere patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time-to-symptomatic progression [TSP]), Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (Time-to-initiation of cytotoxic chemotherapy [TCC]), Zeit bis zur PSA-Progression, European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS), Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF), Zeit bis zur Schmerzprogression, The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), Verträglichkeitsendpunkte</p>

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort/ Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Beendigung/Abbruch der Studie. Nachbeobachtung des Überlebens, Einleitung einer Folgetherapie fürs Prostatakarzinom sowie der Status des Fortschreitens der Erkrankung unter den nachfolgenden Therapien wurden erhoben. Des Weiteren werden Informationen für die sekundären/explorative Endpunkte (EQ-5D-5L, FACT-P, Schmerz gemäß BPI-SF), Folgetherapien, krebsbezogene Bestrahlung oder chirurgische Verfahren, symptomatische Progression und morbide Ereignisse weiterhin erfasst. Die patientenberichteten Endpunkte werden alle 3 Monate bis zwei Jahre nach Behandlungsende (EQ-5D-5L, FACT-P, Schmerz gemäß BPI-SF) erfasst. Während der Nachbeobachtungsphase werden Todesfälle einschließlich der damit verbundenen Begleitmedikation weiterhin erfasst und gemeldet.</p> <p><u>Verlängerungsphase:</u> (entweder offene Beobachtung oder zur Langzeitbeobachtung, abhängig von der Kohortenzuordnung) Patienten der Studie MAGNITUDE, die noch unter Behandlung stehen, können nach der finalen Analyse (09. Juni 2023 – finaler database lock) in die Verlängerungsphase (entweder in die offene Beobachtung oder in die Langzeitbeobachtung) eintreten. Weitere Informationen befinden sich im CONSORT-Statement in Anhang 4-E. Futilityanalyse für Kohorte 2 durch das IDMC³: 13. August 2020 Erster Datenschnitt für Kohorte 1 und 3: (IA1): 08. Oktober 2021 Zweiter Datenschnitt für Kohorte 1 und 3: (IA2): 17. Juni 2022</p>		

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort/ Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Finaler Datenschnitt für Kohorte 1 und 3 (FA): 15. Mai 2023						
<p>* In der Studie MAGNITUDE 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 (15))</p> <p>1: Kohorte 1: Niraparib/AAP plus Prednison bei Patienten mit mCRPC, die eine Mutation in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen aufzeigen. Kohorte 2: Niraparib/AAP plus Prednison bei Patienten mit mCRPC, die keine Mutation in den homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen aufzeigen. Kohorte 3: Separate, nicht randomisierte, offene (unverblindete) Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination Niraparib/Abirateronacetat in der klinischen Praxis.</p> <p>2: Biomarkerpanel: HRR-Gene (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CDK12</i>, <i>FANCA</i>, <i>PALB2</i>, <i>CHEK2</i>, <i>BRIP1</i>, <i>HDAC2</i>, <i>ATM</i> (<i>ATM</i> vor Implementierung von Protokoll Amendment 3, <i>CDK12</i> mit Implementierung Amendment 4))</p> <p>3: Eine präspezifizierte Futilityanalyse wurde nach dem Einschluss von 247 Patienten für Kohorte 2 am 13. August 2020 durchgeführt und durch ein unabhängiges Data-Monitoring-Komitee (IDMC) überprüft. Die Futilitykriterien wurden erreicht und Kohorte 2 wurde durch das IDMC für gescheitert erklärt. Die Patienten der Kohorte 2 wurden entblindet (außer 14 Patienten mit einer <i>CDK12</i>-Mutation). Diese 14 Patienten wurden mit Protokoll Amendment 4 in die Kohorte 1 eingeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, 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, <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, <i>HDAC2</i>: Histone Deacetylase 2 gene, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, IDMC: Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Data-Monitoring-Komitee), mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), <i>PALB2</i>: Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene, 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)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MAGNITUDE	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
Kohorte 1, Kohorte 2 und Kohorte 3	<p><u>Kohorte 1/Kohorte 2:</u> Niraparib 200 mg (2 × 100 mg 1x täglich) + Abirateronacetat (AA) 1.000 mg (1 × täglich 4x250 mg) + Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Zusätzlich gibt es diese separate, nicht randomisierte, offene Kohorte zur Evaluierung der fixen Kombination Niraparib/AAP in der klinischen Praxis. Die Patienten erhalten 200 mg Niraparib/1.000 mg AA 1 × täglich in 2 Kombinationstabletten (je 100 mg Niraparib/500 mg AA) plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg). Für die Dosismodifikationen im Rahmen des Nebenwirkungs-management laut Studienprotokoll ist 50 mg Niraparib/500 mg AA verfügbar.</p>	<p><u>Kohorte 1/ Kohorte 2:</u> Placebo 200 mg (2 × 100 mg 1 × täglich) + Abirateronacetat (AA) 1.000 mg (1 × täglich 4 × 250 mg) + Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg)</p>	<p><u>Mögliche Vorbehandlung:</u> bis zu 4 Monate Abirateron plus Prednison vor Randomisierung¹</p> <p><u>Behandlung:</u> Fortsetzung einer konventionellen ADT (GnRH-Analoga) bei Patienten, bei denen keine operative Kastration durch eine bilaterale Orchiektomie erfolgte²</p> <p><u>Dosismodifikation/Arzneimittel, die möglicherweise mit Niraparib interagiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 Induktoren und Inhibitoren • CYP2D6 Substrate • CYP2C8 Substrate
<p>¹ 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 für einen kurzen Zeitraum (bis zu 4 Monate vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mCRPC erhalten. Eine Progression unter Abirateron wurde für die jeweiligen Patienten durch PSA-Testung (nach PCWG3-Kriterien) bzw. den Investigator während der Pre-Screening- und Screening-Phase ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Abirateron + Prednison oder Prednisolon außerhalb des mCRPC war nicht erlaubt.</p>			
<p>² Den Patienten ist es erlaubt sich einer bilateralen Orchiektomie anstatt einer konventionellen ADT während der Studie zu unterziehen.</p>			
<p>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 nüchternem 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 eingenommen werden kann.</p>			
<p>Abkürzungen: AA: Abirateronacetat, AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, bzw.: beziehungsweise, CYP2D6: Cytochrom P450 2D6, CYP3A4: Cytochrom P450 3A4, etc.: et cetera, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, PSA: Prostataspezifisches Antigen, z. B.: zum Beispiel</p>			

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)			
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt
	N=92	N=88	N=180
Demografische Charakteristika			
Alter			
< 65 Jahre	32 (34,8%)	29 (33%)	61 (33,9%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	36 (39,1%)	41 (46,6%)	77 (42,8%)
≥ 75 Jahre	24 (26,1%)	18 (20,5%)	42 (23,3%)
Mittelwert (SD)	67,84 (9,293)	67,73 (8,358)	67,78 (8,824)
Median	67,5	68,0	68,0
Range	(45; 100)	(48; 88)	(45; 100)
Gewicht			
Mittelwert (SD)	84,69 (16,907)	85,92 (17,49)	85,29 (17,158)
Median	82,2	85,0	83,0
Range	(49; 131)	(53; 160,2)	(49; 160,2)
Körpergröße			
Mittelwert (SD)	171,13 (8,114)	172,25 (7,712)	171,68 (7,918)
Median	170,7	172,1	172,0
Range	(151,5; 191,3)	(155; 194)	(151,5; 194)
Ethnische Herkunft			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	11 (12%)	10 (11,4%)	21 (11,7%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	64 (69,6%)	71 (80,7%)	135 (75%)
Unbekannt	17 (18,5%)	7 (8%)	24 (13,3%)
Region			
Asien-Pazifik	19 (20,7%)	19 (21,6%)	38 (21,1%)
Europa	52 (56,5%)	48 (54,5%)	100 (55,6%)
Amerika	21 (22,8%)	21 (23,9%)	42 (23,3%)
Abstammung			
Kaukasisch	63 (68,5%)	69 (78,4%)	132 (73,3%)
Schwarz	3 (3,3%)	0	3 (1,7%)
Asiatisch	12 (13%)	13 (14,8%)	25 (13,9%)
Andere	14 (15,2%)	6 (6,8%)	20 (11,1%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG Performance Status^a			
0	57 (62%)	61 (69,3%)	118 (65,6%)
1	35 (38%)	27 (30,7%)	62 (34,4%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)			
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt
	N=92	N=88	N=180
<i>Gleason-Score</i>			
< 7	7 (7,6%)	8 (9,1%)	15 (8,3%)
7	13 (14,1%)	19 (21,6%)	32 (17,8%)
≥ 8	67 (72,8%)	58 (65,9%)	125 (69,4%)
Unbekannt	5 (5,4%)	3 (3,4%)	8 (4,4%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
0	52 (56,5%)	49 (55,7%)	101 (56,1%)
1-3	40 (43,5%)	35 (39,8%)	75 (41,7%)
> 3	0	4 (4,5%)	4 (2,2%)
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T0	0	1 (1,1%)	1 (0,6%)
T1	6 (6,5%)	9 (10,2%)	15 (8,3%)
T2	14 (15,2%)	14 (15,9%)	28 (15,6%)
T3	36 (39,1%)	38 (43,2%)	74 (41,1%)
T4	17 (18,5%)	15 (17%)	32 (17,8%)
Unbekannt	19 (20,7%)	11 (12,5%)	30 (16,7%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N0	32 (34,8%)	32 (36,4%)	64 (35,6%)
N1	31 (33,7%)	34 (38,6%)	65 (36,1%)
NX	19 (20,7%)	14 (15,9%)	33 (18,3%)
Unbekannt	10 (10,9%)	8 (9,1%)	18 (10%)
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
M0	31 (33,7%)	43 (48,9%)	74 (41,1%)
M1	57 (62%)	40 (45,5%)	97 (53,9%)
Unbekannt	4 (4,3%)	5 (5,7%)	9 (5%)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	80 (87%)	73 (83%)	153 (85%)
Nur Knochenmetastasen ^b	37 (40,2%)	39 (44,3%)	76 (42,2%)
Viszeral	8 (8,7%)	8 (9,1%)	16 (8,9%)
Leber	6 (6,5%)	3 (3,4%)	9 (5%)
Lunge	2 (2,2%)	3 (3,4%)	5 (2,8%)
Nebenniere	1 (0,9%)	3 (2,7%)	4 (1,8%)
Andere	3 (3,3%)	5 (5,7%)	8 (4,4%)
Weichteilgewebe	3 (3,3%)	5 (5,7%)	8 (4,4%)
Lymphknoten	52 (56,5%)	41 (46,6%)	93 (51,7%)
Beckenlymphknoten	34 (37%)	28 (31,8%)	62 (34,4%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	32 (34,8%)	30 (34,1%)	62 (34,4%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)			
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt
	N=92	N=88	N=180
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0	2 (2,3%)	2 (1,1%)
Viszerale Metastasen^c			
Ja	8 (8,7%)	8 (9,1%)	16 (8,9%)
Nein	84 (91,3%)	80 (90,9%)	164 (91,1%)
PSA-Wert zu Baseline^d			
Mittelwert	104,7	93,8	99,4
Median	17,5	14,1	16,1
Range	(0,05; 1.722,5)	(0,05; 1.893,5)	(0,05; 1.893,5)
PSA-Wert über Median bei Baseline			
N	92	88	180
Ja	43 (46,7%)	37 (42%)	80 (44,4%)
Nein	49 (53,3%)	51 (58%)	100 (55,6%)
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)			
Mittelwert (SD)	220,34 (551,193)	232,06 (556,495)	226,06 (552,115)
Median	44,0	42,2	43,4
Range	(0,1; 3687)	(0,1; 3451,6)	(0,1; 3687)
Unbekannt	8	8	16
Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)			
≤ 10	46 (50%)	39 (44,3%)	85 (47,2%)
> 10	34 (37%)	34 (38,6%)	68 (37,8%)
Keine	12 (13%)	15 (17%)	27 (15%)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	3,17 (2,921)	3,65 (3,541)	3,4 (3,239)
Median	2,2	2,3	2,2
Range	(0,5; 18,3)	(0,5; 16,1)	(0,5; 18,3)
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis			
Mittelwert (SD)	0,35 (0,298)	0,46 (0,533)	0,4 (0,431)
Median	0,3	0,3	0,3
Range	(0; 2,3)	(0; 2,8)	(0; 2,8)
Vortherapien			
Taxanhaltige Chemotherapie	26 (28,3%)	29 (33%)	55 (30,6%)
AR-gerichtete Therapie	6 (6,5%)	5 (5,7%)	11 (6,1%)
AAP	23 (25%)	18 (20,5%)	41 (22,8%)
Radiotherapie	44 (47,8%)	36 (40,9%)	80 (44,4%)
Operation	53 (57,6%)	61 (69,3%)	114 (63,3%)
Radiotherapie und Operation	26 (28,3%)	24 (27,3%)	50 (27,8%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation)			
Charakteristika	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt
	N=92	N=88	N=180
Radiotherapie oder Operation	71 (77,2%)	73 (83%)	144 (80%)
Hormontherapie	88 (95,7%)	83 (94,3%)	171 (95%)
Andere Vortherapien			
Dexamethason	2 (2,2%)	1 (1,1%)	3 (1,7%)
Estramustin	0	2 (2,3%)	2 (1,1%)
Wirkstoffe in der klinischen Testung	2 (2,2%)	1 (1,1%)	3 (1,7%)
Ipilimumab	0	0	0
Prednisolon	3 (3,3%)	5 (5,7%)	8 (4,4%)
Prednison	12 (13%)	14 (15,9%)	26 (14,4%)
Sipuleucel-T	1 (1,1%)	2 (2,3%)	3 (1,7%)
Gesamt	21 (22,8%)	28 (31,8%)	49 (27,2%)
Genmutationstyp			
<i>BRCA1</i>	10 (10,9%)	4 (4,5%)	14 (7,8%)
<i>BRCA2</i>	72 (78,3%)	71 (80,7%)	143 (79,4%)
<i>ATM/BRCA1</i>	2 (2,2%)	2 (2,3%)	4 (2,2%)
<i>ATM/BRCA2</i>	2 (2,2%)	1 (1,1%)	3 (1,7%)
<i>BRCA1/BRCA2</i>	1 (1,1%)	0	1 (0,6%)
<i>BRCA1/CDK12</i>	1 (1,1%)	0	1 (0,6%)
<i>BRCA1/CHEK2</i>	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (1,1%)
<i>BRCA1/PALB2</i>	1 (1,1%)	6 (6,8%)	7 (3,9%)
<i>BRCA2/CDK12</i>	1 (1,1%)	2 (2,3%)	3 (1,7%)
<i>BRCA2/CHEK2</i>	0	1 (1,1%)	1 (0,6%)
<i>BRCA2/FANCA</i>	1 (1,1%)	0	1 (0,6%)
<i>BRCA2/PALB2</i>	10 (10,9%)	4 (4,5%)	14 (7,8%)
a) Patienten mit einem ECOG \geq 2 sind ausgeschlossen.			
b) Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
c) Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
d) Nachträgliche Berechnung, nicht im Zusatzanalysen Dokument (13) enthalten.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, <i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gene 1/2; <i>CDK12</i> : Cyclin-Dependent Kinase 12, <i>CHEK2</i> : Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, <i>FANCA</i> : Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), <i>PALB2</i> : Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene, PSA: Prostata-spezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie MAGNITUDE 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 Abirateronacetat 1.000 mg einmal täglich plus Prednison 10 mg versus 1.000 mg Abirateronacetat plus 10 mg Prednison und Placebo bei erwachsenen Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit Mutationen (Kohorte 1) oder ohne Mutationen in HRR-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch) (Kohorte 2) verglichen wird. Die Studie schließt erwachsene Männer ≥ 18 Jahre ein, welche in das Stadium mCRPC fortschreiten und die – neben einer konventionellen ADT (Begleittherapie)²⁰ – noch keine aktive Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz für das mCRPC Erkrankungsstadium erhalten haben.²¹

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie MAGNITUDE sind die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Behandlung von Abirateronacetat plus Prednison (ja vs. nein) im mCRPC sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (*BRCA1* oder *BRCA2* versus alle anderen HRR-Gene).

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

²⁰ Die Fortführung einer konventionelle ADT ist bei den Patienten mit mCRPC indiziert, die keine operative Kastration (bilaterale Orchiectomie) 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 Krankheitskontrolle benötigten, durften die Patienten zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Therapieversorgung für einen kurzen Zeitraum (bis zu 4 Monate vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mCRPC erhalten. Eine Progression unter Abirateron wurde für die jeweiligen Patienten durch PSA-Testung (nach PCWG3-Kriterien) bzw. den Investigator während der Pre-Screening- und Screening-Phase ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Abirateron + Prednison oder Prednisolon außerhalb des mCRPC war nicht erlaubt.

Die Studie MAGNITUDE 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 Patienten²². Das Biomarker-Panel erfasste dabei folgende HRR-Mutationen:

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

HRR-Gene	Definition
<i>BRCA1</i>	Breast Cancer gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast Cancer gene 2
<i>CDK12</i> ^a	Cyclin-Dependent Kinase 12
<i>FANCA</i>	Fanconi Anemia Complementation Group A gene
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> gene
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 gene
<i>BRIP1</i>	<i>BRCA1</i> Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene
<i>HDAC2</i>	Histone Deacetylase 2 gene
<i>ATM</i> ^b	Ataxia Telangiectasia Mutated gene
a: Patienten mit <i>CDK12</i> -Mutation wurden mit Protokoll Amendment 4 in Kohorte 1 eingeschlossen.	
b: Patienten mit <i>ATM</i> -Mutation wurden vor Protokoll Amendment 3 in Kohorte 1 eingeschlossen.	

Screening-Phase:

Die Patienten wurden innerhalb von sechs Wochen 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 28 Tage vor Randomisierung. Von den 946 Patienten, die am Screening der Studie teilnahmen, wurden 765 in die Studie aufgenommen.

Es wurden insgesamt

- 423 Patienten der Kohorte 1 (Patienten mit mCRPC, die Mutationen in HRR-Genen aufzeigen)

²² In China erfolgte die Bestimmung des Biomarkerstatus (in der Keimbahn) bei den Patienten (n=11 in Kohorte 1) anhand einer Blutprobe.

- 247 Patienten der Kohorte 2 (Patienten mit mCRPC, die keine Mutationen in HRR-Genen aufzeigen; bei 14 Patienten wurden später *CDK12*-Genveränderungen festgestellt, die daraufhin ausgeschlossen wurden²³)
- 95 Patienten in Kohorte 3

eingeschlossen. Die Patienten aus Kohorte 1 und 2 wurden auf die Kontrollarme der jeweiligen Kohorte stratifiziert randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den Kriterien vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Behandlung von Abirateronacetat plus Prednison (ja vs. nein) im mCRPC. Zusätzlich erfolgt für Kohorte 1 eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (*BRCA1* oder *BRCA2* versus alle anderen HRR-Gene).

Die Patienten in jeder der beiden Kohorten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Zur besseren Übersicht, welche Patienten in Kohorte 1 und 2 basierend auf dem Testergebnis der Plasma- und Gewebeprobe im Pre-Screening zur Bestimmung des Mutationsstatus eingeschlossen wurden, wird in Tabelle 4-14 die Zuteilung in die Kohorten dargestellt.

Tabelle 4-14: Zuteilung der Patienten zu den Kohorten 1 und 2

Ergebnis Plasma-/Blutprobe ^a	Ergebnis Gewebeprobe	Zuteilung
HRR-positiv	HRR-negativ	Kohorte 1
	HRR-positiv	
	Kein Testergebnis	
HRR-negativ	HRR-negativ	Kohorte 2
	HRR-positiv	Kohorte 1
	Kein Testergebnis	Kohorte 2
Kein Testergebnis	HRR-negativ	Kohorte 2
	HRR-positiv	Kohorte 1
	Kein Testergebnis	Kohorte 2

a: Ein Patient mit einem positiven Ergebnis auf HRR-Mutationen – entweder mit einem Plasmatest oder einem Gewebetest des Sponsors (oder Bluttest für Patienten in China) – konnte in die Screening-Phase eintreten ohne auf das Ergebnis von dem jeweiligen anderen Test zu warten. Patienten mit einem vorhandenen Ergebnis auf pathologische HRR-Mutationen durch einen lokalen Test war es ebenfalls erlaubt in die Screening-Phase einzutreten. Diese Patienten wurden jedoch auch mit den Tests des Sponsors getestet.
Abkürzung: HRR: Homologe Rekombinationsreparatur

²³ Die 14 Patienten mit *CDK12*-Mutation, die zuvor in Kohorte 2 eingeschlossen wurden, wurden von der Futurityanalyse ausgeschlossen und in Kohorte 1 überführt, da ab diesem Zeitpunkt Patienten mit *CDK12*-Mutation in die Kohorte 1 eingeschlossen werden konnten (Amendment 3 des Studienprotokolls).

Nachdem die Rekrutierung in Kohorte 1 und 2 abgeschlossen war, erfolgte der Einschluss einer separaten, nicht randomisierten Kohorte 3 in der Studie MAGNITUDE (unter Amendment 4 des Studienprotokolls), um klinische Erfahrungswerte für die fixe Tablettenformulierung von Niraparib und Abirateronacetat (plus Prednison) bei Patienten mit HRR-Mutationen zu erhalten. Kohorte 3 ist eine offene Kohorte, obwohl die unabhängigen zentralen Beurteiler der Bildgebung verblindet bleiben. Patienten in der Kohorte 3 wurden unter denselben Ein- und Ausschlusskriterien (siehe CONSORT-Statement, Anhang 4-F) wie Kohorte 1 eingeschlossen. Insgesamt wurden 95 Patienten in Kohorte 3 eingeschlossen.

Behandlungsphase:

Die Therapie startet mit Zyklus 1 Tag 1; ein Behandlungszyklus ist definiert als 28 Tage und die Medikation wird bis zum Abbruch aufgrund von entweder medikamentenbedingter Toxizität oder eindeutigem klinischen Progress kontinuierlich gegeben. Ein Progress muss bei ansteigendem PSA-Wert radiographisch bestätigt werden oder durch ein klinisches Fortschreiten definiert sein (Verschlechterung des ECOG-Status > 3, Beginn einer alternativen Anti-Krebstherapie, Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff bei Komplikationen aufgrund des Tumorprogresses). Weitere Details zur Behandlungsphase sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen. Weitere Angaben zur Studienmedikation und zur Studiendauer sind in Tabelle Tabelle 4-11 beschrieben. Der primäre Endpunkt der Studie ist das *radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)*, welcher bereits zur präspezifizierten IA1 (8. Oktober 2021) der Kohorte 1 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 3 Monate bis zu 5 Jahre (60 Monate) oder 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*, *FACT-P*, Schmerz gemäß *BPI-SF*), Folgetherapien, krebsbezogene Bestrahlung oder chirurgische Verfahren, symptomatische Progression und morbide Ereignisse erfasst. Die patientenberichteten Endpunkte werden alle 3 Monate bis 2 Jahre nach Behandlungsende (*EQ-5D VAS*, *FACT-P*, Schmerz gemäß *BPI-SF*) erhoben. Während der Follow-up Phase werden Todesfälle einschließlich der damit verbundenen Begleitmedikation erfasst und gemeldet.

Verlängerungsphase:

Patienten der Studie MAGNITUDE, die noch unter Behandlung stehen, können nach der finalen Analyse (09. Juni 2023 – finaler database lock) in die Verlängerungsphase (entweder in die offene Beobachtung oder in die Langzeitbeobachtung) eintreten.

Kohorte 2 – Präspezifizierte Futilityanalyse

Da es nur limitierte Informationen in Bezug auf die Wirksamkeit bei Patienten ohne Mutationen in HRR-Genen für die Kombinationstherapie aus einer AR-gerichteten Therapie mit einem

PARP-Inhibitor (PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase) zum Zeitpunkt der Studieninitiierung gab, wurde eine präspezifizierte Futilityanalyse nach dem Einschluss von 247 Patienten in Kohorte 2 durchgeführt. Auf Basis dieser Futilityanalyse sollte entschieden werden, ob die Rekrutierung des Studienarms bis zu einer Stichprobengröße von 600 Patienten fortgesetzt wird oder nicht. Die Futilityanalyse wurde am 13. August 2020, basierend auf der präspezifizierten erforderlichen Anzahl von Ereignissen (n=125) für den zusammengesetzten Endpunkt *PSA-Progression* und *rPFS* (je nachdem, was zuerst eintritt) durch ein unabhängiges Data-Monitoring-Komitee (IDMC) durchgeführt. Die Rekrutierung von Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen wurde daraufhin gestoppt und der größte Teil dieser Patienten wurde entblindet (außer 14 Patienten mit *CDK12*-Mutation). Den entblindeten Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, entweder die Behandlung mit Niraparib/AAP weiter durchzuführen oder die Behandlung mit Niraparib/AAP abzubrechen und nur AAP als Monotherapie zu erhalten (basierend auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Ermessen durch die Hauptprüfärzte). Zusätzliche Analysen weiterer Wirksamkeitsendpunkte wurden nicht durchgeführt; die Patienten wurden in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen.

4.3.1.2.1.2 Zielpopulation

Die Studie MAGNITUDE erlaubt einen direkten Vergleich von Niraparib/AAP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie AAP.

Full Analysis Set (FAS): Zum FAS gehören alle randomisierten Patienten der Kohorte 1, die zur Studienmedikation (Behandlungs- oder Kontrollarm) gemäß IWRS randomisiert wurden. Die Zielpopulation des FAS umfasst alle Patienten, die *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen und nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind. Dies sind für den finalen Datenschnitt 92 Patienten im Niraparib/AAP-Arm und 88 Patienten im AAP-Arm.

Safety Analysis Set (SAS): Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Kohorte 1 und Kohorte 2 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. Da das Anwendungsgebiet für Niraparib/AAP nur mCRPC-Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) einschließt, umfasst die Zielpopulation des SAS nur die Kohorte 1. Eine getrennte Analyse der Verträglichkeitsendpunkte je Kohorte war bereits präspezifiziert. Dies sind für den finalen Datenschnitt 92 Patienten im Niraparib/AAP-Arm und 88 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.

Fixed-Dose Combination (FDC) Analyse Set: Für weitergehende Analysen zur fixen Kombination (FDC) wurden alle Patienten, die in Kohorte 3 eingeschlossen wurden, unabhängig vom FAS und SAS deskriptiv analysiert. Alle Patienten in der Zielpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und den Zuschnittskriterien

entsprechen, werden deskriptiv in der Anlage für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Dies sind für den finalen Datenschnitt 43 Patienten. Die Ergebnisse werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und ergänzend in Anhang 4-J deskriptiv dargestellt, da aufgrund der späteren Rekrutierung die Behandlungsdauer im Vergleich zu Kohorte 1 mit 19,55 Monaten deutlich verkürzt ist und in Kohorte 3 keine Randomisierung erfolgt ist.

Die genaue Beschreibung der Zielpopulation wird im Folgenden dargestellt.

Definition der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene *Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.*

Basierend auf der randomisierten Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE erfolgt ein Zuschnitt der Studienpopulation zur Abbildung der Patienten im Anwendungsgebiet und Beantwortung der Fragestellung im Rahmen des AMNOG Verfahrens (Abschnitt 4.2.1).

Kurzdarstellung Definitionskriterien

Das vorliegende Anwendungsgebiet der Zielpopulation stellt auf Patienten ab, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet lässt sich die Behandlungsfähigkeit für eine Chemotherapie nicht durch eine (einzige) eindeutig definierte Variable darstellen, sondern beruht auf einer individuellen therapeutischen Entscheidung (88). Dabei ist „nicht klinisch indiziert“ nicht mit Kontraindikation gleichzusetzen (89), sondern beruht auf einer Abwägung verschiedener klinischer Faktoren unter Berücksichtigung der Symptomatik, der vorhandenen Metastasierung, der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Risiko durch Nebenwirkungen (12). Derzeit existieren keine klar abgrenzbaren Kriterien für die Identifikation von Patienten mit mCRPC, welche für eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert sind (5). Aus den Zulassungsunterlagen, den Leitlinien, der relevanten Literatur und den Expertendiskussionen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren lassen sich für Niraparib/AAP konkrete Anhaltspunkte entnehmen, welche Kriterien für einen Zuschnitt der Zielpopulation heranzuziehen sind (5-11). Für den Zuschnitt der Zielpopulation werden für Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2-Mutationen*, die nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen, folgende Kriterien herangezogen. Diese beruhen auf klinischen Erwägungen zu denen unter anderem die Präferenzen des Patienten, klinisch relevante Symptome, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen, die vorherigen Therapien und mögliche Nebenwirkungen zählen (12). Hieraus können folgende Zuschnittskriterien identifiziert werden: vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja/nein), Symptomatik (mild-/asymptomatisch/symptomatisch), Krankheitslast (viszerale Metastasen ja/nein).

- *Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie*

und

- *Mild-/asymptomatische Patienten mit geringer Krankheitslast (ohne viszerale Metastasen) ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie*

Vorherige taxanhaltige Chemotherapie als Zuschnittskriterium für die Zielpopulation

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können bereits in früheren Krankheitsstadien eine Therapie mit Docetaxel erhalten haben (88). Die vorherigen Therapien eines Patienten stellen ein wichtiges Kriterium in der Auswahl der nächsten Therapie dar. Insbesondere die Vermeidung einer nachfolgenden Chemotherapie im mCRPC, wenn ein Patient bereits eine Chemotherapie erhalten hat, soll bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden (89). Eine Chemotherapie kann, wenn sie indiziert ist, frühzeitig eingesetzt werden, jedoch spielt auch das Hinauszögern der Nebenwirkungen der Chemotherapie eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung (89). In den Leitlinien liegen zwar keine Empfehlungen für eine Standardtherapiesequenz vor, allerdings wird vornehmlich für einen Therapiestrategiewechsel unter Berücksichtigung eines alternativen Wirkmechanismus (Mode of Action) plädiert (5, 88, 90).

Im Zulassungsverfahren zu Akeega[®] und Lynparza[®] wurde das Anwendungsgebiet für die Patienten von der EMA diskutiert. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) zu Akeega[®] als auch Lynparza[®] geht hervor, dass ein Therapieversagen unter einer taxanhaltigen Chemotherapie ebenfalls ein Indikator dafür ist, dass eine Voraussetzung für eine Behandlung mit Docetaxel nicht vorliegt (10, 11). Nach wie vor wird bei der Auswahl der Therapie für den Einsatz von Docetaxel die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen durch eine zurückhaltende Empfehlung abgewogen (5). Damit folgt die EMA der Auffassung, dass für Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, eine Chemotherapie im mCRPC nicht mehr klinisch indiziert ist. Für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier werden daher Patienten berücksichtigt, die bereits eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten und klinisch nicht mehr für eine weitere Chemotherapie indiziert sind.

Mild oder asymptomatische Erkrankung ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie als Zuschnittskriterium für die Zielpopulation

Eine Abgrenzung der mild- und asymptomatischen von den symptomatischen Patienten zeichnet sich durch das Fehlen einer tumorbedingten Symptomatik, wie z. B. dem Auftreten von Schmerzen oder einer damit verbundenen medikamentösen Schmerztherapie aus. Während eine Chemotherapie mit Docetaxel für das mCRPC eine wirkungsvolle Erstlinienbehandlung für symptomatische Patienten mit mCRPC darstellt (5, 12), gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für den frühen Einsatz einer taxanhaltigen Chemotherapie bei Patienten mit mild oder asymptomatischem Verlauf der Erkrankung. Bei diesen Patienten wird das Nebenwirkungsprofil anderer Therapien im Gegensatz zu einer taxanhaltigen Chemotherapie in der Regel als geringer eingeschätzt (89). Auch in der Versorgungsrealität wird Docetaxel überwiegend erst bei symptomatischen Patienten eingesetzt, da die Anwendung einer taxanhaltigen Chemotherapie mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und vor allem Langzeitfolgen und damit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bis hin zu therapieassoziierten Todesfällen einhergeht (12, 59-62). Für Patienten mit einem milden und

asymptomatischen Krankheitsbild soll die Behandlung jedoch im Einzelfall nach Vorliegen besonderer Risikofaktoren und anhand der Krankheitslast entschieden werden. Bei Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck im Sinne einer fortgeschritteneren und aggressiveren Erkrankung, wie z. B. bei symptomatischen Patienten, hoher Tumorlast und/oder viszeraler Metastasen, sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden (6, 12, 91-93).

Viszerale Metastasen treten in der Regel später im Krankheitsverlauf auf, sind jedoch mit einem schlechteren Ansprechen der PSA-Deprivation verbunden und beeinflussen den Progress der Erkrankung ungünstig (94-96). Die Ergebnisse früherer Studien haben gezeigt, dass im Falle einer Metastasierung im Prostatakarzinom eine Beteiligung viszeraler Metastasen zu einem verkürzten Gesamtüberleben führt (37, 97, 98). Viszerale Metastasen verursachen zudem knapp 28% der krebisbedingten Schmerzen und werden häufig von anderen Schmerzen wie neuropathischen oder somatischen Schmerzen begleitet (99, 100). Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von viszeralen Metastasen ein Prädiktor für eine schlechtere Lebensqualität darstellt (101). Bei mild oder asymptomatischen Patienten mit viszeralen Metastasen besteht somit aufgrund der fortgeschritteneren Erkrankung und klinischen Symptomatik ein hoher Behandlungsdruck (6, 12, 91-93). Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung von Lynparza® diskutiert. Damit liegt für diese Patienten eine Indikation für eine Chemotherapie vor, sodass sie entsprechend nicht der Zielpopulation zugeordnet werden (89).

Im Zulassungsverfahren wurde die Janssen-Cilag GmbH von der EMA aufgefordert, Daten zur Wirksamkeit (und Sicherheit) für verschiedene Zuschnitte einzureichen. Entsprechend hat Janssen-Cilag GmbH die Auswertungen zur IA2 für die in diesem Dossier diskutierte Zielpopulation eingereicht sowie die komplementäre Population der Patienten mit symptomatischer und/oder viszeraler Erkrankung ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie (9-11). Im Anschluss zur Auswertung der von der EMA angefragten Daten wurde das finale Anwendungsgebiet für Akeega® festgelegt, welches Patienten umfasst, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Dieser Zuschnitt, wie von der EMA im Zulassungsprozess bewertet, stellt die Grundlage für die Analysen des vorliegenden Dossiers dar.

Der G-BA hat ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) (2) Unsicherheit hinsichtlich der (generellen) Zugehörigkeit von Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zum Anwendungsgebiet geäußert. Mild oder asymptomatische Patienten und/oder Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie sieht der G-BA im Anwendungsgebiet, jedoch bestehe eine Unsicherheit, ob Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre, sodass sie nicht mehr Teil der Zielpopulation wären. Mit dem im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Zuschnitt wird diese Unsicherheit bezüglich des Metastasierungsstatus und der Symptomatik dieser Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie berücksichtigt.

In der Zielpopulation sind Patienten ohne eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie nur eingeschlossen, wenn sie auf Basis ihres mild oder asymptomatischen Krankheitsverlaufs und einer geringen Krankheitslast durch fehlende viszerale Metastasen eine weniger

fortgeschrittene Erkrankung aufweisen und daher für eine Chemotherapie noch nicht indiziert sind.

Operationalisierung des Zuschnitts der Zielpopulation

Um eine bestmögliche Näherung und Aussagesicherheit der Studienpopulation an die Indikation laut Zulassung zu erreichen, wird für die Analysen in der Nutzenbewertung eine Population mit Patienten eingegrenzt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Janssen-Cilag GmbH folgt der Auffassung der EMA sowie den Diskussionen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren von Lynparza®, dass bei Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert ist. Zudem ist bei mild oder asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, eine Chemotherapie ebenfalls noch nicht indiziert, anders als bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die symptomatisch sind oder bei denen bereits viszerale Metastasen vorliegen. Die Zielpopulation umfasst daher nur Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, da diese Patienten für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie nicht in Frage kommen.

Die Bestimmung der Ausprägung der klinischen Symptomatik (asymptomatisch/mild symptomatisch/symptomatisch) wurde in der Studie MAGNITUDE präspezifiziert zur Baseline mittels des *BPI-SF* anhand des schlimmsten Schmerzes innerhalb von 24 Stunden operationalisiert (Frage 3 des *BPI-SF*). Als obere Grenze für milde Symptomatik wurde ein Skalenwert von 3 zu Baseline angenommen. Die Bestimmung der Metastasierung sowie der vorherigen Chemotherapie erfolgte in der Studie MAGNITUDE ebenfalls präspezifiziert zu Baseline. Für die Zielpopulation der Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ergeben sich für den finalen Datenschnitt im Niraparib/AAP-Arm N=92 und im AAP-Arm N=88 Patienten.

4.3.1.2.1.3 Patientencharakteristika der Zielpopulation

Die erhobenen demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sowie die Laborwerte sind zum Beginn der Studie MAGNITUDE in der Zielpopulation zwischen den beiden Behandlungsgruppen überwiegend ausgeglichen und weisen für Patienten mit mCRPC typische Merkmale auf. Insgesamt war die Zielpopulation überwiegend weißer Abstammung (73,3%) mit einem etwas höheren Anteil an Patienten mit kaukasischer Abstammung im Kontrollarm (78,4% vs. Interventionsarm 68,5%). Das mediane Alter betrug in beiden Studienarmen ca. 68 Jahre (45 bis 100 Jahre). Die meisten Patienten wurden an Zentren in Europa rekrutiert, wobei 55,6% aus EU-Ländern und 44,4% aus Nicht-EU-Ländern kamen. Die mittlere (mediane) Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung betrug ca. 2,2 Jahre und die mittlere (mediane) Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis 0,3 Jahre.

Die Ergebnisse lassen sich der Tabelle 4-9 entnehmen. Für einzelne Charakteristika zeigen sich in der Zielpopulation leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die

Aussagekraft der Studie für die Nutzenbewertung nicht in Frage stellen und eher zu Ungunsten des Interventionsarms ausfallen.

Unterschiede in den krankheitsbezogenen Charakteristiken zwischen den Behandlungsgruppen in der Zielpopulation

- Die Verteilung des Alters zeigt eine höhere Ausprägung für die älteren Patienten (≥ 75 Jahre: 26,1% im Interventionsarm vs. 20,5% im Kontrollarm). Dadurch gibt es eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarmes. Gleichzeitig gibt es bei den ≥ 65 bis > 75 -jährigen Patienten eine höhere Verteilung im Kontrollarm (46,6%) im Vergleich zum Interventionsarm (39,1%).
- Der ECOG Performance Status (ECOG-PS) zeigt in den höheren Ausprägungen eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarmes (ECOG-PS 1: 38,0% im Interventionsarm vs. 30,7% im Kontrollarm).
- Bezüglich des Gleason-Scores wiesen im Interventionsarm etwas weniger Patienten einen Wert von 7 (14,1%) als im Kontrollarm (21,6%) auf. Gleichzeitig zeigt sich beim Gleason-Score ≥ 8 eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarmes (72,8%) im Vergleich zum Kontrollarm (65,9%).
- Bezüglich des PSA-Wertes zeigt sich bei der Verteilung bei Erstdiagnose (ug/L) eine ausgeglichene Verteilung in beiden Interventionsarmen im Median von ca. 43,4 ug/L, jedoch weisen die Patienten zu Ungunsten des Interventionsarm bei Baseline häufiger einen PSA-Wert über dem Median auf (Interventionsarm 46,7% vs. Kontrollarm 42,0%).
- Für das Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose zeigt sich eine Verteilung des M0-Status zugunsten des Kontrollarmes (M0: 33,7% im Interventionsarm vs. 48,9% im Kontrollarm) und im M1-Status zu Ungunsten des Interventionsarmes mit einer häufigeren Ausprägung von Metastasen (M1: 62,0% im Interventionsarm vs. 45,5% im Kontrollarm).
- Das Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn zeigt insgesamt leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm hatten die Patienten zum Studieneinschluss häufiger Knochenmetastasen (87,0%) als im Kontrollarm (83,0%). Die Anzahl der Knochenläsionen zeigt dabei jedoch einen Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarmes (Knochenläsionen ≤ 10 : 50,0% im Interventionsarm vs. 44,3% im Kontrollarm). Der Anteil der Patienten ohne Knochenläsionen war zu Ungunsten des Interventionsarm geringer (13,0%) als im Vergleich zum Kontrollarm (17,0%). Zudem gab es weniger Patienten im Interventionsarm, bei denen ausschließlich Knochenmetastasen vorlagen, sodass diese Patienten häufiger gleichzeitige Lokalisationen von Metastasen aufwiesen (40,2% im Interventionsarm vs. 44,3% im Kontrollarm).

- In Bezug auf den Lymphknotenbefall bei Studienbeginn lässt sich ebenfalls eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarmes feststellen (Lymphknoten: 56,5% im Interventionsarm vs. 46,6% im Kontrollarm; Beckenlymphknoten: 37,0% im Interventionsarm vs. 31,8% im Kontrollarm; Lymphknoten außerhalb des Beckens: 34,8% im Interventionsarm vs. 34,1% im Kontrollarm).

Vorherigen Therapien

Im Vergleich der Verteilungen der Vortherapie zwischen den Interventionsarmen wird deutlich, dass die Patienten im Interventionsarm etwas stärker vorbehandelt sind.

- Die Patienten im Interventionsarm erhielten häufiger eine Radiotherapie (47,8% vs. 40,9% im Kontrollarm), jedoch im Vergleich weniger häufig eine Operation (57,6% vs. 69,3% im Kontrollarm). Dies spiegelt die ungleiche Verteilung des M1-Status zu Ungunsten des Interventionsarms (wie oben beschrieben) wider (M1: 62,0% im Interventionsarm vs. 45,5% im Kontrollarm).
- 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 für einen kurzen Zeitraum (bis zu 4 Monate vor Randomisierung) Abirateron + Prednison im mCRPC erhalten. Bei der Vorbehandlung mit Abirateron zeigt sich eine Verteilung mit häufigerer Ausprägung des Einsatzes im Interventionsarm (25,0%) gegenüber dem Kontrollarm (20,5%).
- Bezüglich der vorherigen Therapie im mHSPC oder nmCRPC wiesen die Patienten im Kontrollarm häufiger eine Vortherapie mit einer taxanhaltigen Chemotherapie auf (33,0% vs. 28,3% im Interventionsarm). In der Versorgung zeigt sich ein deutlich geringerer Anteil von 10,4% der Patienten mit mCRPC, die eine vorherige taxanhaltige Chemotherapie im mHSPC bekommen (102). Der höhere Anteil in der Zielpopulation ergibt sich dadurch, dass ein Großteil der Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie (symptomatische Patienten sowie Mild oder asymptomatische Patienten mit viszerale Metastasen) aus der Zielpopulation ausgeschlossen wurden und für eine Chemotherapie klinisch indiziert ist.

Genmutationstypen

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

- Überwiegend lagen bei beiden Interventionsarmen eine Einzelmutation des *BRCA2*-Genes vor, mit einem leichten Ungleichgewicht im Kontrollarms (80,7% vs. Interventionsarm 78,3%).
- Jedoch zeigt sich für die Einzelmutation des *BRCA1*-Genes eine höhere Verteilung im Interventionsarm (10,9% vs. Kontrollarm 4,5%).

- Gleichzeitige auftretende Genmutationen fanden sich in den Kombinationen aus *BRCA1/BRCA2* oder in Kombination mit *BRCA1* oder *BRCA2* und Mutationen in den Genen *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *PALB2* oder *FANCA* wieder. Für die Kombination aus *BRCA2/CDK12* zeigte sich eine höhere Verteilung im Kontrollarm (6,8% vs. Interventionsarm 1,1%).

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. 80,5% der Patienten erhielten als Begleitmedikation eine Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten. Bei 13,9% der Patienten wurde bereits vor der Studie eine Orchiektomie durchgeführt. Die Verteilung war in beiden Armen jeweils vergleichbar.
- Zur adäquaten Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie bekamen 17,8% der Patienten Bisphosphate und 16,7% Denosumab. 18,3% der Patienten erhielten zusätzlich Vitamin D oder Analoga.
- Zur Schmerzbehandlung bekamen insgesamt 68,9% der Patienten ein Analgetikum. Darunter fallen unter anderem Anilide, Salicylsäure und Derivate sowie weitere Opiode. Es zeigte sich eine höhere Verteilung der Analgetika im Kontrollarm (75,0%) im Vergleich zum Interventionsarm (63,0%). Insgesamt lässt sich feststellen, dass leichte Ungleichgewichte in den krankheitsbezogenen Charakteristiken wie einem höheren ECOG-PS, ein höheres Alter sowie eine häufigere Verteilung von Knochenmetastasen zu Studienbeginn vorliegen, die als relevante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben im mCRPC gelten und primär zu Ungunsten des Interventionsarms verteilt sind.

4.3.1.2.1.4 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 MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielpopulation	Niraparib/AAP n=92	AAP n=88	Insgesamt N=180
Behandlungsdauer^a			
Median	21,96	14,05	16,87
Beobachtungsdauer^b			
<i>Gesamtüberleben^c</i> Median	35,94	35,98	35,98
<i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)^c</i> Median	31,31	29,77	31,01
<i>Schmerz gemäß BPI-SF</i> Median	25,17	18,53	22,34
<i>EQ-5D VAS</i> Median	22,11	18,19	21,39
<i>FACT-P</i> Median	22,11	15,21	18,43
<i>Verträglichkeit</i> Median	22,92	15,00	17,82
<p>a: Die Behandlungsdauer ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des untersuchten Ereignisses. Für patientenberichtete Endpunkt gilt als Ende des Beobachtungsdauer das Datum des letzten erfassten Fragebogens.</p> <p>c: Die Berechnung der Beobachtungsdauer für den Endpunkt Ges basiert auf der reversen Kaplan-Meier Methode.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, 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)</p>			

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts erhielten in der Zielpopulation 26,1% der Patienten im Interventionsarm Niraparib/AAP und 11,4% der Patienten im Kontrollarm AAP der Kohorte 1 noch immer die Studienbehandlung. Die mediane Behandlungsdauer lag bei Niraparib/AAP bei 21,96 Monaten vs. 14,05 Monaten bei AAP. Mehr als 65,2% der Patienten erhielten 15 oder mehr Behandlungszyklen bei Niraparib/AAP, verglichen mit 44,3% der Patienten bei AAP.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* lag die mediane Beobachtungsdauer bei 24,97 Monaten im Interventionsarm und 24,67 Monaten im Kontrollarm und damit vergleichbar lang. Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich eine leicht höhere mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm von 31,31 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm von 29,77.

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. Bei insgesamt 50 Patienten (54,3%) im Interventionsarm und 69 Patienten (78,4%) im Kontrollarm wurde eine radiologische Progression durch INV (finaler Datenschnitt) berichtet. 5 Patienten im Interventionsarm bzw. 3 im Kontrollarm blieben nach dem Fortschreiten der Erkrankung länger als 28 Tage auf der Studienmedikation. Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum Progress für den Endpunkt *rPFS* im Interventionsarm 22,14 Monate und im Kontrollarm 10,88 Monate. Da die Progression im Knochenscan durch einen weiteren Knochenscan ≥ 6 Wochen nach dem ersten Scan bestätigt werden musste, werden die Patienten, die die Behandlung fortsetzen, während sie auf die Bestätigung des Progresses warten, eher als eine administrative Verzögerung als ein Fortsetzen der Studienbehandlung gesehen. Für die Endpunkte *BPI-SF*, *EQ-5D VAS* und *FACT-P* zeigt sich eine vergleichbare mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm und eine etwas kürzere Beobachtungsdauer für den *FACT-P* im Kontrollarm. Für den Endpunkt *Verträglichkeit* zeigte sich eine kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm von 15,00 Monaten im Vergleich zum Interventionsarm 21,96 Monaten.

4.3.1.2.1.5 Datenschnitte

Initiiert wurde die Studie MAGNITUDE am 5. Februar 2019 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den primären Datenschnitt (8. Oktober 2021) sowie den finalen Datenschnitt (15. Mai 2023).

Eine IA1 für Kohorte 1 und Kohorte 3 wurde mit Datenschnitt zum 08. Oktober 2021 (Cut-Off Datum) durchgeführt. Die Analyse war laut SAP präspezifiziert.

Eine IA2 für Kohorte 1 und Kohorte 3 wurde mit Datenschnitt 17. Juni 2022 (Cut-Off Datum) durchgeführt. Die Analyse war laut SAP präspezifiziert. Die finale Analyse (FA) für Kohorte 1 und Kohorte 3 wurde mit Datenschnitt 15. Mai 2023 (Cut-Off Datum) durchgeführt und war laut SAP ebenfalls präspezifiziert. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer enthält die Analyse die reifsten und damit belastbarsten Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte, weswegen die finalen Analysedaten im Hauptteil dieses Dokuments dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die finale Analyse ist in der Studie MAGNITUDE nach 246 Todesfällen geplant.

Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte

Datenschnitt	Cut-Off Datum ^a	Endpunkte
1. Interimsanalyse (IA1)	8. Oktober 2021	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte
2. Interimsanalyse (IA2)	17. Juni 2022	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte

Datenschnitt	Cut-Off Datum ^a	Endpunkte
Finale Analyse (FA)	15. Mai 2023	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte → Zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^b
<p>a: klinische Stichtag (letzte Beobachtung des letzten Patienten, der in die Analysen für den CSR der ersten Interimsanalyse einbezogen wurde)</p> <p>b: Der primäre Endpunkt <i>rPFS</i> wurde bereits zum Zeitpunkt der IA1 final erreicht. Daher erfolgt die Darstellung im Hauptteil dieses Dossiers für <i>rPFS</i> nach BICR auf Basis der IA1. Für den finalen Datenschnitt erfolgte die Auswertung für <i>rPFS</i> nach INV (27).</p> <p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), CSR: Clinical Study Report, IA1: Erste Interimsanalyse, INV: Investigator, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)</p>		

4.3.1.2.1.6 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. Insgesamt hatten n=26 Patienten (6,1%) der gesamten Kohorte 1 für den finalen Datenschnitt in der Studie MAGNITUDE (N=423; davon in Zielpopulation N=180) eine „major“ Protokollabweichung (27, 78). Es ist unwahrscheinlich, dass die „major“ Protokollabweichungen die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen oder ein Sicherheitsrisiko für die Patienten der Zielpopulation darstellen (10).

Tabelle 4-17: Übersicht der Zusammenfassung der größeren Protokollabweichungen Kohorte 1 (HRR-Mutation) – finaler Datenschnitt der Studie MAGNITUDE

Protokollabweichungen	Niraparib/AAP	AAP	Gesamt
Randomisierung	212	211	423
Patienten mit größeren Protokollabweichungen	13 (6,2%)	13 (6,1%)	26 (6,1%)
Nicht zugelassene Begleitbehandlung	3 (1,4%)	4 (1,9%)	7 (1,7%)
Studienkriterien nicht erfüllt	4 (1,9%)	2 (0,9%)	6 (1,4%)
Falsche Behandlung oder falsche Dosis erhalten	2 (0,9%)	3 (1,4%)	5 (1,2%)
Andere	5 (2,4%)	4 (1,9%)	9 (2,1%)
Andere – COVID-19	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, COVID-19: Coronavirus disease 2019			

Spezifische Protokollanpassung

Im Rahmen der Protokollanpassung zu Amendment 4 wurde die Möglichkeit eingeräumt, nachdem die finale Analyse für den primären Endpunkt 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 (103).

Laut Prüfplan kann der Studienarzt bei Erreichen einer vom BICR festgestellten radiologischen Progression die Entblindung der Behandlungszuweisung für diesen Patienten beantragen, um die Wahl einer geeigneten Folgetherapie zu erleichtern (103). Zur Prüfung von Anträgen auf Aufhebung der Verblindung wird ein Ausschuss aus Prüfärzten gebildet. Grundsätzlich werden dem Prüfer keine Randomisierungs-codes zur Verfügung gestellt. Die Codes werden im IWRS verwaltet, das dem Prüfer die Möglichkeit bietet, die Verblindung eines einzelnen Patienten im Notfall aufzuheben (104).

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) und schließlich, falls erforderlich, mit einem Behandlungsabbruch behandelt. 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.

Tabelle 4-18: Übersicht Dosisreduktion der Studienmedikation in der Studie MAGNITUDE – finaler Datenschnitt, Zielpopulation

	Niraparib/AAP N (%)	AAP N (%)	Gesamt N (%)
Dosisreduktion auf Grund von UE			
Niraparib/Placebo	20 (21,7%)	3 (3,4%)	23 (12,8%)
Abirateron	3 (3,2%)	3 (3,4%)	6 (3,3%)
Prednison	12 (13,0%)	10 (11,4%)	22 (12,2%)
Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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			

Dosismodifikationen

Die meisten Patienten der Zielpopulation tolerierten die volle Dosierung von Niraparib (73,9% im Interventionsarm) bzw. Abirateron (93,3% im Interventionsarm). Im Kontrollarm tolerierten 89,8% die volle Dosierung von Abirateron. Einige Patienten in der Studie MAGNITUDE mussten in der Zielpopulation die Studienmedikation Niraparib/Placebo aufgrund unerwünschter Ereignisse reduzieren (Interventionsarm: 21,7% und Kontrollarm: 3,4%). Abirateron wurde insgesamt bei 6 Patienten reduziert (3,3%), davon konnte bei 2 Patienten eine fachinformationskonforme Dosisreduktion vorgenommen werden (500 mg Abirateron/100 mg Niraparib). Die meisten Dosisreduktionen gab es aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Am häufigsten reduzierten oder unterbrachen die Patienten aufgrund von Anämien oder Thrombozytopenien. Im Interventionsarm reduzierten oder unterbrachen wegen Anämien n=8 Patienten (8,7%) und n=2 Patienten (2,3%) unterbrachen die Behandlung im Kontrollarm. Auf Grund eines UE Thrombozytopenie reduzierten oder unterbrachen n=7 Patienten (7,6%) im Interventionsarm und n=3 Patienten im Kontrollarm (3,4%) die Studienmedikation.

Absetzen der Studienmedikation

Insgesamt setzen in der Studie MAGNITUDE 79,4% der Patienten (143 von 180) die Studienmedikation in der Zielpopulation ab.

Das Fortschreiten der Erkrankung war zum finalen Datenschnitt der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung bei den Patienten im Niraparib/AAP-Arm (n=47 (51,1%)) und bei den Patienten im AAP-Arm (n=70 (79,5%)). Der Anteil der Patienten, die mind. eine Therapiekomponente der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen im Niraparib/AAP-Arm abbrechen, lag bei n=15 (16,3%) der Patienten. 7 Patienten (8,0%) brachen im AAP-Arm die Studienmedikation ab, von denen n=5 verstorben sind. Bei den meisten Patienten führte eine Anpassung der Studienmedikation zu einer Fortführung der Behandlung.

4.3.1.2.1.8 Folgetherapien

Patienten können nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie MAGNITUDE eine oder mehrere Folgetherapie erhalten. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts, erhielten 43 (46,7%) Patienten im Interventionsarm Niraparib/AAP und 61 (69,3%) im Kontrollarm AAP eine Folgetherapie. In Tabelle 4-19 sind alle Folgetherapie je Arm dargestellt.

Tabelle 4-19: Übersicht der nachfolgenden Therapien der Studie MAGNITUDE, Zielpopulation

Therapie ^a	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)
Chemotherapie		
Docetaxel	19 (20,7%)	34 (38,6%)
Cabazitaxel	11 (12,0%)	14 (15,9%)
Andere	11 (12,0%)	11 (12,0%)
AR-gerichtete Therapien		
Enzalutamid	8 (8,7%)	10 (11,4%)
Apalutamid	0	1 (1,1%)
Darolutamid	1 (1,1%)	0
Hormonelle Therapien		
Abirateron	4 (4,3%)	6 (6,8%)
Bicalutamid	0	2 (2,3%)
PARP-Inhibitoren		
Olaparib	3 (3,3%)	23 (26,1%)
Niraparib	0	2 (2,3%)
Rucaparib	0	1 (1,1%)
Talazoparib	0	1 (1,1%)
Weitere Therapien		
Prednison/Prednisolon	8 (8,7%)	11 (12,5%)

Therapie ^a	Niraparib/AAP (N=92)	AAP (N=88)
Lutetium (lu 177)	2 (2,2%)	3 (3,4%)
Radium ra 223	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Andere	4 (4,3%)	10 (11,4%)

a: Ein Patient konnte mehrere Folgetherapien erhalten.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Die dargestellten Folgetherapien entsprechen insgesamt dem deutschen Versorgungskontext und der Leitlinienempfehlungen. Die häufigste Art der Folgetherapie war eine Chemotherapie bei insgesamt 74 Patienten (41,1%). Dabei wurde am häufigsten eine taxanhaltige Chemotherapie wie Docetaxel (29,4%) oder Cabazitaxel (13,9%) gegeben. 10 der Patienten (5,6%) erhielten als nachfolgende Therapie eine hormonelle Therapie mit Abirateron und 18,9% der Patienten bekamen eine andere Therapie wie z. B. Prednison/Prednisolon (10,6%).

26 Patienten im AAP-Arm (29,5%) wurden mit einem PARP-Inhibitor weiterbehandelt im Vergleich zum Niraparib/AAP-Arm (3 Patienten (3,3%)). Der größte Teil dieser Patienten im Kontrollarm hat eine Therapie mit Olaparib (23 Patienten (26,1%)) begonnen, gefolgt von Niraparib (2,3%), Rucaparib (1,1%) und Talazoparib (1,1%), von denen nur Olaparib gemäß der deutschen S3-Leitlinie für Patienten nach einem Progress mit einem neuen Hormonpräparat (New Generation Hormonal Agents; NHA) im mCRPC empfohlen wird (5). Insbesondere Patienten mit einer *BRCA2*-Mutation erhielten nach Beendigung der Studienbehandlung häufiger eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor (103).

4.3.1.2.1.9 Auswirkungen – Globale COVID-19-Pandemie

Zur Sicherstellung einer adäquaten Studienbehandlung unter Berücksichtigung der während des Studienzeitraums der Studie MAGNITUDE andauernden COVID-19-Pandemie wurde am 17. April 2020 und 11. Juni 2020 ein separater COVID-19 Appendix als Leitlinie herausgegeben. Als Folge der Covid-19 Pandemie wurde des Weiteren mit SAP-Amendment 3 (1. Oktober 2021) die Spezifizierung von unerwünschten Ereignissen „COVID-19-bezogen“ aufgenommen. Die COVID-19-Pandemie begann ca. ein Jahr nach dem der erste Patient in der Studie MAGNITUDE eingeschlossen wurde (5. Februar 2019).

Allgemeine Auswirkungen

Die betrieblichen Auswirkungen betrafen in erster Linie Reisebeschränkungen, die sich auf die Teilnahme der Patienten an Studienbesuchen vor Ort, den Versand von Laborproben und den Zugang zu den Studienzentren für das Studienpersonal beschränkten. Als Reaktion auf die Pandemie wurden protokollspezifische Ersatzmaßnahmen (dokumentiert im eTMF [electronic trial master file]) entwickelt und umgesetzt, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, die Einhaltung der GCP zu gewährleisten und die Risiken für die Studienintegrität zu minimieren. Die konkreten Maßnahmen zur Sicherstellung einer adäquaten

Studienbehandlung, Datenerfassung und Datenauswertung sind im COVID-19 Appendix erläutert.

COVID-19-bezogene Protokollabweichungen wurden systematisch identifiziert, in der Datenbank erfasst und gemeldet. Die wichtigsten Abweichungen und Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst. Insgesamt ergaben sich nur minimale Auswirkungen auf die Studienintegrität, die Angemessenheit der Daten, die Datenvollständigkeit oder Datenqualität:

- Es gab keine Verstöße gegen die Einschluss-/Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit COVID-19.
- Es gab keine Änderungen oder zeitweilige Unterbrechungen bei der Rekrutierung von Patienten und Screening-Aktivitäten.
- Es gab keine signifikanten Auswirkungen auf den Zeitplan für die Dateneingabe, da die klinischen Teams in der Lage waren, mit den Studienzentren unter Berücksichtigung der lokalen COVID-19-Beschränkungen zu arbeiten.
- Lediglich bei zwei Patienten der gesamten Studie MAGNITUDE kam es zu einer major Protokollabweichung (n=1 im Interventionsarm und n=1 im Kontrollarm), da zwei oder mehr aufeinanderfolgende Untersuchungstermine nicht wahrgenommen werden konnten.

Auswirkungen auf die Verträglichkeit

PARP-Inhibitoren können durch deren Wirkmechanismus bei der Regulierung von Immunreaktionen, insbesondere bei Virusinfektionen, durch vielfältige Mechanismen eine entscheidende Rolle spielen (10). Typische hämatologische unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit PARP-Inhibitoren können das Risiko für Infektionen begünstigen, jedoch sieht die EMA keinen klinischen Zusammenhang für Niraparib zwischen dem Auftreten von hämatologischen Ereignissen und der Inzidenz von Infektionen (10). Zudem fällt bei genauer Betrachtung der Studiendaten der Zielpopulation in der Studie MAGNITUDE auf, dass es zwischen den Studienarmen eine Gleichverteilung an Patienten mit Covid-19 Infektionen gegeben hat. In der Zielpopulation hatten n=11 (12,0%) im Interventionsarm und n=9 (10,2%) im Kontrollarm eine Coronainfektion (HR: 0.788 [0.324; 1.915]; p=0.5984). Auch zeigen sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (n=43 (46,7%) vs. n=35 (39,8%); HR: 0.990 [0.631; 1.556]; p=0.9664).

In der Zielpopulation traten bei 20 Patienten COVID-19-bezogene UE (unabhängig vom Schweregrad) auf, n=11 im Niraparib/AAP-Arm (12%) vs. n=9 im AAP-Arm (10,2%). Davon traten keine *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) auf. Dadurch wird deutlich, dass die unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der PT Covid-19 in beiden Armen weitestgehend ausgeglichen waren. Im Interventionsarm

brachen die Patienten am häufigsten aufgrund von COVID-19 (n=3 Patienten (3,3%)) die Studie ab (13).

Auswirkungen auf das Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der IA2 wurden n=19 Todesfälle als COVID-19 bedingte Todesfälle in der Studienpopulation in der gesamten Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE eingestuft (n=12 im Interventionsarm und n=5 im Kontrollarm). Davon sind insgesamt n=12 innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende der Therapie (EoT) (n=10 im Interventionsarm und n=2 im Kontrollarm) eingetreten (78). In der Zielpopulation wurden insgesamt n=5 Todesfälle als COVID-19 bedingte Todesfälle eingestuft (27). Die Daten zeigen für die *unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen* in der Zielpopulation für n=4 Patienten im Interventionsarm und n=1 Patienten im Kontrollarm ein fatales Ereignis.

Der Zeitpunkt der COVID-19 assoziierten Todesfälle, spielt eine entscheidende Rolle für den Einfluss auf das Gesamtergebnis für den Endpunkt *Überleben (OS)*. Von allen an COVID-19 verstorbenen Patienten in der gesamten Kohorte 1 (n=19) der Studie MAGNITUDE waren n=2 geimpft. Nach der Interimsanalyse 2 (17. Juni 2022) sind zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 15. Mai 2023 keine weiteren COVID-19 assoziierten Todesfälle hinzugekommen (27).

Es gibt eine auffällige Verteilung der COVID-19 assoziierten Todesfälle zu Ungunsten des Interventionsarms. Es können verschiedenen Voraussetzungen dazu führen, dass es zu einem ungünstigen COVID-19 Verlauf kommen kann. Dazu zählen nach Aussagen des Robert Koch-Instituts (RKI) z. B. höhere Infektionsraten durch die Studienmedikation, schwere der COVID-Infektion, das Alter des Patienten, zugrunde liegender multimorbider Gesundheitszustand oder fehlender Impfschutz (105). Insbesondere zu Beginn der Corona Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 konnte eine deutliche Übersterblichkeit in der Bevölkerung aufgrund einer COVID-19 Infektion nachgewiesen werden (106). Mit überstandener Infektion oder Kontakt sowie einer Impfung ist das Sterberisiko seither stark gesunken (107). Die verstorbenen Covid-19 Patienten in der Zielpopulation wiesen multiple Komorbiditäten auf (z.B. Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung), die für das Gesamtüberleben auch als ungünstige prognostische Faktoren eingestuft werden können.

In der Studie MAGNITUDE hat sich im Vergleich der Baselinecharakteristika zwischen den Armen gezeigt, dass es eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarmes für die Ausprägungen des Alters > 75 Jahre gibt. Gleichzeitig weisen die Patienten im Niraparib-Arm insgesamt einen schlechteren Gesundheitszustand auf. Dies zeigt sich durch eine höhere Ausprägung beim Gleason Score ≥ 8 sowie eine stärkere Metastasierung insbesondere bei den Knochenläsionen und viszerale Metastasen. Zudem gibt es eine höhere Ausprägung im Interventionsarm für den ECOG-Status 1. Dieser spiegelt sich nach einer differenzierten Auswertung der unerwünschten Ereignisse in ECOG-Status 0 oder 1 in einer höheren Anzahl an COVID-19 bezogenen schweren unerwünschten Ereignissen für den ECOG-Status 1 wider (27). Insgesamt wiesen die Patienten in der Zielpopulation im Interventionsarm bei Studienbeginn häufiger und mehr Komorbiditäten auf, die den Verlauf einer Infektion und den

Tod durch COVID-19 begünstigen. Es gibt bislang keine bekannten pathophysiologischen Rationale, die den höheren Prozentsatz von COVID-19 Todesfällen im Interventionsarm, bedingt durch die Studienmedikation, erklären können.

Insgesamt ergeben sich Hinweise dafür, dass es ohne die COVID-19-Pandemie möglicherweise nicht zu einem verzerrenden Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms für den Endpunkt *Gesamtüberleben* gekommen wäre, da insbesondere zu Beginn der Pandemie insbesondere ältere, multimorbide und ungeimpfte Patienten an den Folgen einer Corona Infektion verstorben sind. Aus diesem Grund werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu Akeega[®], die Ergebnisse der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse unterstützend diskutiert. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind in Modul 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

4.3.1.2.1.10 Auswirkungen – Geopolitischer Konflikt (Ukraine und Russland)

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (15. Mai 2023) dauerte der geopolitische Konflikt in der Ukraine und in Russland bereits seit etwa 15 Monaten an. Am 24. März 2022 wurde eine Folgenabschätzung für die Studie MAGNITUDE durchgeführt, um das Risiko (d h. die Auswirkungen oder schwerwiegenden Folgen) der größeren Auswirkungen für die Studie zu ermitteln. Das Risiko wurde anhand von 3 Faktoren bewertet: Studienleistung, Studienintegrität und operativen Abläufe. Als Reaktion auf die Konflikte wurden protokollspezifische Notfallmaßnahmen entwickelt und umgesetzt, um die Sicherheit der Patienten und die Einhaltung von GCP zu gewährleisten. Am 1. Juni 2022 wurde dazu ein eigenständiger Appendix herausgegeben. Detaillierte Informationen zum klinischen Prüfplan und den Auswirkungen auf die Integrität der Studie und die Angemessenheit der Vollständigkeit oder Qualität der Daten sind im CSR dokumentiert. Insgesamt wurden nur minimale Beeinträchtigungen der Datenvollständigkeit und -qualität festgestellt mit sehr geringen Auswirkungen auf die Gesamtintegrität der Daten dieser Studie (27). Detaillierte Informationen zum klinischen Prüfplan und den Auswirkungen auf die Integrität der Studie und die Angemessenheit der Vollständigkeit oder Qualität der Daten sind im CSR dokumentiert (27).

Operative Auswirkungen in Russland: Zum Zeitpunkt der finalen Analyse beschränkten sich die Auswirkungen in Russland hauptsächlich auf einen Standort (RU10021 von 16 Standorten) in der Region Kursk nahe der ukrainischen Grenze, für den die Datenüberprüfung aufgrund von Reisebeschränkungen und des Zugangs des Überwachungsteams zu den Einrichtungen des Standorts nicht durchgeführt werden konnte. Daher wurde anstelle von Vor-Ort-Besuchen eine Fernüberwachung durchgeführt.

Operative Auswirkungen in der Ukraine: Die Auswirkungen in der Ukraine standen hauptsächlich im Zusammenhang mit Schäden an einem der 11 Standorte (UA10007) und Reisebeschränkungen, die die Teilnahme der Patienten an den Studienbesuchen vor Ort, den Versand von Laborproben und den Zugang zu den Einrichtungen des Standorts für das Personal und die Überwachungsteams beeinträchtigten. Bemerkenswert ist, dass nach dem Schaden an diesen Standort alle Patienten an andere Standorte verlegt wurden. Außerdem waren vor der Beschädigung des Standorts alle Dateneingaben auf dem neuesten Stand.

Insgesamt wurden 6 Patienten von ihren ursprünglichen Standorten in der Ukraine an andere Standorte verlegt. Ein Patient wurde an einen belgischen Standort und 5 weitere an andere ukrainische Standorte verlegt (27). Patienten, die die Einnahme bzw. die Zeitpunkte zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs versäumt hatten, wurden nachverfolgt, um sicherzustellen, dass sie so bald wie möglich zur Behandlung erschienen. Die Überwachungsbesuche vor Ort wurden ausgesetzt, jedoch wurden nach Möglichkeit Fernüberwachungskontakte und telefonische Kontakte durchgeführt. Für die Fristen für die Meldung von Nebenwirkungen wurden keine Verzögerungen festgestellt.

Bei 8 Patienten konnten die Untersuchungen nicht durchgeführt werden. Jedoch hat keiner dieser n=8 Patienten mehr als zwei aufeinanderfolgende Untersuchungsscans verpasst. Es gab weder eine „major“ Protokollabweichung noch wurde einer der Patienten für die Analyse des primären Endpunktes zensiert.

Die Ergebnisse der Bewertung der Auswirkungen auf die Studie zeigten, dass die Hauptunterbrechung nur minimale Auswirkungen auf die Vollständigkeit und Qualität der Daten und nur sehr geringe Auswirkungen auf die Gesamtdatenintegrität dieser Studie hatte. Daher waren keine Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte oder Behandlungsabbruch erforderlich.

4.3.1.2.1.11 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MAGNITUDE wurde in 205 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt. Aufgrund des Studiendesigns der Studie MAGNITUDE, welche auch in drei Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde, und der Patientencharakteristika können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden. Das mediane Alter bei Primärdiagnose von Patienten mit mCRPC in der Erstlinientherapie liegt bei 70 Jahren (102). Das mediane Alter der Studienteilnehmer beider Arme (Niraparib/AAP 67,5 Jahre und AAP 68 Jahre) ist vergleichbar. Die überwiegende Mehrheit der Patienten stammt aus Europa (55,6%). Den demografischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass ca. 73,3% der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind. In Bezug auf die möglichen vorherigen Therapien und nachfolgenden Therapien der Patienten waren in der Studie alle Behandlungen entsprechend des deutschen Versorgungskontextes 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 würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Bei dem in der Studie MAGNITUDE im Kontrollarm zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime (Abirateron + Prednison/Prednisolon) handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – in der Studie MAGNITUDE 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			
MAGNITUDE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MAGNITUDE 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 MAGNITUDE sind die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Behandlung von Abirateronacetat plus Prednison (ja vs. nein) im mCRPC sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (*BRCA1* oder *BRCA2* 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 MAGNITUDE 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.

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

Studie	Mortalität	Morbidität ^a	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^b	Sicherheit und Verträglichkeit ^c
MAGNITUDE	Ja	ja	ja	ja
<p>a: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur radiographischen Progression, Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, BPI-SF und EQ-5D VAS</p> <p>b: Dies beinhaltet folgenden Endpunkt: FACT-P</p> <p>c: Dies beinhaltet folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ (ergänzend dargestellt) ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ ○ Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ ○ Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 				
<p>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, PSA: Prostataspezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>				

Beschreibung der Darstellung der Studienergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 erfolgt über alle patientenrelevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppendarstellung für die Teilpopulation der Patienten, die klinisch nicht für eine Chemotherapie indiziert sind. Der Zuschnitt wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 definiert.

4.3.1.3.1 Endpunkte der Studie MAGNITUDE – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-22: Operationalisierung von *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt in der Studie MAGNITUDE und ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache.</p> <p>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.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>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 <i>Gesamtüberleben</i> 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 Effektes der Gabe von Niraparib/AAP wird das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines unstratifizierten 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.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. mit Zensierung des Todes durch COVID-19 ii. multivariate Analyse (dargestellt in Anhang 4-K) <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf</p> <p><u>Zielpopulation:</u></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
<p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, COVID-19: Coronavirus disease 2019, FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt Gesamtüberleben (OS) mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben (OS)* in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 *Gesamtüberleben (OS)* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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)						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	0,0147
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	39/92 (42,4%)	41,86 [30,36; NA]	57/88 (64,8%)	28,55 [21,45; 32,39]	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0048	0,0042
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Interventionsarm 44 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (65,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,88 Monate im Interventionsarm und 28,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes (HR=0,62 [0,42; 0,91]; p=0,0157).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse COVID-19 des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* im Interventionsarm 39 Ereignisse (42,4%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (64,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 41,86 Monate im Interventionsarm und 28,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Interventionsarms (HR=0,56 [0,37; 0,84]; p=0,0048). Insgesamt beträgt der Vorteil im medianen Überleben durch die Therapie mit Niraparib über 13 Monate im Vergleich zum Kontrollarm mit Abirateron.

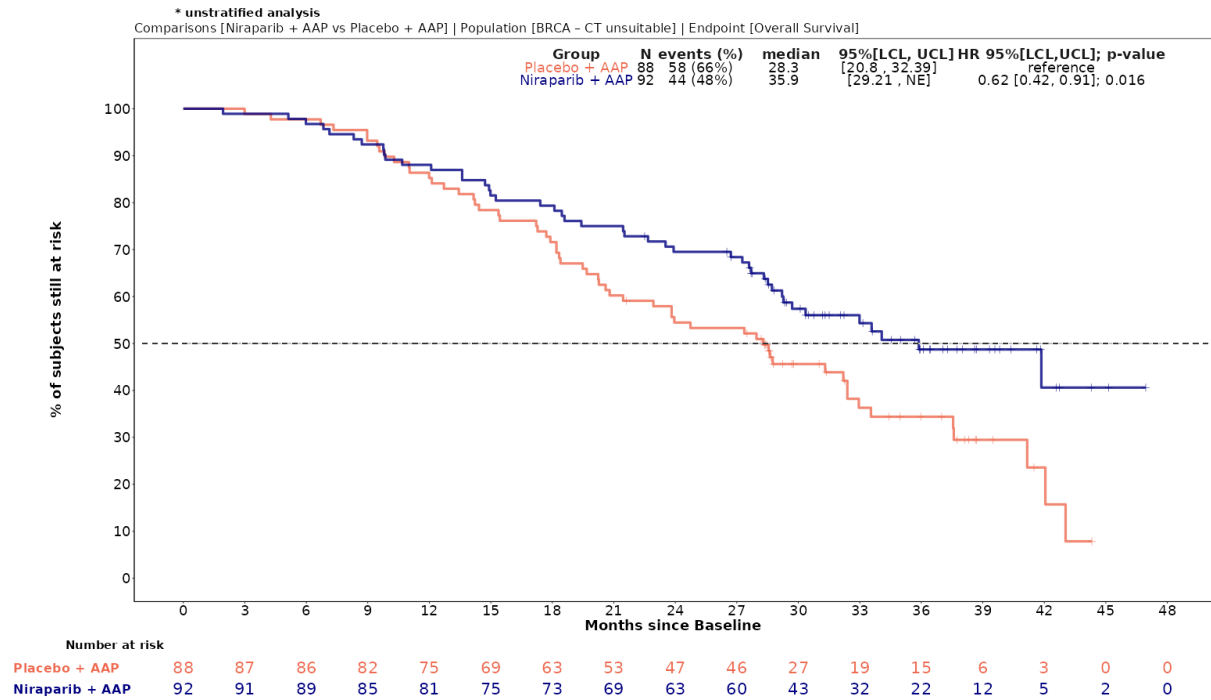


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* aus der Studie MAGNITUDE

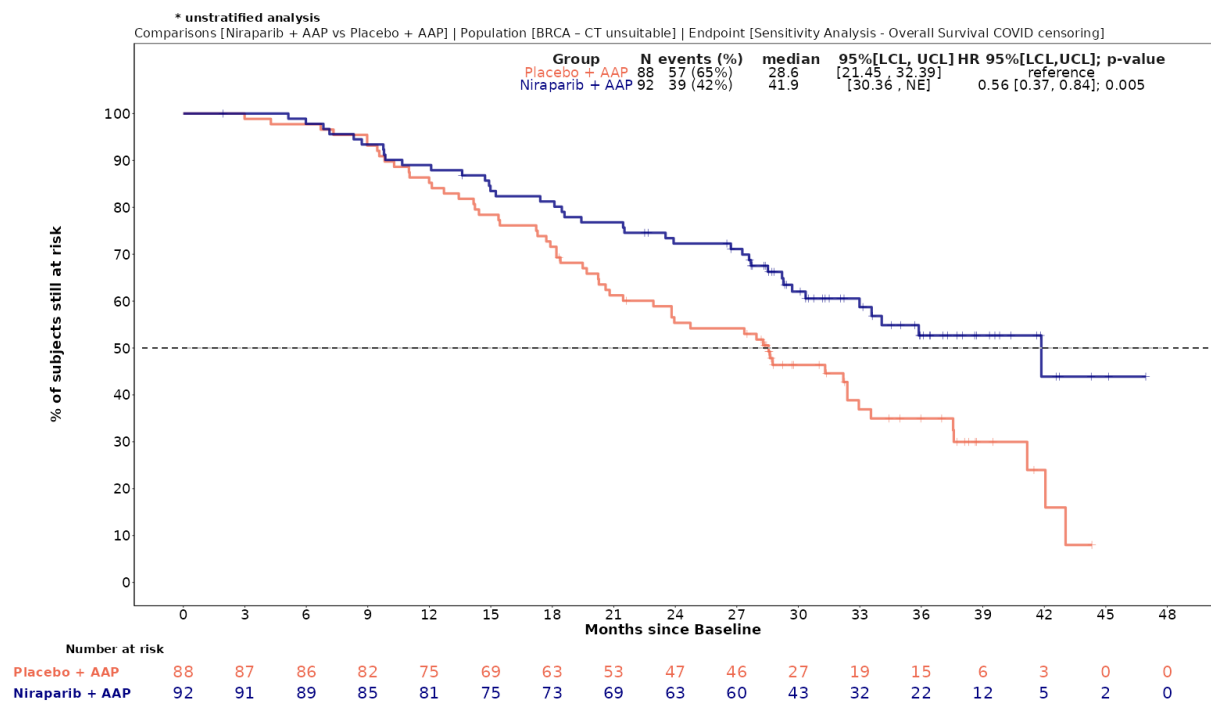


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse COVID-19

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

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 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) (ergänzend dargestellt)

Tabelle 4-25: Operationalisierung von *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>Der primäre präspezifizierte Endpunkt, <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)</i>, wird für die erste Interimsanalyse durch ein verblindetes, zentrales, unabhängiges Review Komitee (blinded independent central review [BICR]) 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. Für den finalen Datenschnitt erfolgt die Auswertung durch einen „Investigator“ (INV) (27).</p> <p>Das <i>rPFS</i> 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) durch das BICR bewertet.</p> <p>Radiographische Progression wird dabei wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortschreiten von Weichgewebläsionen, gemessen anhand CT oder MRT gemäß der Definition in RECIST v1.1 (108) - Fortschreiten von Knochenläsionen, die mittels -Knochenscan und auf der Grundlage der PCWG3-Kriterien beobachtet werden (64). 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 7 und anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. <p>Ein Fortschreiten der Knochenkrankung ist definiert als eines der folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei deren Scan zu Woche 8 mehr als 2 neue Knochenläsionen festgestellt werden, fallen in eine der 2 folgenden Kategorien: <ol style="list-style-type: none"> a. 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.

Studie	Operationalisierung														
	<p>b. 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die wichtigsten Zensierungsregeln sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <table border="1" data-bbox="424 887 1358 1615"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 887 890 929">Szenarien</th> <th data-bbox="890 887 1358 929">Zensierungsregeln</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 929 890 1032">Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung</td> <td data-bbox="890 929 1358 1032">Zensiert am Tag der Randomisierung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1032 890 1106">Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren gehen oder aus der Studie ausscheiden</td> <td data-bbox="890 1032 1358 1106">Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1106 890 1256">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 mCRPC intendiert sind</td> <td data-bbox="890 1106 1358 1256">Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1256 890 1359">Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod</td> <td data-bbox="890 1256 1358 1359">Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1359 890 1509">Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unauswertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod</td> <td data-bbox="890 1359 1358 1509">Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1509 890 1615">Keine Beurteilung nach Baseline vorhanden und Tod nach dem Auslassen von 2 oder mehr geplanten Krankheitsbeurteilungen</td> <td data-bbox="890 1509 1358 1615">Zensiert am Datum der Randomisierung</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunkt <i>Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (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-</p>	Szenarien	Zensierungsregeln	Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung	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 mCRPC intendiert sind	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung	Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung	Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unauswertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans	Keine Beurteilung nach Baseline vorhanden und Tod nach dem Auslassen von 2 oder mehr geplanten Krankheitsbeurteilungen	Zensiert am Datum der Randomisierung
Szenarien	Zensierungsregeln														
Keine Bewertung der Krankheit bei Studienbeginn <u>oder</u> keine Beurteilung der Krankheit nach der Erstuntersuchung	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 mCRPC intendiert sind	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung														
Patienten ohne Anzeichen einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung														
Patienten, die ≥ 2 konsekutive geplante Röntgenaufnahmen verpassen oder ≥ 2 aufeinanderfolgende unauswertbare Aufnahmen vor dem Fortschreiten der Krankheit oder Tod	Zensiert am Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den verpassten/unbewertbaren Scans														
Keine Beurteilung nach Baseline vorhanden und Tod nach dem Auslassen von 2 oder mehr geplanten Krankheitsbeurteilungen	Zensiert am Datum der Randomisierung														

Studie	Operationalisierung
	<p>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 unstratifizierten 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.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen:</i></p> <p>Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Nicht-stratifizierte Ereigniszeitanalyse für <i>rPFS</i> von Kohorte 1 mit Zensierung des Todes durch COVID-19 <p><i>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</i></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate im Follow-up) oder bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch. Zusatzinformation im Rahmen der Follow-up Phase: Sobald ein Prüfungsteilnehmer die Behandlungsphase aus einem anderen Grund als einer radiologischen Progression abgeschlossen hat, sollten alle 3 Monate (± 4 Wochen) CT/MRT und Knochenscans (^{99m}Tc) durchgeführt werden, bis eine bestätigte radiologische Progression oder der Beginn einer anschließenden systemischen Therapie festgestellt wird. Vorausgesetzt wird, dass der Patient seine Einwilligung nicht zurückzieht, nicht zur Nachbeobachtung verloren ist oder stirbt. Wenn bei einem Patienten während der Behandlungsphase eine radiologische Progression dokumentiert wurde, sind während der Follow-up Phase keine weiteren radiologischen Untersuchungen erforderlich.</p> <p><i>Zielpopulation:</i></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt. Kohorte 3 ist eine offene Kohorte, obwohl die unabhängigen zentralen Beurteiler der Bildgebung verblindet bleiben.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt <i>rPFS</i> erfolgt für den ersten Datenschnitt vom 8. Oktober 2020 (IA1) nach BICR, da der primäre Endpunkt mit der ersten Interimsanalyse final war. Zudem wird der Endpunkt <i>rPFS</i> für den aktuellen Datenschnitt (finaler Datenschnitt 15. Mai 2023) durch einen „Investigator“ (INV) dargestellt.</p> <p>In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), COVID-19: Coronavirus disease 2019, CT: Computertomografie, d. h.: das heißt, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Interimsanalyse, INV: Investigator, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), MRT: Magnetresonanztomografie, PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MAGNITUDE	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.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 4-25) oder des Todes. Die Bestimmung der radiographischen Krankheitsprogression erfolgt zur IA1 durch ein BICR. 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Der Endpunkt *rPFS* wurde für die IA1 durch ein BICR beurteilt.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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)						
Zielpopulation (IA1, nach BICR) ^e	31/ 92 (33,7%)	19,52 [14,98; NE]	51/ 88 (58,0%)	10,91 [8,35; 13,93]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	0,0005
Zielpopulation (FA, nach INV) ^f	50/92 (54,3%)	22,14 [18,43; 28,71]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001	<0,0001
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	47/92 (51,1%)	22,14 [19,22; 29,27]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,45 [0,31; 0,66] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>e: Analysezeitpunkt: Erste Interimsanalyse 8. Oktober 2020 (IA1).</p> <p>f: Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Interimsanalyse, inkl.: inklusive, INV: Investigator 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* im Interventionsarm 31 Ereignisse (33,7%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (58,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt

19,52 Monate im Interventionsarm und 10,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes (HR=0,46 [0,29; 0,72]; p=0,0007).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* im Interventionsarm 50 Ereignisse (54,3%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (78,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,14 Monate im Interventionsarm und 10,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes (HR=0,48 [0,33; 0,69]; p<0,0001).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse COVID-19 des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* im Interventionsarm 47 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (78,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,14 Monate im Interventionsarm und 10,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,31; 0,66]; p<0,0001).

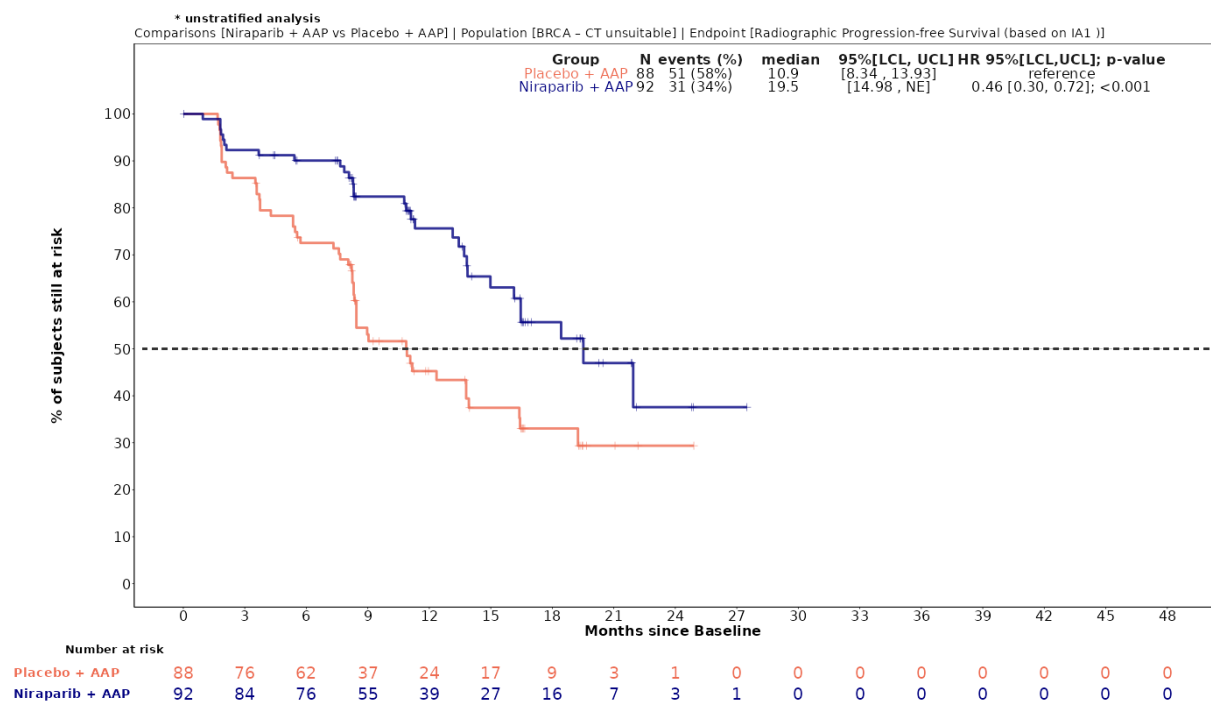


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* nach BICR aus der Studie MAGNITUDE (IA1)

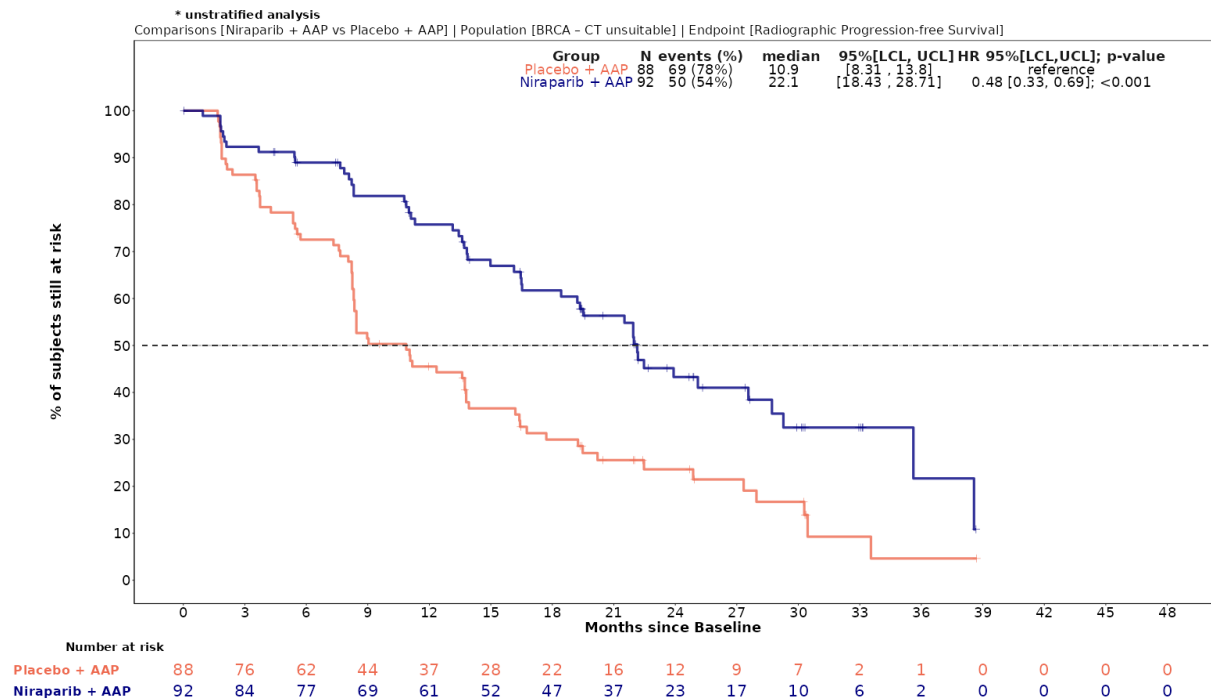


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* nach INV aus der Studie MAGNITUDE (FA)

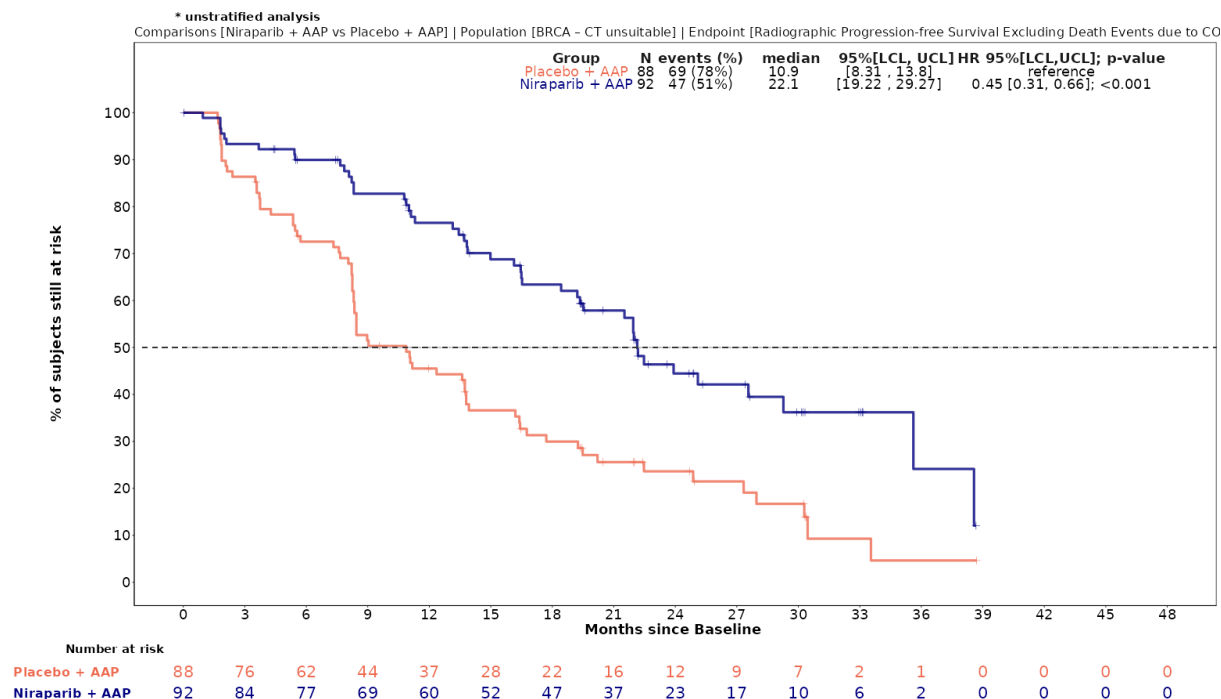


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse COVID-19

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

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)

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

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	Der Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</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: <ol style="list-style-type: none"> <i>Krebsbedingte morbide Ereignisse</i> (zum Beispiel: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch], Rückenmarkskompression, harntreibende Ereignisse) <i>Einsatz einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Ereignissen</i>

Studie	Operationalisierung
	<p>c) <i>Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädischen Eingriff</i></p> <p>d) <i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i></p> <p>e) <i>Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen).</i></p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese <i>Einzelkomponenten</i> des Endpunktes <i>TSP</i> zusätzlich separat ausgewertet und definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse</i> - <i>Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen Ereignissen</i> - <i>Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff</i> - <i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i> - <i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i> <p>Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert.</p> <p>Es wird eine Sensitivitätsanalyse mit der zusätzlichen Erfassung des explorativen Endpunktes <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> durchgeführt. 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. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse keine chronische Opioidgabe aufweisen, werden am Datum des letzten Besuchs vor oder am Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Auswertung des gesamten Endpunktes <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i> und der <i>Einzelkomponenten</i> wird jeweils das erste Event eines Patienten gewertet, sodass bei mehreren Events pro Patient alle weiteren Events zensiert werden.</p> <p>Für die Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</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 unstratifizierten 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.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse (Log-Rank-Test verwendet) folgende Analysen dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Erfassung des explorativen Endpunktes <i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i> <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate im Follow-up) oder bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch.</p> <p><u>Zielpopulation:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
<p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), z. B.: zum Beispiel</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 *Zeit bis zur symptomatischen Progression* 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 *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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)						
Zielpopulation	33/92 (35,9%)	NA [36,24; NA]	49/88 (55,7%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027	0,0023
Sensitivitätsanalyse – chronische Opioidgabe ^e	35/92 (38,0%)	NA [29,86; NA]	54/88 (61,4%)	18,43 [15,24; 27,47]	0,48 [0,31; 0,73] p=0,0007	0,0005
Subskalen						
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse						
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402	0,5395
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen						
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0884	0,0832
Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff						
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975	0,2382

Studie – MAGNITUDE	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 neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen						
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	0,0004
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6534	0,6523
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>e: Auswertung des explorativen Endpunktes Zeit bis zur chronischen Opioidgabe innerhalb des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast Cancer Gene 1/2, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FA: Finale Analyse, 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, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023(13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* im Interventionsarm 33 Ereignisse (35,9%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (55,7%). Zu Baseline wurden keine Patienten zensiert. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 21,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes (HR=0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0027).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse – Chronische Opioidgabe des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* im Interventionsarm 35 Ereignisse (38,0%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (61,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 18,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0007).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Subskala *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* im Interventionsarm 16 Ereignisse (17,4%) und im

Kontrollarm 17 Ereignisse (19,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,41; 1,60]; p=0,5402).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Subskala *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (20,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,25; 1,10]; p=0,0884).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Subskala *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Subskala *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* im Interventionsarm 26 Ereignisse (29,5%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (9,8%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (29,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,13; 0,59]; p=0,0009).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Subskala *Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe* im Interventionsarm 5 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (6,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,23; 2,50]; p=0,6534).

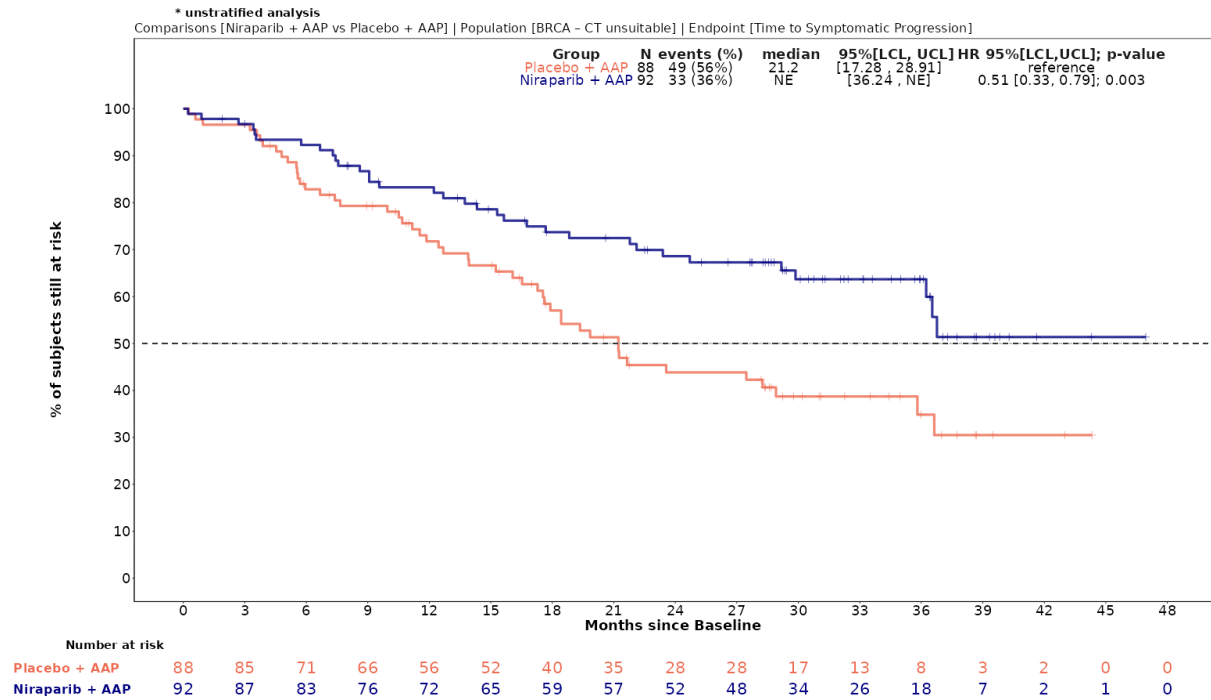


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie MAGNITUDE

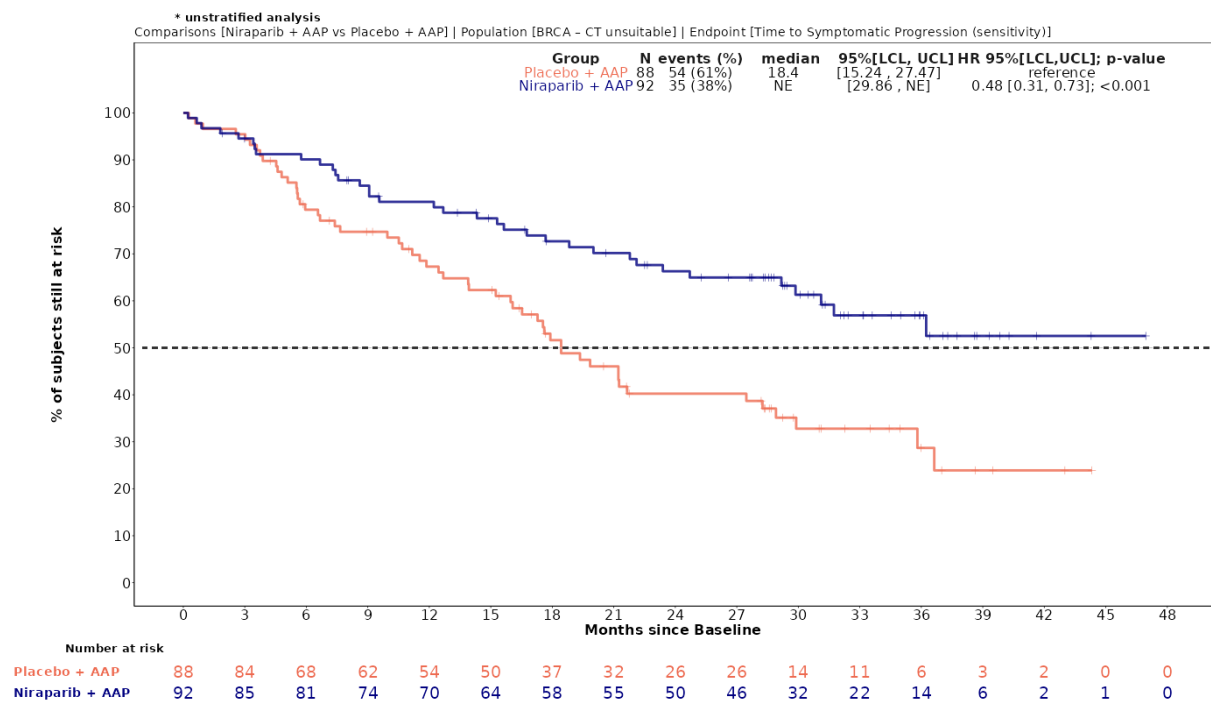


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie MAGNITUDE, Sensitivitätsanalyse – Chronische Opioidgabe

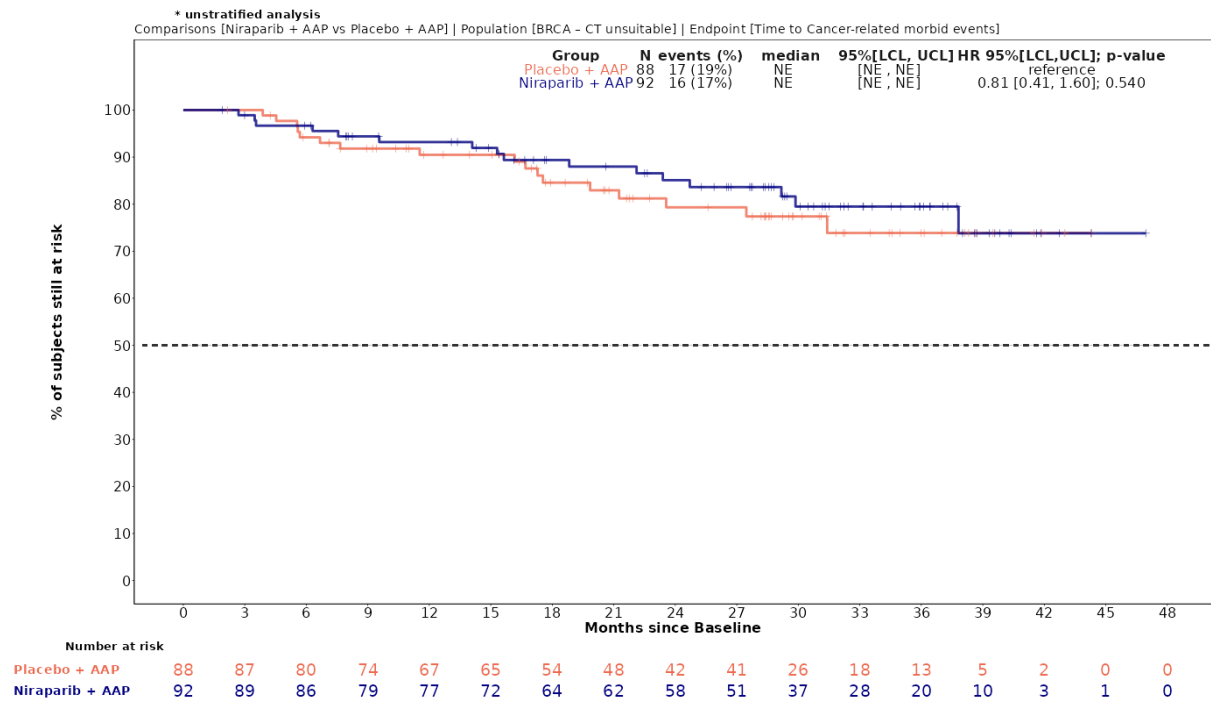


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebbedingter morbider Ereignisse* aus der Studie MAGNITUDE

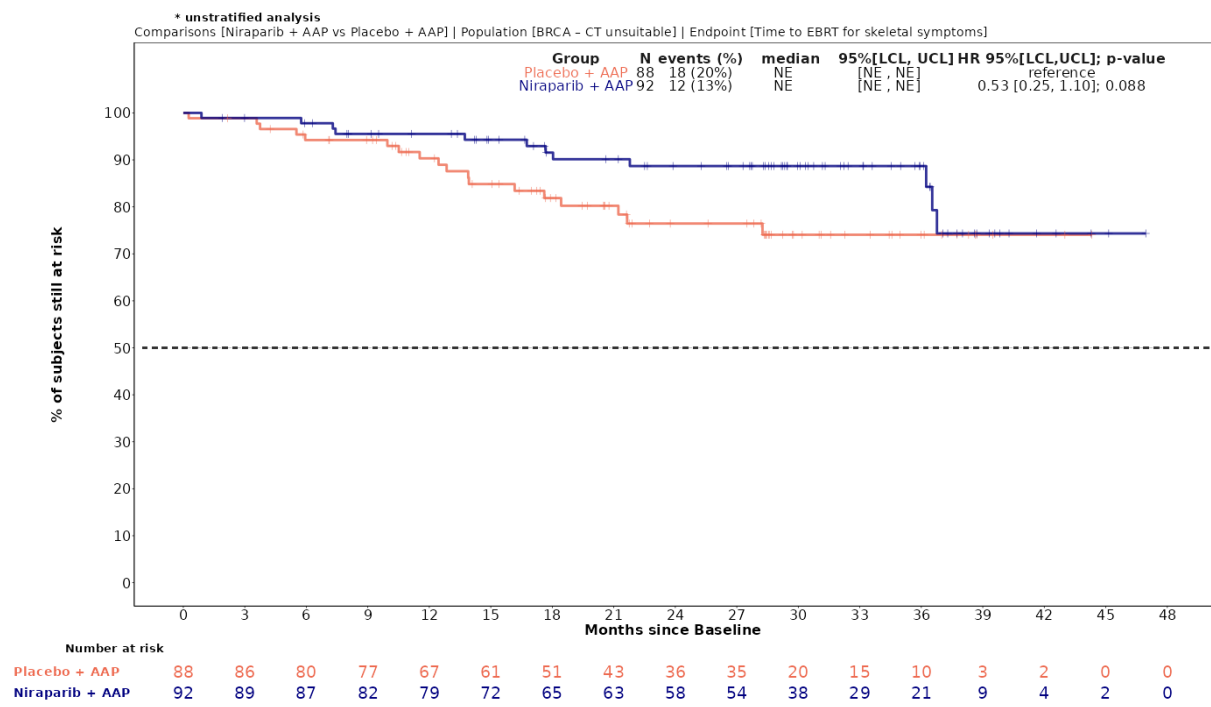


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen* aus der Studie MAGNITUDE

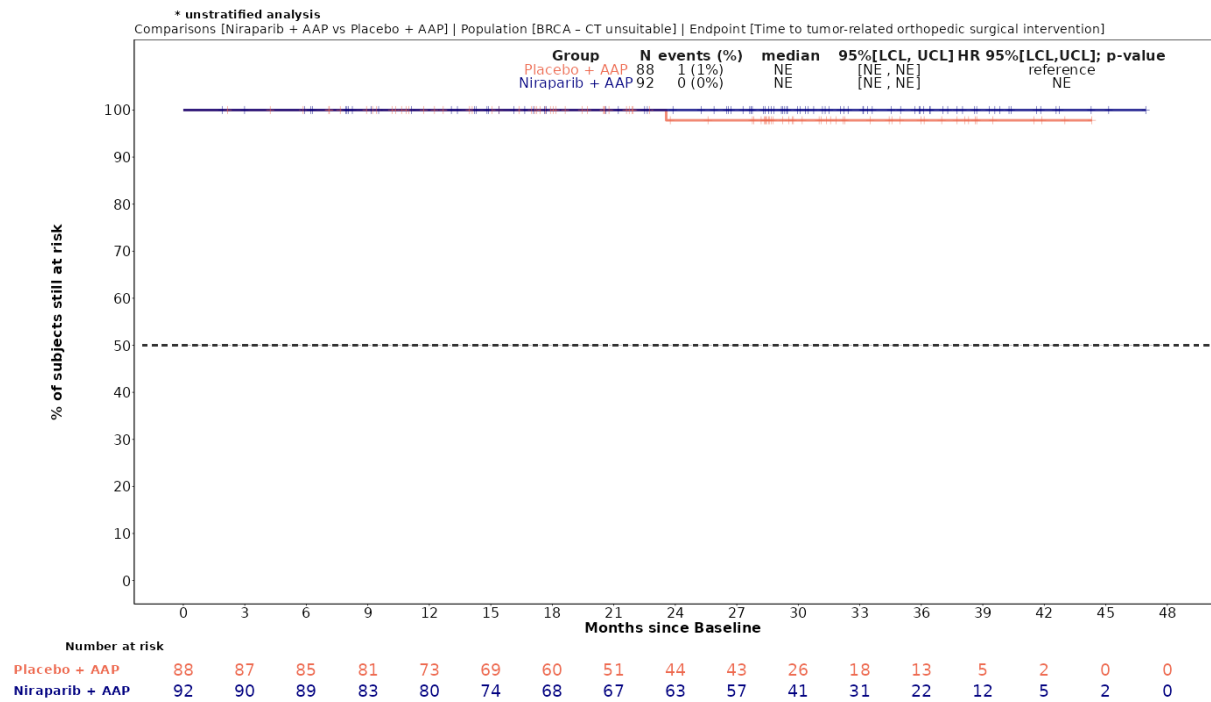


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff* aus der Studie MAGNITUDE

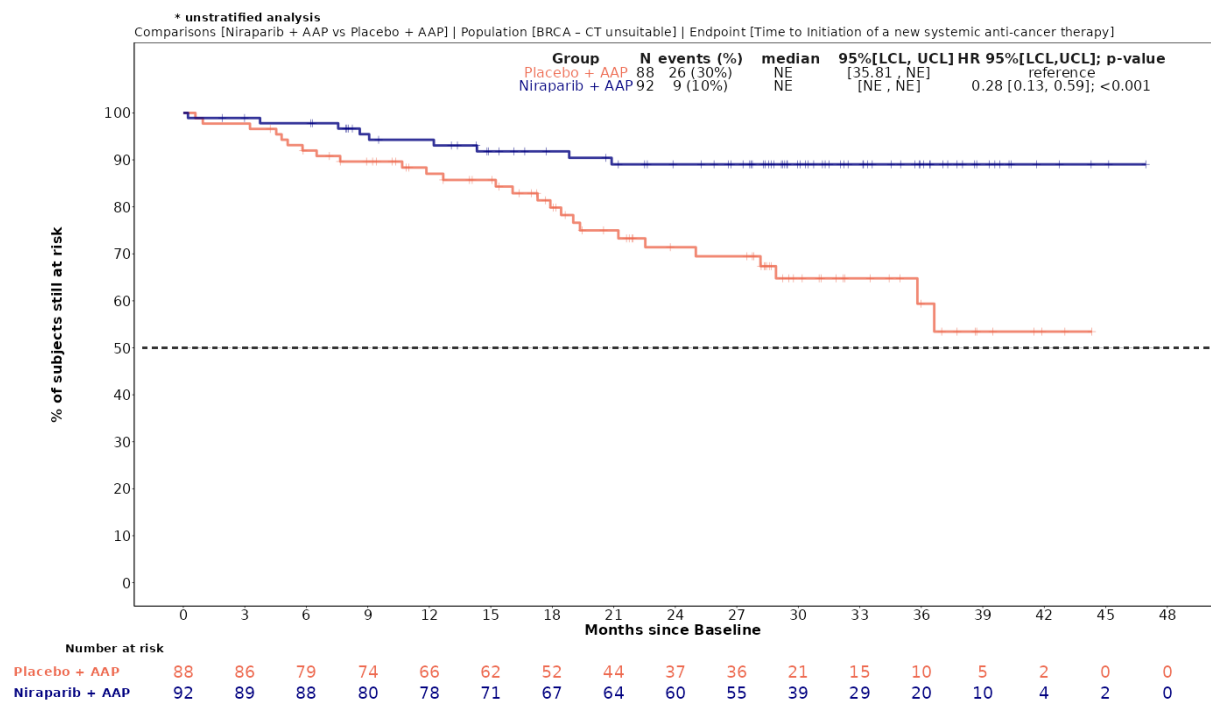


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* aus der Studie MAGNITUDE

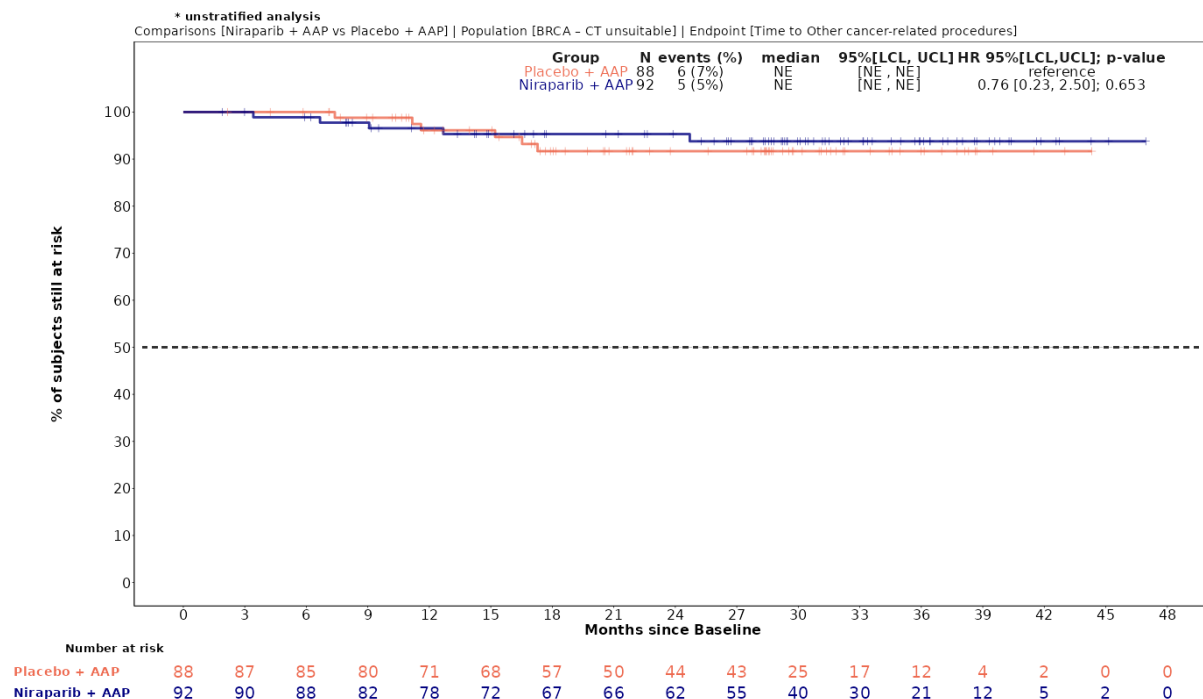


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Einsatz anderer krebbedingter Eingriffe* aus der Studie MAGNITUDE

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

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 (ergänzend dargestellt)

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

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	Die <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i> ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt der Studie MAGNITUDE. Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wird definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom.

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</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 unstratifizierten 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</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate im Follow-up) oder bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch.</p> <p><u>Zielpopulation:</u></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; FA: Finale Analyse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Therapie* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Studie – MAGNITUDE	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						
Zielpopulation	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110	0,0099
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* im Interventionsarm 31 Ereignisse (33,7%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (48,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 25,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarm (HR=0,55 [0,34; 0,87]; p=0,0110).

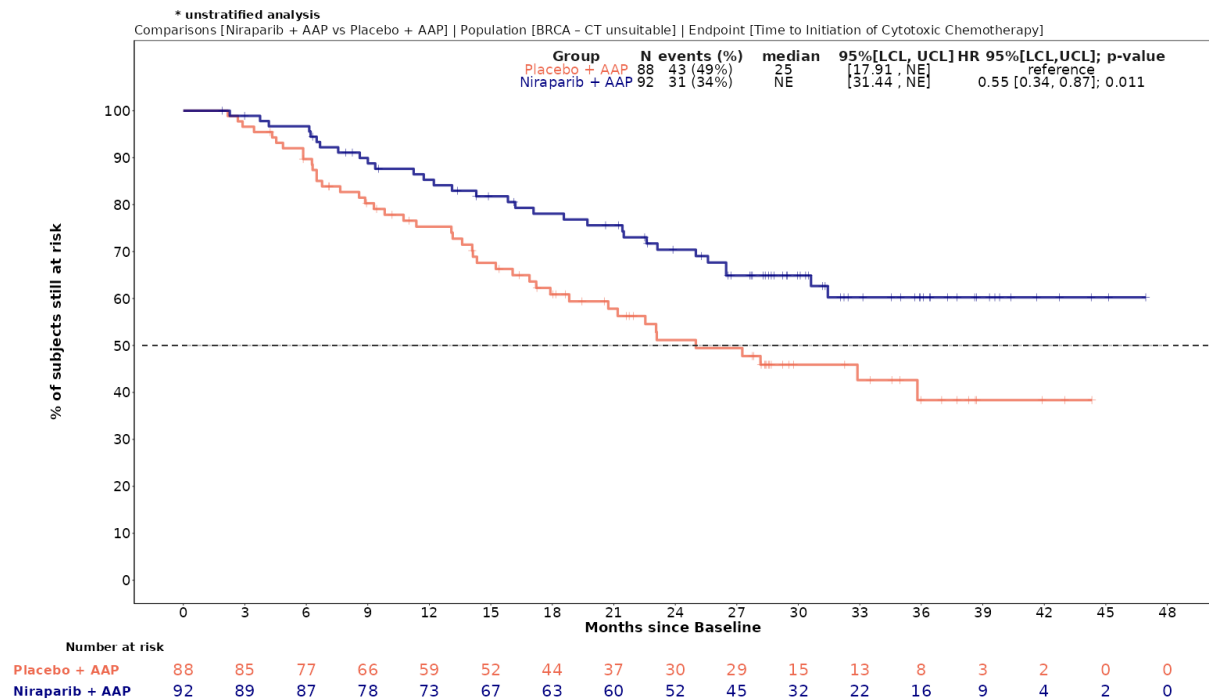


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie MAGNITUDE

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

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

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>Die <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> ist ein präspezifizierter explorativer Endpunkt in der Studie MAGNITUDE.</p> <p>Die <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> gemäß den Kriterien der PCWG3 wird in der Studie MAGNITUDE 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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Patienten ohne Anstieg im PSA zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Datenerhebung zensiert.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>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 unstratifizierten 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.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate im Follow-up) oder bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch.</p> <p><u>Zielpopulation:</u></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>In dem vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.</p>
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PCWG3: Prostate Cancer Working Group 3, PSA: Prostataspezifisches Antigen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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.

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

Studie – MAGNITUDE	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						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	24,80 [16,53; NA]	58/88 (65,9%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001	<0,0001
<p>a: Zielpopulation: 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.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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, PSA: Prostataspezifisches Antigen, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* im Interventionsarm 44 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (65,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 24,80 Monate im Interventionsarm und 9,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarm (HR=0,44 [0,29; 0,66]; p<0,0001).

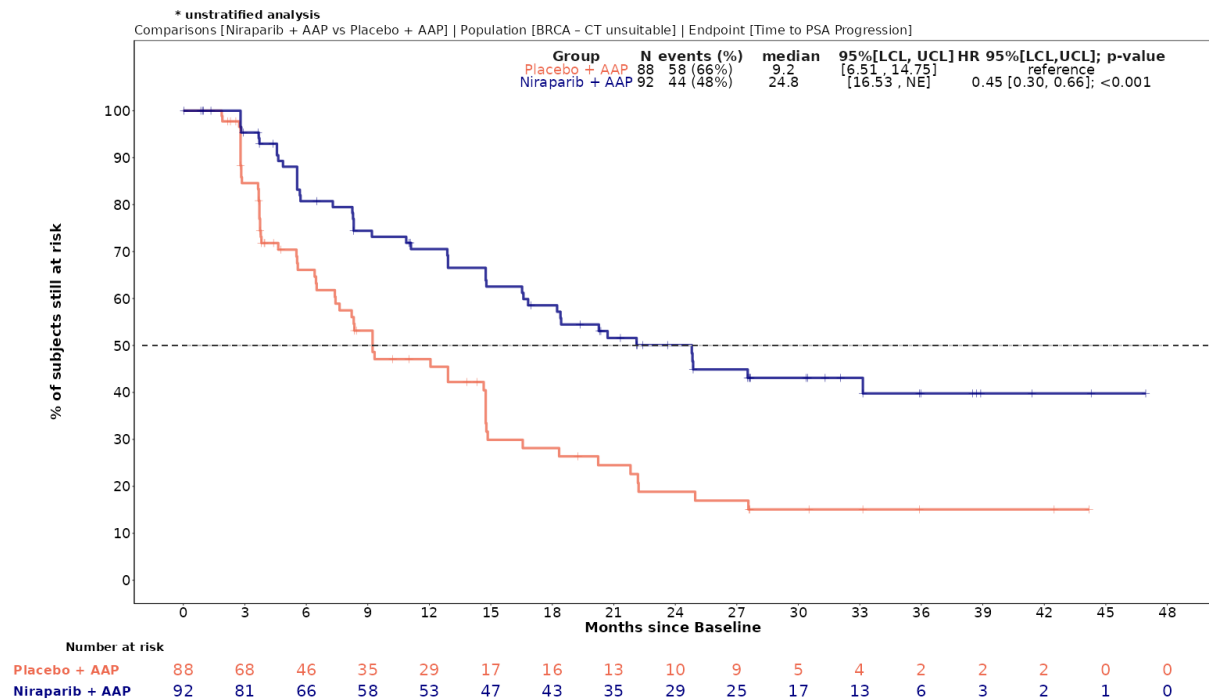


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* aus der Studie MAGNITUDE

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

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 SchmerzprogressionTabelle 4-37: Operationalisierung von *Zeit bis zur Schmerzprogression*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>Die <i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i> ist ein präspezifizierter eigenständiger Endpunkt in der Studie MAGNITUDE 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.</p> <p>Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die mindestens 3 Wochen auseinanderliegen.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Endpunkt <i>Zeit bis zur Schmerz Progression</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 unstratifizierten 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</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis 5 Jahre nach Behandlungsende (alle 3 Monate im Follow-up) oder bis zum Tod, Verlust der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligung oder Studienabbruch.</p> <p><u>Zielpopulation:</u></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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.

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

Studie – MAGNITUDE	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						
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558	0,1540
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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 vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Schmerzprogression* im Interventionsarm 34 Ereignisse (37,0%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (46,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 18,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,45; 1,14]; p=0,1558).

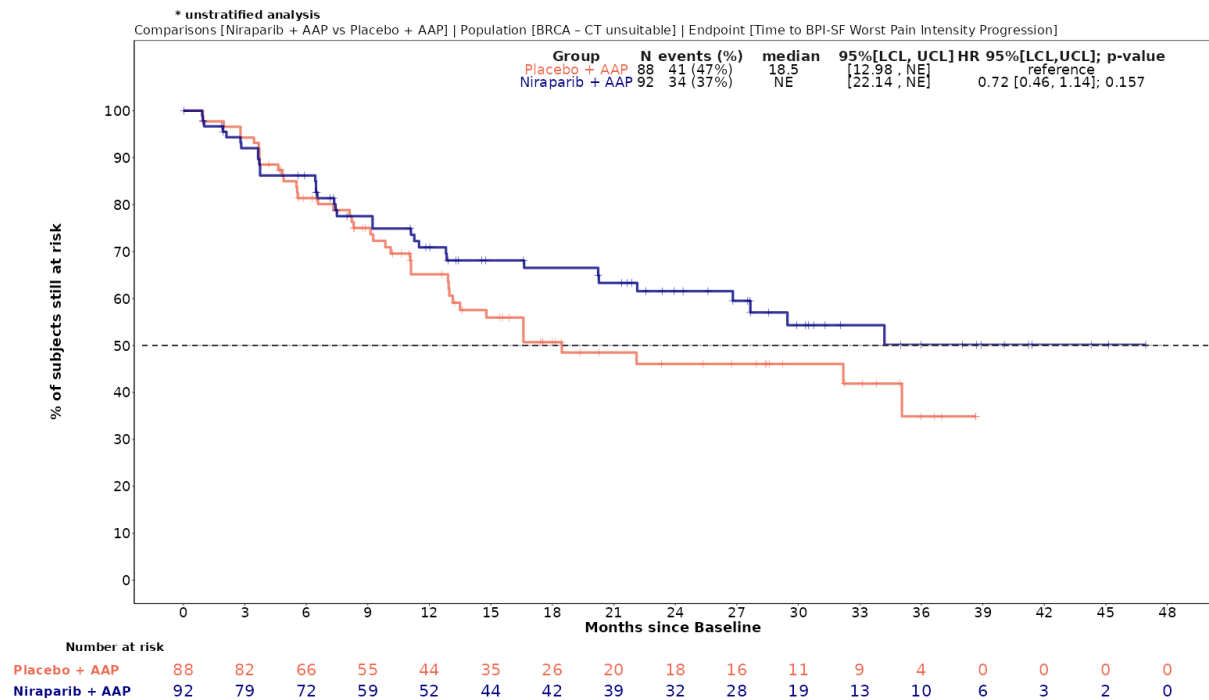


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* aus der Studie MAGNITUDE

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

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 Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Tabelle 4-40: Operationalisierung von *Schmerz gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p><i>Schmerz gemäß BPI-SF</i> ist ein präspezifizierter patientenberichtender Endpunkt in der Studie MAGNITUDE und es werden Daten zum stärksten Schmerz, zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <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 <ul style="list-style-type: none"> o den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 3), o den geringsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 4) sowie o den durchschnittlichen Schmerz (Item 5) und o den jetzigen Schmerz (Item 6). <p>Es wird der Mittelwert der Items dargestellt.</p> - <i>Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g)</i>: Die Fragen beziehen sich auf <ul style="list-style-type: none"> o die allgemeine Aktivität (Item 9a), o die Stimmung (Item 9b), o das Gehvermögen (Item 9c), o die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), o die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), o den Schlaf (Item 9f) und o die Lebensfreude (Item 9g). <p>Es wird der Mittelwert der Items dargestellt.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> - <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> <p>Es wird die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt, da die Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt <i>BPI-SF</i>, für den die Responderanalyse durchgeführt wurde, nicht verkürzt ist.</p> <p>Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15% der Skalenspannweite analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <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 <p>Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem 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 unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In der Analyse für die <i>erste Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> bzw. der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. 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.</p> <p>Es wird die Veränderung in Form einer erstmaligen und dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer erstmaligen bzw. dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite berichtet. Für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist der erste Zeitpunkt der Erhebung mit einer Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% Voraussetzung. Für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist eine Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Ereignissen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt, Voraussetzung. Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde, werden als non-Responder gewertet. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Auswertung der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> wird herangezogen, da der Anteil von Ereignissen in der Studie MAGNITUDE mit einer nur einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt über 10% liegt.</p> <p><u>Zensierung für die dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liegt keine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - liegt eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verbesserung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verschlechterung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - liegt eine Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verschlechterung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verbesserung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - verstirbt der Patient, ohne zur letzten PRO Erhebung eine dauerhafte Verschlechterung bzw. Verbesserung aufzuweisen, so wird zum Zeitpunkt des Todes zensiert. - liegen nach Baseline keine Folgerhebungen vor, so wird zur Baseline zensiert. - liegt nur eine einmalige Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% zum letzten Erhebungszeitpunkt vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Die Erhebung des erfolgte <i>BPI-SF</i> (vollständiger Fragebogen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - in der Behandlungsphase: ab Zyklus 1 bis Zyklus 24 jeweils zu Tag 1 (± 3 Tage) in allen ungeraden Zyklen und ab Zyklus 25 alle 3 Zyklen bis zum Abbruch der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> • zum Behandlungsende (± 5 Tage) (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation), • in der Follow-up Phase alle 3 Monate (± 6 Wochen) bis zwei Jahre nach Behandlungsende. <p><i>Item 3 des BPI-SF (Stärkster Schmerz)</i> stellt einen Bestandteil des gesamten BPI-SF Fragebogens dar. Daher sollte Item 3 nur an den Visiten erhoben werden, in denen der volle BPI-SF nicht erhoben worden ist. Die Erhebung erfolgte</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - in der Screening-Phase: (bis zu 28 Tage vor Randomisierung), - in der Behandlungsphase: ab Zyklus 2 bis Zyklus 24 an Tag 1 in allen geraden Zyklen und ab Zyklus 25 jeden Zyklus bis zum Abbruch der Studienmedikation, - in der Follow-up Phase: in den Monaten 1- 6 jeden Monat (± 15 Tage), anschließend alle alle 3 Monate (± 6 Wochen) bis zwei Jahre nach Behandlungsende im Rahmen der BPI-SF Erhebung des vollständigen Fragebogens. <p><u>Zielpopulation:</u> Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen. Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, bzw.: beziehungsweise, FA: Finale Analyse, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

MAGNITUDE								
	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			
	92		88		92		88	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	92	92 (100,0%)	88	88 (100,0%)	92	92 (100,0%)	88	88 (100,0%)
Zyklus 2	91	72 (79,1%)	88	78 (88,6%)	91	72 (79,1%)	88	78 (88,6%)
Zyklus 3	89	79 (88,8%)	88	87 (98,9%)	90	79 (87,8%)	88	87 (98,9%)
Zyklus 4	85	66 (77,6%)	83	77 (92,8%)	87	66 (75,9%)	83	77 (92,8%)
Zyklus 5	84	78 (92,9%)	79	74 (93,7%)	86	78 (90,7%)	79	74 (93,7%)

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
Zyklus 6	83	61 (73,5%)	72	58 (80,6%)	86	61 (70,9%)	72	58 (80,6%)
Zyklus 7	83	79 (95,2%)	70	68 (97,1%)	86	79 (91,9%)	70	68 (97,1%)
Zyklus 8	80	61 (76,3%)	65	57 (87,7%)	83	61 (73,5%)	65	57 (87,7%)
Zyklus 9	77	71 (92,2%)	65	63 (96,9%)	80	71 (88,8%)	65	63 (96,9%)
Zyklus 10	74	59 (79,7%)	63	56 (88,9%)	77	59 (76,6%)	63	56 (88,9%)
Zyklus 11	72	66 (91,7%)	59	56 (94,9%)	75	66 (88,0%)	59	56 (94,9%)
Zyklus 12	71	57 (80,3%)	58	52 (89,7%)	74	57 (77,0%)	59	52 (88,1%)
Zyklus 13	68	64 (94,1%)	52	49 (94,2%)	71	64 (90,1%)	54	49 (90,7%)
Zyklus 14	67	42 (62,7%)	49	34 (69,4%)	70	42 (60,0%)	52	34 (65,4%)
Zyklus 15	65	58 (89,2%)	48	45 (93,8%)	68	58 (85,3%)	51	45 (88,2%)
Zyklus 16	64	43 (67,2%)	47	30 (63,8%)	67	43 (64,2%)	50	30 (60,0%)
Zyklus 17	64	59 (92,2%)	42	37 (88,1%)	67	59 (88,1%)	46	37 (80,4%)
Zyklus 18	59	42 (71,2%)	38	31 (81,6%)	63	42 (66,7%)	43	31 (72,1%)
Zyklus 19	58	55 (94,8%)	37	28 (75,7%)	62	55 (88,7%)	43	28 (65,1%)
Zyklus 20	56	48 (85,7%)	33	21 (63,6%)	61	48 (78,7%)	41	21 (51,2%)
Zyklus 21	56	50 (89,3%)	28	27 (96,4%)	61	50 (82,0%)	36	27 (75,0%)
Zyklus 22	55	48 (87,3%)	26	22 (84,6%)	61	48 (78,7%)	36	22 (61,1%)

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
Zyklus 23	53	45 (84,9%)	23	23 (100,0%)	59	45 (76,3%)	34	23 (67,6%)
Zyklus 24	53	41 (77,4%)	22	19 (86,4%)	59	41 (69,5%)	34	19 (55,9%)
Zyklus 25	48	41 (85,4%)	21	20 (95,2%)	56	41 (73,2%)	34	20 (58,8%)
Zyklus 26	45	28 (62,2%)	20	14 (70,0%)	55	28 (50,9%)	34	14 (41,2%)
Zyklus 27	42	24 (57,1%)	19	13 (68,4%)	54	24 (44,4%)	34	13 (38,2%)
Zyklus 28	42	33 (78,6%)	19	16 (84,2%)	54	33 (61,1%)	34	16 (47,1%)
Zyklus 29	39	22 (56,4%)	19	15 (78,9%)	52	22 (42,3%)	34	15 (44,1%)
Zyklus 30	39	23 (59,0%)	19	15 (78,9%)	52	23 (44,2%)	34	15 (44,1%)
Zyklus 31	36	31 (86,1%)	18	16 (88,9%)	51	31 (60,8%)	33	16 (48,5%)
Zyklus 32	34	15 (44,1%)	16	11 (68,8%)	51	15 (29,4%)	32	11 (34,4%)
Zyklus 33	27	18 (66,7%)	14	9 (64,3%)	48	18 (37,5%)	32	9 (28,1%)
Zyklus 34	26	20 (76,9%)	13	12 (92,3%)	48	20 (41,7%)	32	12 (37,5%)
Zyklus 35	23	11 (47,8%)	13	9 (69,2%)	48	11 (22,9%)	32	9 (28,1%)
Zyklus 36	20	12 (60,0%)	13	8 (61,5%)	48	12 (25,0%)	32	8 (25,0%)
Zyklus 37	19	15 (78,9%)	11	11 (100,0%)	48	15 (31,3%)	32	11 (34,4%)
Zyklus 38	17	10 (58,8%)	10	6 (60,0%)	48	10 (20,8%)	31	6 (19,4%)
Zyklus 39	15	11 (73,3%)	10	4 (40,0%)	48	11 (22,9%)	31	4 (12,9%)

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

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
Zyklus 40	14	11 (78,6%)	8	7 (87,5%)	48	11 (22,9%)	31	7 (22,6%)
Zyklus 41	13	7 (53,8%)	6	3 (50,0%)	48	7 (14,6%)	31	3 (9,7%)
Zyklus 42	9	7 (77,8%)	6	3 (50,0%)	48	7 (14,6%)	31	3 (9,7%)
Zyklus 43	7	6 (85,7%)	3	2 (66,7%)	48	6 (12,5%)	31	2 (6,5%)
Zyklus 44	6	5 (83,3%)	2	-	48	5 (10,4%)	31	-
Zyklus 45	5	4 (80,0%)	2	-	48	4 (8,3%)	31	-
Zyklus 46	4	4 (100,0%)	2	1 (50,0%)	48	4 (8,3%)	31	1 (3,2%)
Zyklus 47	3	3 (100,0%)	2	-	48	3 (6,3%)	31	-
Zyklus 48	3	3 (100,0%)	1	-	48	3 (6,3%)	30	-
Zyklus 49	3	3 (100,0%)	1	1 (100,0%)	48	3 (6,3%)	30	1 (3,3%)
Zyklus 50	2	2 (100,0%)	1	-	48	2 (4,2%)	30	-
Zyklus 51	1	1 (100,0%)	1	-	48	1 (2,1%)	30	-
Zyklus 52	1	1 (100,0%)	-	-	48	1 (2,1%)	30	-
Ende der Behandlung	64	39 (60,9%)	77	62 (80,5%)	91	39 (42,9%)	87	62 (71,3%)
1 Monat Follow-up	52	15 (28,8%)	62	23 (37,1%)	81	15 (18,5%)	75	23 (30,7%)
2 Monate Follow-up	49	12 (24,5%)	58	22 (37,9%)	77	12 (15,6%)	72	22 (30,6%)
3 Monate Follow-up	43	16 (37,2%)	54	32 (59,3%)	73	16 (21,9%)	69	32 (46,4%)

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
4 Monate Follow-up	40	13 (32,5%)	51	23 (45,1%)	70	13 (18,6%)	66	23 (34,8%)
5 Monate Follow-up	36	7 (19,4%)	50	25 (50,0%)	68	7 (10,3%)	66	25 (37,9%)
6 Monate Follow-up	31	9 (29,0%)	47	27 (57,4%)	66	9 (13,6%)	63	27 (42,9%)
9 Monate Follow-up	19	8 (42,1%)	38	20 (52,6%)	58	8 (13,8%)	56	20 (35,7%)
12 Monate Follow-up	16	4 (25,0%)	26	17 (65,4%)	57	4 (7,0%)	49	17 (34,7%)
15 Monate Follow-up	9	3 (33,3%)	19	12 (63,2%)	52	3 (5,8%)	44	12 (27,3%)
18 Monate Follow-up	8	3 (37,5%)	12	5 (41,7%)	51	3 (5,9%)	39	5 (12,8%)
21 Monate Follow-up	6	3 (50,0%)	8	3 (37,5%)	50	3 (6,0%)	36	3 (8,3%)
24 Monate Follow-Up	4	1 (25,0%)	4	1 (25,0%)	50	1 (2,0%)	33	1 (3,0%)

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. 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: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ITT: Intention To Treat; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

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 Zielpopulation unter Behandlung für den Endpunkt Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (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 60,0%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm als auch Kontrollarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 14 oberhalb von 70%.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Baseline- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 98,9% (n=91) (Niraparib/AAP) vs. 100,0% (n=88) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)* (Niraparib/AAP: 25,17 Monate vs. AAP: 18,53 Monate).

4.3.1.3.1.2.6.1 BPI-SF (Stärkster Schmerz)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	92	0,84	1,11	88	0,98	1,60
Zyklus 2	72	1,15	1,62	78	0,80	1,44
Zyklus 3	79	0,85	1,29	85	0,99	1,53
Zyklus 4	66	0,82	1,35	77	1,04	1,62
Zyklus 5	76	1,03	1,82	74	1,14	1,71
Zyklus 6	61	0,90	1,57	58	1,28	1,84
Zyklus 7	79	1,09	1,67	68	1,77	2,27
Zyklus 8	61	0,93	1,37	57	1,16	1,61
Zyklus 9	70	1,01	1,56	63	1,11	1,56
Zyklus 10	59	1,15	1,69	56	0,93	1,25
Zyklus 11	66	1,32	1,96	56	1,16	1,41
Zyklus 12	57	1,25	2,14	52	0,87	1,12
Zyklus 13	61	1,30	1,92	48	1,31	1,68
Zyklus 14	42	1,02	1,89	34	1,12	1,51
Zyklus 15	51	1,37	2,13	36	1,67	2,28
Zyklus 16	43	1,44	2,16	30	1,00	1,84
Zyklus 17	50	1,24	1,97	31	1,84	2,27
Zyklus 18	42	0,98	1,94	31	1,48	2,39
Zyklus 19	41	1,32	2,01	21	1,71	2,15
Zyklus 20	48	0,83	1,43	21	0,95	1,53
Zyklus 21	38	1,45	2,29	20	1,40	1,47
Zyklus 22	48	0,75	1,26	22	0,91	1,11
Zyklus 23	32	1,03	1,88	17	1,47	1,97
Zyklus 24	41	1,17	1,99	19	1,21	1,44
Zyklus 25	27	1,93	2,80	13	2,62	2,66
Zyklus 26	28	1,39	2,08	14	1,00	1,24
Zyklus 27	24	1,08	1,86	13	1,31	1,32

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 28	32	1,63	2,06	15	1,47	1,85
Zyklus 29	22	1,14	1,86	15	0,87	1,13
Zyklus 30	23	1,74	2,14	15	0,80	1,08
Zyklus 31	31	1,71	2,18	16	1,63	1,71
Zyklus 32	15	0,87	1,51	11	1,09	2,17
Zyklus 33	18	1,67	2,00	9	1,00	1,12
Zyklus 34	18	1,56	2,26	11	2,18	3,52
Zyklus 35	11	1,00	1,18	9	1,89	2,80
Zyklus 36	12	1,58	1,73	8	0,88	1,46
Zyklus 37	15	2,53	1,85	10	2,60	2,72
Zyklus 38	10	1,30	2,26	6	0,67	1,21
Zyklus 39	11	1,27	1,90	4	1,00	2,00
Zyklus 40	10	1,40	1,90	7	1,43	1,90
Zyklus 41	7	0,57	0,98	3	3,00	2,65
Zyklus 42	7	0,43	0,79	3	1,33	2,31
Zyklus 43	6	0,83	0,98	2	0,50	0,71
Zyklus 44	5	0,40	0,89	-	-	-
Zyklus 45	4	0,50	1,00	-	-	-
Zyklus 46	4	1,25	1,50	1	5,00	-
Zyklus 47	3	0,67	1,16	-	-	-
Zyklus 48	3	0,67	1,16	-	-	-
Zyklus 49	3	1,67	2,08	1	5,00	-
Zyklus 50	2	1,00	1,41	-	-	-
Zyklus 51	1	0,00	-	-	-	-
Zyklus 52	1	2,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	39	2,77	2,65	62	2,97	2,69
1 Monat Follow-up	15	2,80	3,03	23	3,26	2,67
2 Monate Follow-up	12	1,67	2,23	22	2,55	2,46
3 Monate Follow-up	15	2,40	2,75	27	2,74	2,74
4 Monate Follow-up	13	3,31	3,20	23	2,91	2,88
5 Monate Follow-up	7	1,29	1,60	25	3,04	2,94
6 Monate Follow-up	9	2,89	2,71	20	2,90	2,57

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
9 Monate Follow-up	8	2,88	3,09	20	2,65	3,03
12 Monate Follow-up	4	0,50	0,58	17	2,94	2,97
15 Monate Follow-up	3	1,67	2,08	12	2,08	2,31
18 Monate Follow-up	3	2,67	4,62	5	2,00	2,00
21 Monate Follow-up	3	1,67	2,08	3	3,67	3,06
24 Monate Follow-up	1	1,00	-	1	4,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz* im Interventionsarm bei 0,84 und im Kontrollarm bei 0,98. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 2,77 und im Kontrollarm bei 2,97.

In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz* grafisch dargestellt.

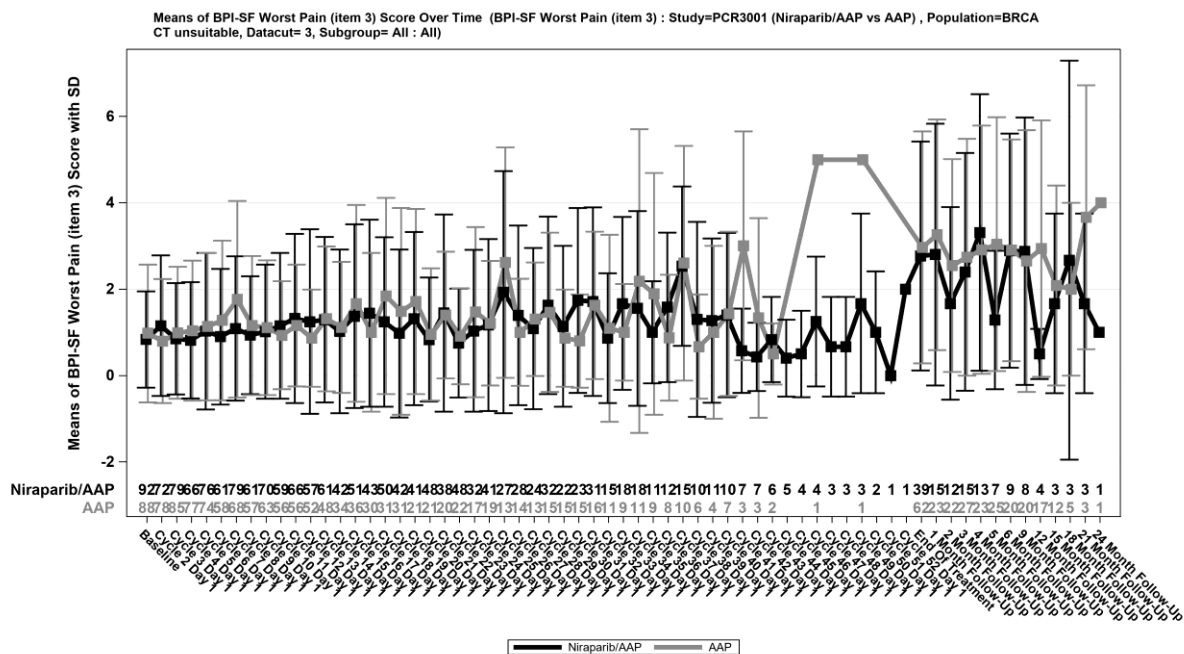


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7902	1,09 [0,57; 2,10] p=0,7898	1,50% [-9,40%; 12,40%] p=0,7895	1,11 [0,54; 2,27] p=0,7818
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,07; 1,95] p=0,2249	0,38 [0,08; 1,92] p=0,2432	-3,50% [-9,20%; 2,20%] p=0,2262	0,33 [0,06; 1,72] p=0,1895
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 16 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (15,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,54; 2,27]; p=0,7818).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,06; 1,72]; p=0,1895).

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Stärkster Schmerz – Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	61/92 (66,3%)	11,27 [8,31; 20,11]	65/88 (73,9%)	8,44 [6,37; 12,95]	0,70 [0,37; 1,32] p=0,2699	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2691	-7,60% [-20,90%; 5,80%] p=0,2662	0,75 [0,52; 1,07] p=0,1099
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,42 [0,20; 0,85] p=0,0150	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0182	-15,50% [-27,80%; -3,20%] p=0,0136	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023(13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 61 Ereignisse (66,3%) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (73,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Interventionsarm 11,27 Monate und 8,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,52; 1,07]; p=0,1099).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 15 Ereignisse (16,3%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (31,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 34,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0089).

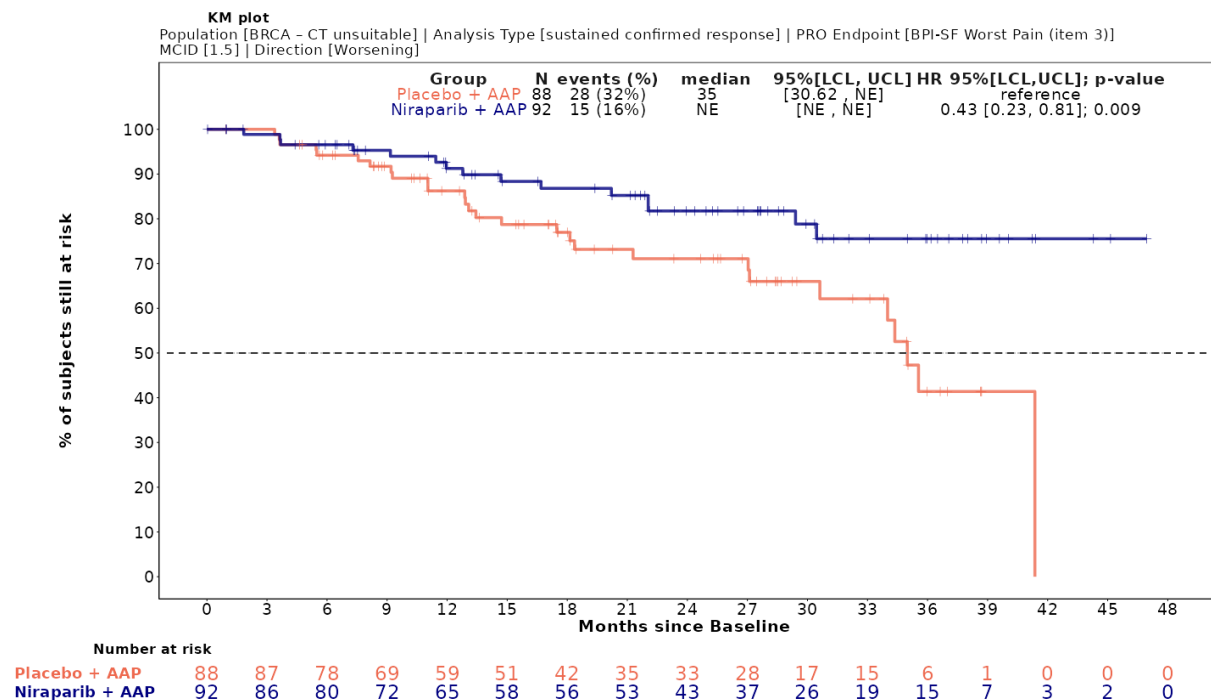


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.2.6.2 BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz)

Tabelle 4-46: Verlaufswerte für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	89	0,65	0,84	83	0,75	1,05
Zyklus 3	77	0,52	0,74	82	0,77	1,19

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 5	78	0,67	1,16	73	0,87	1,24
Zyklus 7	79	0,82	1,20	68	1,27	1,64
Zyklus 9	69	0,74	1,26	63	0,85	1,19
Zyklus 11	65	0,92	1,37	55	0,85	1,05
Zyklus 13	64	0,94	1,39	49	0,92	1,15
Zyklus 15	54	0,91	1,18	45	1,13	1,52
Zyklus 17	58	0,99	1,46	37	1,13	1,88
Zyklus 19	51	0,99	1,45	28	1,12	1,32
Zyklus 21	50	0,84	1,40	27	0,88	1,10
Zyklus 23	45	0,73	1,28	23	1,10	1,50
Zyklus 25	41	0,96	1,39	19	1,55	1,85
Zyklus 28	31	1,00	1,18	15	0,84	0,79
Zyklus 31	30	1,12	1,48	15	1,02	1,28
Zyklus 34	20	1,30	1,77	12	1,33	2,09
Zyklus 37	15	1,83	1,48	11	1,46	1,65
Zyklus 40	11	1,17	1,73	7	0,93	1,33
Zyklus 43	6	0,58	0,72	2	1,25	0,35
Zyklus 46	4	0,81	0,99	1	4,25	-
Zyklus 49	3	1,08	1,47	1	3,75	-
Zyklus 52	1	1,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	37	2,27	2,23	58	2,19	2,07
3 Monate Follow-up	14	1,46	2,10	29	1,93	2,26
6 Monate Follow-up	9	1,75	1,70	26	1,91	2,25
9 Monate Follow-up	8	1,88	2,05	17	2,32	2,92
12 Monate Follow-up	4	0,25	0,29	17	2,66	2,89
15 Monate Follow-up	3	1,42	1,67	12	1,17	1,20
18 Monate Follow-up	2	0,00	0,00	5	1,40	1,18
21 Monate Follow-up	3	1,58	2,13	3	3,25	2,25
24 Monate Follow-up	1	1,00	-	1	3,75	-

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz* im Interventionsarm bei 0,65 und im Kontrollarm bei 0,75. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 2,27 und im Kontrollarm bei 2,19.

In der Tabelle 4-46 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz* grafisch dargestellt.

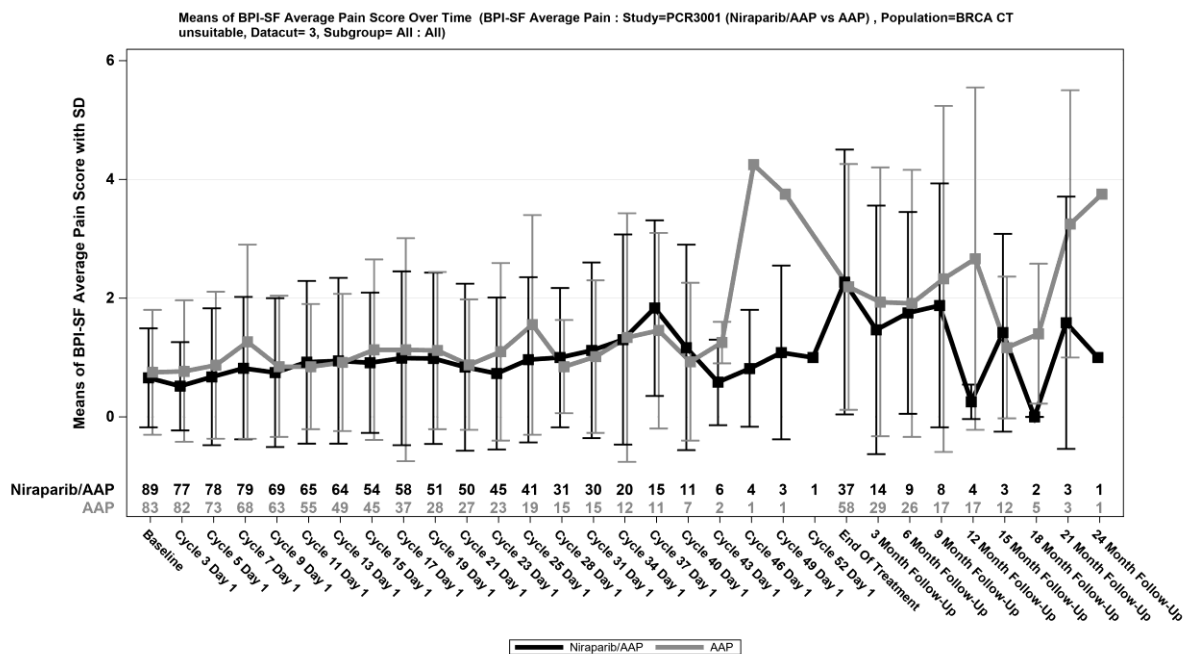


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,47; 3,03] p=0,7129	1,17 [0,51; 2,68] p=0,7125	1,70% [-7,40%; 10,90%] p=0,7116	1,20 [0,49; 2,88] p=0,6914
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,62] p=0,3769	0,48 [0,09; 2,55] p=0,3872	-2,40% [-7,60%; 2,90%] p=0,3782	0,44 [0,08; 2,39] p=0,3389
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 11 Ereignisse (12,0%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (10,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,49; 2,88]; p=0,6914).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,08; 2,39]; p=0,3389).

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Durchschnittlicher Schmerz – Verschlechterung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,76 [0,42; 1,37] p=0,3607	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3600	-6,80% [-21,40%; 7,70%] p=0,3581	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,40; 2,24] p=0,9071	0,96 [0,45; 2,02] p=0,9069	-0,60% [-10,50%; 9,30%] p=0,9069	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8381
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 46 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (56,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,62 Monate im Interventionsarm und 14,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,44; 0,99]; p=0,0439).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (13,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,41; 2,05]; p=0,8381).

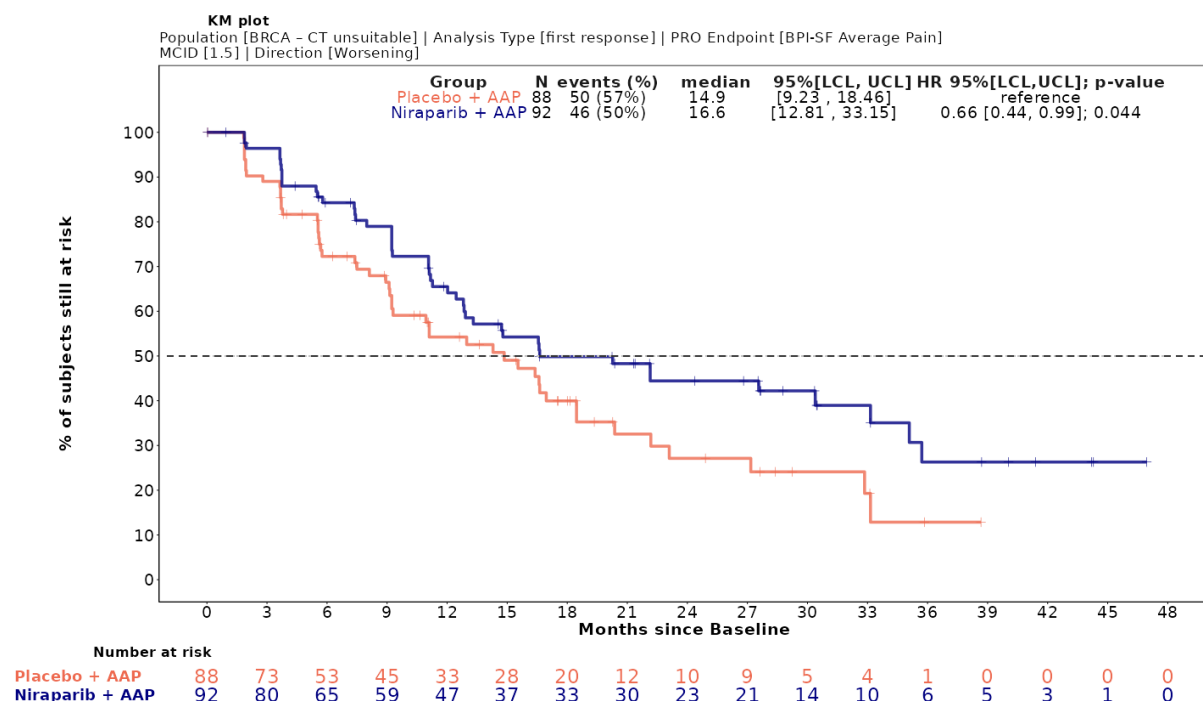


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.2.6.3 BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung)

Tabelle 4-49: Verlaufswerte für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	89	0,5	0,9	83	0,81	1,49

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 3	77	0,6	1,2	82	0,54	0,98
Zyklus 5	78	0,6	1,2	73	0,71	1,22
Zyklus 7	79	0,6	1,3	68	1,03	1,71
Zyklus 9	69	0,7	1,4	63	0,63	1,18
Zyklus 11	65	0,6	1,0	55	0,62	0,82
Zyklus 13	64	0,7	1,1	49	0,73	1,15
Zyklus 15	54	0,9	1,4	45	1,08	1,94
Zyklus 17	58	0,8	1,7	37	0,92	1,87
Zyklus 19	51	0,80	1,27	28	0,82	1,37
Zyklus 21	50	0,87	1,57	27	0,61	0,94
Zyklus 23	45	0,69	1,59	23	0,92	1,30
Zyklus 25	41	1,20	2,06	19	1,12	1,29
Zyklus 28	31	0,89	1,49	15	0,56	0,93
Zyklus 31	30	0,88	1,40	15	0,85	0,97
Zyklus 34	20	1,05	1,84	12	1,38	2,24
Zyklus 37	15	1,29	1,46	11	0,73	1,09
Zyklus 40	11	0,88	1,52	7	0,78	1,22
Ende der Behandlung	6	0,29	0,52	2	0,50	0,71
3 Monate Follow-up	4	0,57	0,70	1	2,86	-
6 Monate Follow-up	3	0,91	1,33	1	2,57	-
9 Monate Follow-up	1	0,29	-	-	-	-
12 Monate Follow-up	37	2,70	2,70	58	2,16	2,48
15 Monate Follow-up	14	1,59	2,30	29	2,10	2,69
18 Monate Follow-up	9	2,11	2,43	26	2,06	2,33
21 Monate Follow-up	8	2,04	2,51	17	2,48	3,13
24 Monate Follow-up	4	0,75	0,91	17	2,90	2,99
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung* im Interventionsarm bei 0,5 und im Kontrollarm bei 0,81. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 0,29 und im Kontrollarm bei 0,5.

In der Abbildung 4-23 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung* grafisch dargestellt.

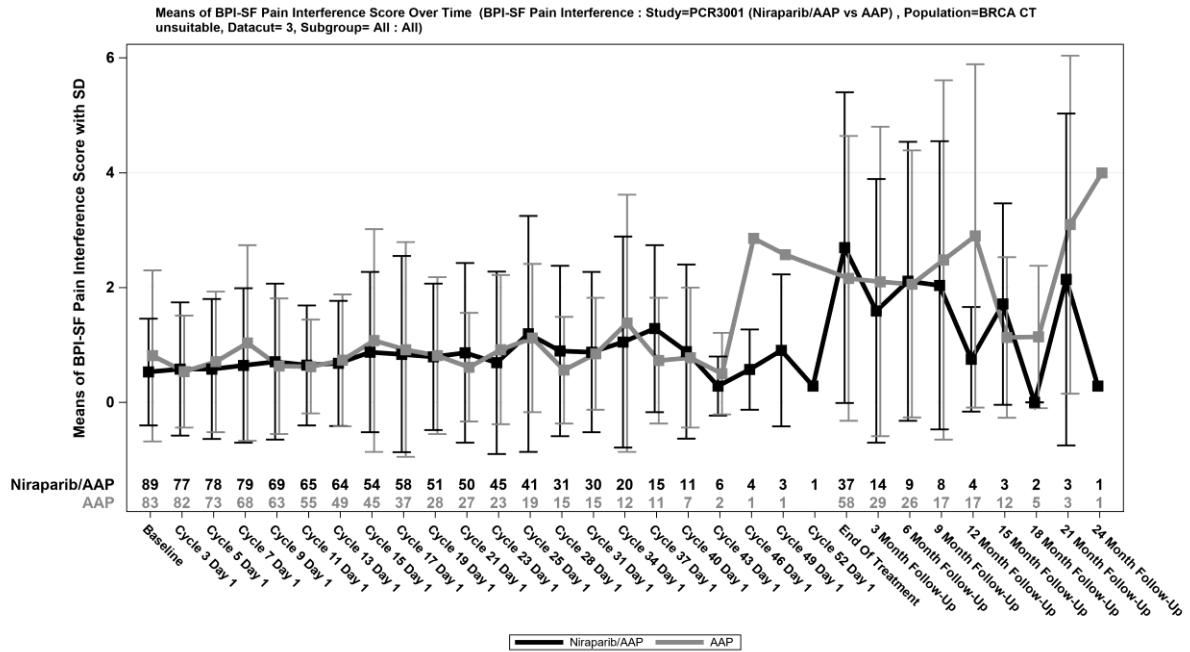


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,21; 1,56] p=0,2755	0,61 [0,25; 1,50] p=0,2804	-4,90% [-13,70%; 3,90%] p=0,2749	0,60 [0,23; 1,55] p=0,2927
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,80% [-12,10%; -1,60%] p=0,0112	NA [NA; NA] p=0,9938
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5 im Interventionsarm 7 Ereignisse (7,6%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (12,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,23; 1,55]; p=0,2927).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5 im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (6,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für *Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung – Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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								
Zielpopulation	41/92 (44,6%)	22,14 [16,56; 35,09]	44/88 (50,0%)	22,11 [12,95; 30,39]	0,80 [0,45; 1,45] p=0,4666	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4657	-5,40% [-20,00%; 9,10%] p=0,4647	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2834
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [34,37; NA]	0,63 [0,28; 1,40] p=0,2537	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2567	-6,30% [-17,00%; 4,50%] p=0,2523	0,61 [0,29; 1,29] p=0,1986
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 41 Ereignisse (44,6%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,14 Monate im Interventionsarm nicht erreicht und 22,11 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,52; 1,21]; p=0,2834).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (19,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,29; 1,29]; p=0,1986).

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

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>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 vollstellobarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS dargestellt und mit EQ-5D VAS abgekürzt.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung • Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung <p>Es wird die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt, da die Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i>, für den die Responderanalyse durchgeführt wurde, nicht verkürzt ist.</p> <p>Es wurde Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15% der Skalenspannweite analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>EQ-5D VAS: \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> <p>Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem 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 unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.</p> <p>In der Analyse für die <i>erste Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> bzw. der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. 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.</p> <p>Es wird die Veränderung in Form einer erstmaligen und dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer erstmaligen und dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite berichtet. Für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist der erste Zeitpunkt der Erhebung mit einer Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% Voraussetzung. Für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist eine Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% im Vergleich zur Baseline, bei</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>welcher das Responsekriterium in allen folgenden Ereignissen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt, Voraussetzung. Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde, werden als non-Responder gewertet. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Auswertung der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> wird herangezogen, da der Anteil von Ereignissen in der Studie MAGNITUDE mit einer nur einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt über 10% liegt.</p> <p><u>Zensierung für die dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liegt keine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. • liegt eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verbesserung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verschlechterung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. • liegt eine Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verschlechterung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verbesserung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. • verstirbt der Patient, ohne zur letzten PRO Erhebung eine dauerhafte Verschlechterung bzw. Verbesserung aufzuweisen, so wird zum Zeitpunkt des Todes zensiert. • liegen nach Baseline keine Folgerhebungen vor, so wird zur Baseline zensiert. • liegt nur eine einmalige Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% zum letzten Erhebungszeitpunkt vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u></p> <p>Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie MAGNITUDE das Screening definiert.</p> <p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Behandlungsphase: an Tag 1 (\pm 3 Tage) eines jeden Zyklus bis Zyklus 8, danach in Zyklus 10 und 12, ab Zyklus 13 bis Zyklus 25 in allen ungeraden Zyklen und ab Zyklus 25 alle 3 Zyklen bis zum Abbruch der Studienmedikation • zum Behandlungsende (\pm 5 Tage) (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation), • in der Follow-up Phase: alle 3 Monate (\pm 6 Wochen) bis 2 Jahre nach Behandlungsende. <p><u>Zielpopulation:</u></p> <p>Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
<p>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</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNITUDE						
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.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 4-54).

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.

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 4-54 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 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D VAS für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

MAGNITUDE								
	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			
	92		88		92		88	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	92	84 (91,3%)	88	81 (92,0%)	92	84 (91,3%)	88	81 (92,0%)
Zyklus 2	91	80 (87,9%)	88	80 (90,9%)	91	80 (87,9%)	88	80 (90,9%)
Zyklus 3	89	75 (84,3%)	88	82 (93,2%)	90	75 (83,3%)	88	82 (93,2%)
Zyklus 4	85	79 (92,9%)	83	80 (96,4%)	87	79 (90,8%)	83	80 (96,4%)
Zyklus 5	84	74 (88,1%)	79	72 (91,1%)	86	74 (86,0%)	79	72 (91,1%)
Zyklus 6	83	76 (91,6%)	72	66 (91,7%)	86	76 (88,4%)	72	66 (91,7%)
Zyklus 7	83	79 (95,2%)	70	67 (95,7%)	86	79 (91,9%)	70	67 (95,7%)
Zyklus 8	80	67 (83,8%)	65	61 (93,8%)	83	67 (80,7%)	65	61 (93,8%)
Zyklus 10	74	67 (90,5%)	63	63 (100,0%)	77	67 (87,0%)	63	63 (100,0%)

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

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT- Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
Zyklus 12	71	64 (90,1%)	58	54 (93,1%)	74	64 (86,5%)	59	54 (91,5%)
Zyklus 13	68	60 (88,2%)	52	49 (94,2%)	71	60 (84,5%)	54	49 (90,7%)
Zyklus 15	65	52 (80,0%)	48	45 (93,8%)	68	52 (76,5%)	51	45 (88,2%)
Zyklus 17	64	58 (90,6%)	42	37 (88,1%)	67	58 (86,6%)	46	37 (80,4%)
Zyklus 19	58	51 (87,9%)	37	28 (75,7%)	62	51 (82,3%)	43	28 (65,1%)
Zyklus 21	56	49 (87,5%)	28	27 (96,4%)	61	49 (80,3%)	36	27 (75,0%)
Zyklus 23	53	45 (84,9%)	23	23 (100,0%)	59	45 (76,3%)	34	23 (67,6%)
Zyklus 25	48	41 (85,4%)	21	19 (90,5%)	56	41 (73,2%)	34	19 (55,9%)
Zyklus 28	42	31 (73,8%)	19	14 (73,7%)	54	31 (57,4%)	34	14 (41,2%)
Zyklus 31	36	30 (83,3%)	18	15 (83,3%)	51	30 (58,8%)	33	15 (45,5%)
Zyklus 34	26	20 (76,9%)	13	10 (76,9%)	48	20 (41,7%)	32	10 (31,3%)
Zyklus 37	19	15 (78,9%)	11	10 (90,9%)	48	15 (31,3%)	32	10 (31,3%)
Zyklus 40	14	10 (71,4%)	8	7 (87,5%)	48	10 (20,8%)	31	7 (22,6%)
Zyklus 43	7	6 (85,7%)	3	2 (66,7%)	48	6 (12,5%)	31	2 (6,5%)
Zyklus 46	4	4 (100,0%)	2	1 (50,0%)	48	4 (8,3%)	31	1 (3,2%)
Zyklus 49	3	3 (100,0%)	1	-	48	3 (6,3%)	30	-
Zyklus 52	1	1 (100,0%)	-	-	48	1 (2,1%)	30	-
Ende der Behandlung	64	36 (56,3%)	77	57 (74,0%)	91	36 (39,6%)	87	57 (65,5%)
3 Monate Follow-up	43	14 (32,6%)	54	29 (53,7%)	73	14 (19,2%)	69	29 (42,0%)

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT- Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
6 Monate Follow-up	31	9 (29,0%)	47	24 (51,1%)	66	9 (13,6%)	63	24 (38,1%)
9 Monate Follow-up	19	8 (42,1%)	38	16 (42,1%)	58	8 (13,8%)	56	16 (28,6%)
12 Monate Follow-up	16	4 (25,0%)	26	17 (65,4%)	57	4 (7,0%)	49	17 (34,7%)
15 Monate Follow-up	9	3 (33,3%)	19	12 (63,2%)	52	3 (5,8%)	44	12 (27,3%)
18 Monate Follow-up	8	2 (25,0%)	12	5 (41,7%)	51	2 (3,9%)	39	5 (12,8%)
21 Monate Follow-up	6	3 (50,0%)	8	3 (37,5%)	50	3 (6,0%)	36	3 (8,3%)
24 Monate Follow-up	4	1 (25,0%)	4	1 (25,0%)	50	1 (2,0%)	33	1 (3,0%)

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: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

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 Zielpopulation unter Behandlung für den Endpunkt *EQ-5D VAS* liegen zu Zyklus 1 im Niraparib/AAP bei 91,3% und im AAP-Arm bei 92,0%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 50,0%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 25 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 19 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 89,1% (n=82) (Niraparib/AAP) vs. 92,0% (n=81) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EQ-5D VAS* (Niraparib/AAP: 22,11 Monate vs. AAP: 18,19 Monate).

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	84	76,00	16,49	81	76,06	16,87
Zyklus 2	80	73,91	18,64	80	75,63	18,57
Zyklus 3	75	75,57	15,86	82	75,06	17,14
Zyklus 4	79	73,33	18,13	80	74,20	19,42
Zyklus 5	74	73,23	19,07	72	74,24	18,08
Zyklus 6	76	74,57	18,29	66	74,85	16,58
Zyklus 7	79	73,79	18,41	67	73,48	16,34
Zyklus 8	67	74,82	18,85	61	78,38	14,62
Zyklus 10	67	74,58	16,86	63	76,87	15,05
Zyklus 12	64	78,42	16,61	54	78,13	13,72
Zyklus 13	60	76,42	17,97	49	74,78	14,43
Zyklus 15	52	76,37	16,36	45	74,31	13,60
Zyklus 17	58	74,72	17,23	37	73,62	15,23
Zyklus 19	51	76,14	16,64	28	75,14	11,83
Zyklus 21	49	74,63	18,75	27	77,67	14,56
Zyklus 23	45	73,82	16,16	23	72,61	9,91
Zyklus 25	41	76,22	21,37	19	71,32	14,61
Zyklus 28	31	76,52	18,16	14	75,29	10,46
Zyklus 31	30	75,00	21,83	15	76,07	10,46
Zyklus 34	20	73,20	17,55	10	73,40	12,74
Zyklus 37	15	72,47	20,48	10	71,20	8,65
Zyklus 40	10	75,00	7,32	7	72,14	11,78
Zyklus 43	6	81,33	12,04	2	72,50	7,78
Zyklus 46	4	78,50	14,93	1	44,00	-
Zyklus 49	3	75,33	16,29	-	-	-
Zyklus 52	1	77,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	59,89	20,02	57	63,21	19,89
3 Monate Follow-up	9	63,11	19,17	24	63,79	19,81

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
6 Monate Follow-up	14	65,36	15,49	29	61,79	19,97
9 Monate Follow-up	8	64,50	10,97	16	59,13	25,08
12 Monate Follow-up	4	66,00	10,42	17	59,18	22,65
15 Monate Follow-up	3	62,33	17,21	12	66,33	19,19
18 Monate Follow-up	2	57,50	31,82	5	64,80	20,28
21 Monate Follow-up	3	51,33	15,18	3	63,33	29,57
24 Monate Follow-up	1	76,00	-	-	71,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EQ-5D VAS* im Interventionsarm bei 76,00 und im Kontrollarm bei 76,06. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 59,89 und im Kontrollarm bei 63,21.

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

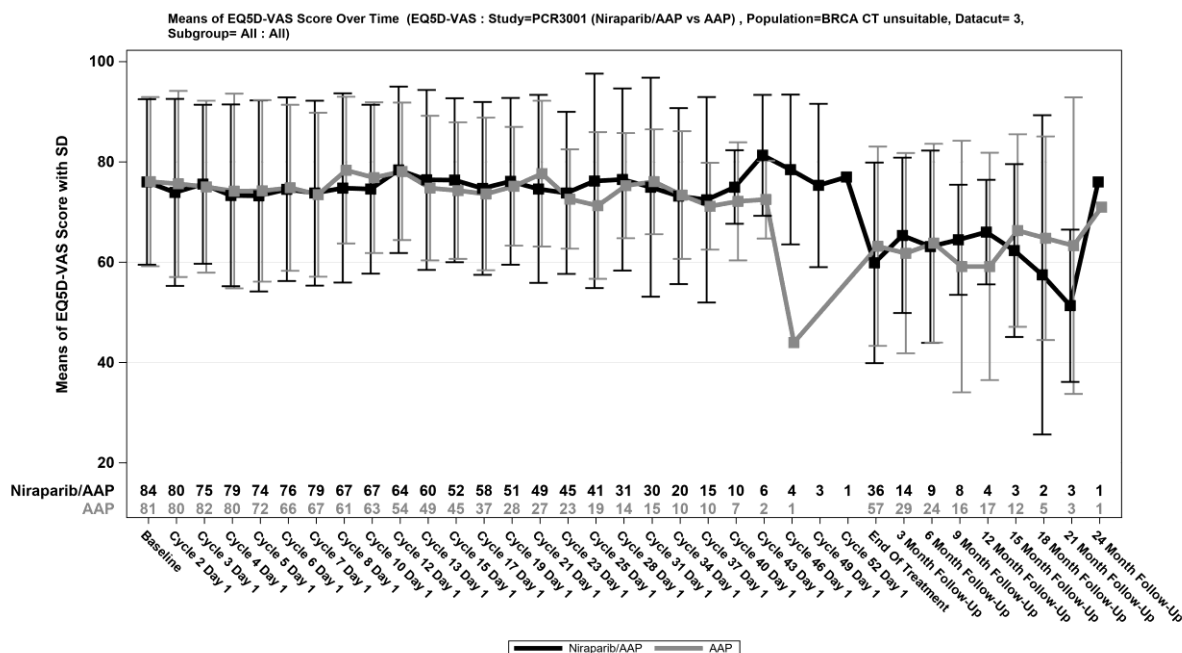


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für EQ-5DL VAS – Verbesserung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalysen)

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
Zielpopulation	22/92 (23,9%)	NA [38,67; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8657	0,96 [0,57; 1,60] p=0,8653	-1,10% [-13,60%; 11,50%] p=0,8653	0,95 [0,53; 1,73] p=0,8758
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
Zielpopulation	6/92 (6,5%)	NA [38,60; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,34; 3,94] p=0,8146	1,15 [0,36; 3,63] p=0,8143	0,80% [-6,10%; 7,80%] p=0,8138	1,01 [0,31; 3,32] p=0,9912
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimension Visual Analog Scale, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Interventionsarm 22 Ereignisse (23,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (25,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,53; 1,73]; p=0,8758).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Interventionsarm 6 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,31; 3,32]; p=0,9912).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verschlechterung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
Zielpopulation	45/92 (48,9%)	18,43 [8,25; 35,09]	51/88 (58,0%)	14,09 [5,95; 16,85]	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2255	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2256	-9,00% [-23,60%; 5,50%] p=0,2221	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4174
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [32,79; NA]	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0615	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0669	-10,80% [-22,10%; 0,40%] p=0,0595	0,50 [0,24; 1,01] p=0,0530
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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 erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>Abkürzungen: BRCA1/2: 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Interventionsarm 45 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (58,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,43 Monate im Interventionsarm und 14,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,57; 1,27]; p=0,4174).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (23,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,24; 1,01]; p=0,0530).

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

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von *FACT-P*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>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.</p> <p>Der <i>FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen, die in der Studie MAGNITUDE erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) <ul style="list-style-type: none"> • physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB) • soziales Wohlbefinden (Social/Family Well-Being, SWB) • funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) • emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) • eine Prostatakarzinom-spezifische Einzelskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) <p>Zusätzlich werden folgende Skalen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trial-Outcome-Index ((TOI) bestehend aus dem PWB, FWB und PCS), • die Schmerzskala Pain Related Subscale (PRS), bestehend aus drei Schmerzfragen des PCS und einer Schmerzfrage 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. <p>Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zensiert.</p> <p><u>Auswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung - Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung <p>Es wird die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt, da die Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt <i>FACT-P</i>, für den die Responderanalyse durchgeführt wurde, nicht verkürzt ist.</p> <p>Es wurde Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Skalen werden mit den entsprechenden Schwellenwerten von 15% der Skalenspannweite analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-G Gesamtscore: \geq Schwellenwert 16,2 Punkte</i> <ul style="list-style-type: none"> • <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 (Prostate Cancer Subscale): \geq Schwellenwert 7,2 Punkte</i> <p><u>Zusätzlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>TOI (Trial-Outcome-Index): \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • PRS (Pain Related Subscale): \geq Schwellenwert 2,4 Punkte • FAPSI-8: \geq Schwellenwert 4,8 Punkte <p>Für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte wird das HR inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem 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 unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.</p> <p>In der Analyse für die <i>erste Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> bzw. der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. 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.</p> <p>Es wird die Veränderung in Form einer erstmaligen und dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer erstmaligen und dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite berichtet. Für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist der erste Zeitpunkt der Erhebung mit einer Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% Voraussetzung. Für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist eine Veränderung um mindestens den Schwellenwert von 15% im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Ereignissen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt, Voraussetzung. Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde, werden als non-Responder gewertet. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Auswertung der <i>dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> wird herangezogen, da der Anteil von Ereignissen in der Studie MAGNITUDE mit einer nur einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt über 10% liegt.</p> <p><u>Zensierung für die dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liegt keine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - liegt eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verbesserung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verschlechterung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - liegt eine Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% vor, auf die aber eine Verschlechterung unter den Schwellenwert von 15% folgt und keine erneute Verbesserung folgt, so wird zur letzten Erhebung zensiert. - verstirbt der Patient, ohne zur letzten PRO Erhebung eine dauerhafte Verschlechterung bzw. Verbesserung aufzuweisen, so wird zum Zeitpunkt des Todes zensiert. - liegen nach Baseline keine Folgeerhebungen vor, so wird zur Baseline zensiert. - liegt nur eine einmalige Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens den Schwellenwert von 15% zum letzten Erhebungszeitpunkt vor, so wird zur letzten Erhebung zensiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Die Erhebung der FACT-P erfolgte in</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> in der Behandlungsphase: an Tag 1 (\pm 3 Tage) eines jeden Zyklus bis Zyklus 7 und ab Zyklus 8 bis 25 in allen ungeraden Zyklen sowie ab Zyklus 25 alle 3 Zyklen bis zum Abbruch der Studienmedikation zum Behandlungsende (\pm 5 Tage) (Visite innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation), in der Follow-up Phase: alle 3 Monate (\pm 6 Wochen) bis 2 Jahre nach Behandlungsende. <p><u>Zielpopulation:</u> Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen. Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version; FWB: Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PCS: Prostate Cancer Subscale; PRS: Pain Related Subscale; PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden); TOI: Trial-Outcome-Index</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 4-60).

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensurierung 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 Endpunkt 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.

Der Gesamtscore FACT-P setzt sich aus folgenden Subskalen zusammen:

- FACT-G
 - Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB)
 - Soziales Wohlbefinden (Social/Family Well-Being, SWB)
 - Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)
 - Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB)
- Prostate Cancer Subscale (PCS)

Nachfolgenden wird nur der Gesamtscore FACT-P dargestellt. Der Gesamtscore FACT-G sowie die Subskalen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2 dargestellt und die Prostate Cancer Subscale (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 4-60 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 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *FACT-P* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

MAGNITUDE								
	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			
	92		88		92		88	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Zyklus 1 (Baseline)	92	87 (94,6%)	88	82 (93,2%)	92	87 (94,6%)	88	82 (93,2%)
Zyklus 2	91	80 (87,9%)	88	81 (92,0%)	91	80 (87,9%)	88	81 (92,0%)
Zyklus 3	89	75 (84,3%)	88	82 (93,2%)	90	75 (83,3%)	88	82 (93,2%)
Zyklus 4	85	79 (92,9%)	83	80 (96,4%)	87	79 (90,8%)	83	80 (96,4%)
Zyklus 5	84	75 (89,3%)	79	72 (91,1%)	86	75 (87,2%)	79	72 (91,1%)
Zyklus 6	83	76 (91,6%)	72	67 (93,1%)	86	76 (88,4%)	72	67 (93,1%)
Zyklus 7	83	79 (95,2%)	70	66 (94,3%)	86	79 (91,9%)	70	66 (94,3%)
Zyklus 9	77	67 (87,0%)	65	62 (95,4%)	80	67 (83,8%)	65	62 (95,4%)
Zyklus 11	72	65 (90,3%)	59	55 (93,2%)	75	65 (86,7%)	59	55 (93,2%)
Zyklus 13	68	64 (94,1%)	52	49 (94,2%)	71	64 (90,1%)	54	49 (90,7%)
Zyklus 15	65	53 (81,5%)	48	45 (93,8%)	68	53 (77,9%)	51	45 (88,2%)
Zyklus 17	64	58 (90,6%)	42	37 (88,1%)	67	58 (86,6%)	46	37 (80,4%)
Zyklus 19	58	51 (87,9%)	37	28 (75,7%)	62	51 (82,3%)	43	28 (65,1%)
Zyklus 21	56	50 (89,3%)	28	27 (96,4%)	61	50 (82,0%)	36	27 (75,0%)

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

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
Zyklus 23	53	45 (84,9%)	23	23 (100,0%)	59	45 (76,3%)	34	23 (67,6%)
Zyklus 25	48	41 (85,4%)	21	19 (90,5%)	56	41 (73,2%)	34	19 (55,9%)
Zyklus 28	42	31 (73,8%)	19	14 (73,7%)	54	31 (57,4%)	34	14 (41,2%)
Zyklus 31	36	30 (83,3%)	18	15 (83,3%)	51	30 (58,8%)	33	15 (45,5%)
Zyklus 34	26	20 (76,9%)	13	10 (76,9%)	48	20 (41,7%)	32	10 (31,3%)
Zyklus 37	19	15 (78,9%)	11	10 (90,9%)	48	15 (31,3%)	32	10 (31,3%)
Zyklus 40	14	10 (71,4%)	8	7 (87,5%)	48	10 (20,8%)	31	7 (22,6%)
Zyklus 43	7	6 (85,7%)	3	2 (66,7%)	48	6 (12,5%)	31	2 (6,5%)
Zyklus 46	4	4 (100,0%)	2	1 (50,0%)	48	4 (8,3%)	31	1 (3,2%)
Zyklus 49	3	3 (100,0%)	1	-	48	3 (6,3%)	30	-
Zyklus 52	1	1 (100,0%)	-	-	48	1 (2,1%)	30	-
Ende der Behandlung	64	36 (56,3%)	77	58 (75,3%)	91	36 (39,6%)	87	58 (66,7%)
3 Monate Follow-up	43	14 (32,6%)	54	29 (53,7%)	73	14 (19,2%)	69	29 (42,0%)
6 Monate Follow-up	31	9 (29,0%)	47	24 (51,1%)	66	9 (13,6%)	63	24 (38,1%)
9 Monate Follow-up	19	8 (42,1%)	38	17 (44,7%)	58	8 (13,8%)	56	17 (30,4%)
12 Monate Follow-up	16	4 (25,0%)	26	17 (65,4%)	57	4 (7,0%)	49	17 (34,7%)
15 Monate Follow-up	9	3 (33,3%)	19	12 (63,2%)	52	3 (5,8%)	44	12 (27,3%)
18 Monate Follow-up	8	2 (25,0%)	12	5 (41,7%)	51	2 (3,9%)	39	5 (12,8%)

MAGNITUDE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/AAP		AAP	
21 Monate Follow-up	6	3 (50,0%)	8	3 (37,5%)	50	3 (6,0%)	36	3 (8,3%)
24 Monate Follow-up	4	1 (25,0%)	4	1 (25,0%)	50	1 (2,0%)	33	1 (3,0%)

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: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ITT: Intention To Treat, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

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 Zielpopulation unter Behandlung für den Endpunkt FACT-P liegen zu Zyklus 1 im Niraparib/AAP bei 94,6% und im AAP-Arm bei 93,2%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 50%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 28 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 19 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 92,4% (n=85) (Niraparib/AAP) vs. 93,2% (n=82) (AAP). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *FACT-P* (Niraparib/AAP: 22,11 Monate vs. AAP: 15,21 Monate).

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *Gesamtscore FACT-P* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	117,40	16,99	82	116,00	18,03
Zyklus 2	80	114,43	18,99	81	118,15	19,20
Zyklus 3	75	115,25	18,05	82	116,65	19,36
Zyklus 4	79	113,92	19,40	80	114,58	17,82
Zyklus 5	75	116,59	20,79	72	115,00	18,73
Zyklus 6	76	116,04	20,85	67	114,62	20,61
Zyklus 7	79	116,64	19,63	66	114,55	20,21
Zyklus 9	67	115,87	20,21	62	116,11	18,25
Zyklus 11	65	117,87	19,43	55	118,12	18,56
Zyklus 13	64	117,69	17,46	49	114,25	18,08
Zyklus 15	53	117,91	17,29	45	110,39	18,32
Zyklus 17	58	117,27	19,64	37	114,31	18,69
Zyklus 19	51	119,13	17,44	28	109,30	18,07
Zyklus 21	50	117,02	19,73	27	116,60	17,34
Zyklus 23	45	116,65	19,69	23	118,20	13,87
Zyklus 25	41	118,86	19,77	19	110,82	17,22
Zyklus 28	31	115,60	15,55	14	117,62	12,28
Zyklus 31	30	115,57	16,76	15	117,17	13,37
Zyklus 34	20	117,61	15,02	10	116,90	15,45
Zyklus 37	15	110,03	15,67	10	111,18	13,30
Zyklus 40	10	117,12	13,42	7	117,02	9,97
Zyklus 43	6	115,69	17,96	2	107,92	2,71
Zyklus 46	4	110,75	19,29	1	110,33	-
Zyklus 49	3	116,67	33,13	-	-	-
Zyklus 52	1	80,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	100,78	23,16	58	96,65	24,14
3 Monate Follow-up	14	113,50	20,34	29	104,55	23,84
6 Monate Follow-up	9	100,52	29,92	24	101,06	23,75
9 Monate Follow-up	8	105,85	23,66	17	93,90	27,14

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
12 Monate Follow-up	4	113,42	24,05	17	96,42	28,76
15 Monate Follow-up	3	111,50	35,57	12	107,65	23,93
18 Monate Follow-up	2	89,00	41,01	5	110,53	21,41
21 Monate Follow-up	3	112,06	42,49	3	88,33	42,66
24 Monate Follow-up	1	125,83	-	1	122,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023(13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P* im Interventionsarm bei 117,40 und im Kontrollarm bei 116. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Zyklus 46 liegt im Interventionsarm bei 110,75 und im Kontrollarm bei 110,33.

In der Abbildung 4-25 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P* grafisch dargestellt.

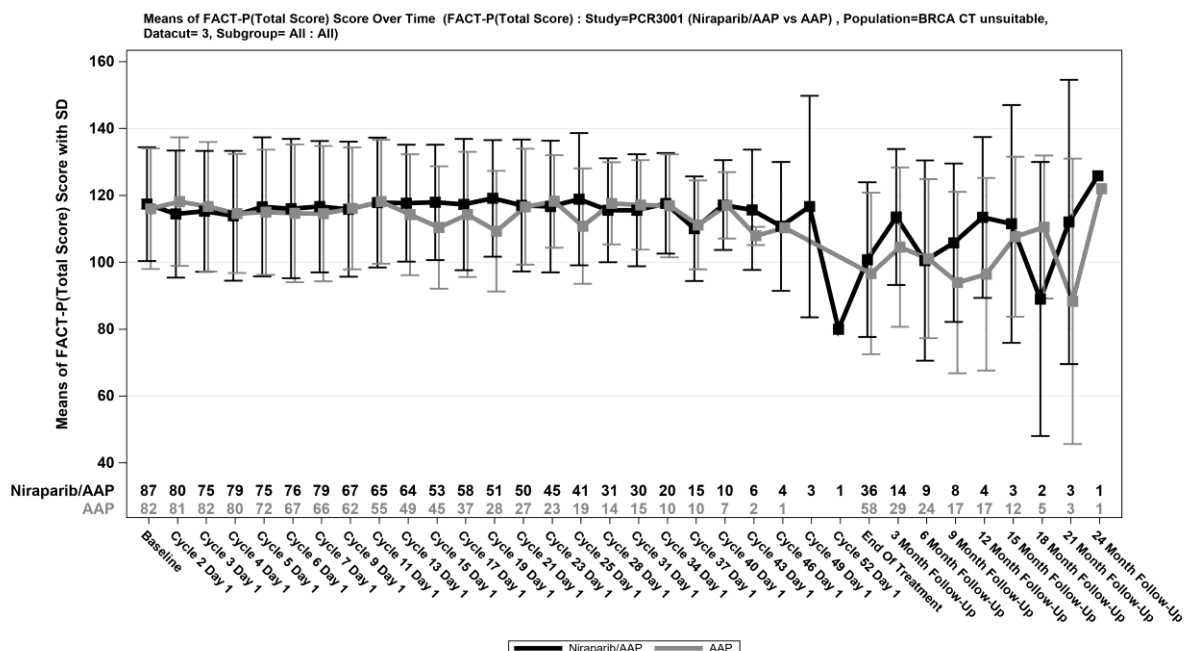


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für *Gesamtscore FACT-P* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-P – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4								
Zielpopulation	8/92 (8,7%)	44,29 [44,29; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,34; 2,66] p=0,9260	0,96 [0,38; 2,44] p=0,9258	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9258	0,76 [0,28; 2,10] p=0,5955
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,17; 21,71] p=0,5878	1,91 [0,18; 20,72] p=0,5936	1,00% [-2,70%; 4,80%] p=0,5839	1,61 [0,14; 17,82] p=0,6988
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4* im Interventionsarm 8 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (9,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,29 Monate im Interventionsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,28; 2,10]; p=0,5955).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,14; 17,82]; p=0,6988).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-P – Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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 ≥ Schwellenwert 23,4								
Zielpopulation	35/92 (38,0%)	22,11 [14,75; 33,15]	41/88 (46,6%)	16,46 [11,11; 17,51]	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2471	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2476	-8,50% [-22,90%; 5,80%] p=0,2443	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0560
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4								
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [35,84; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,34; 1,82] p=0,5856	0,82 [0,40; 1,67] p=0,5854	-2,90% [-13,10%; 7,40%] p=0,5850	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4026
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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 erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>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, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4* im Interventionsarm 35 Ereignisse (38,0%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (46,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,11 Monate im Interventionsarm und 16,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,41; 1,01]; p=0,0560).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (15,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,33; 1,56]; p=0,4026).

4.3.1.3.1.3.1.2 Gesamtscore FACT-G und Subskalen

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

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

- Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB)
- Soziales Wohlbefinden (Social/Family Well-Being, SWB)
- Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)
- Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB)

Nachfolgend werden in Tabelle 4-64 Verlaufswerte für den Gesamtscore FACT-G sowie dessen 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens dargestellt.

Gesamtscore FACT-GTabelle 4-64: Verlaufswerte für *Gesamtscore FACT-G* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	82,91	12,59	82	81,01	14,37
Zyklus 2	80	80,58	13,83	81	82,33	14,60
Zyklus 3	75	80,86	13,74	82	81,25	15,00
Zyklus 4	79	79,53	15,20	80	80,30	14,00
Zyklus 5	75	81,68	15,46	72	80,71	14,75
Zyklus 6	76	81,43	16,17	67	80,77	15,93
Zyklus 7	79	81,83	14,89	66	80,85	14,88
Zyklus 9	67	80,99	15,43	62	81,37	14,63
Zyklus 11	65	82,74	15,17	55	83,30	14,71
Zyklus 13	64	82,11	14,30	49	80,02	14,34
Zyklus 15	53	83,12	12,76	45	77,74	13,76
Zyklus 17	58	82,24	14,88	37	80,79	13,74
Zyklus 19	51	84,04	12,88	28	76,66	14,67
Zyklus 21	50	82,56	14,43	27	82,35	12,73
Zyklus 23	45	81,85	14,70	23	84,63	9,65
Zyklus 25	41	84,22	13,96	19	80,08	13,02
Zyklus 28	31	81,86	11,01	14	82,48	9,38
Zyklus 31	30	82,23	12,02	15	84,70	11,32
Zyklus 34	20	83,51	11,03	10	84,30	11,33
Zyklus 37	15	78,37	12,93	10	81,38	11,34
Zyklus 40	10	83,22	9,39	7	88,17	9,23
Zyklus 43	6	81,69	11,77	2	81,42	2,24
Zyklus 46	4	79,50	16,34	1	85,33	-
Zyklus 49	3	83,33	23,03	-	-	-
Zyklus 52	1	55,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	71,14	16,68	58	68,08	17,87
3 Monate Follow-up	14	79,14	13,61	29	73,24	18,04
6 Monate Follow-up	9	68,52	21,21	24	72,19	17,13

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
9 Monate Follow-up	8	73,48	18,57	17	66,20	19,76
12 Monate Follow-up	4	79,17	16,82	17	69,83	20,31
15 Monate Follow-up	3	80,83	23,36	12	76,57	17,67
18 Monate Follow-up	2	65,50	23,34	5	78,33	15,88
21 Monate Follow-up	3	79,06	27,20	3	65,33	31,16
24 Monate Follow-up	1	91,83	-	1	90,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G* im Interventionsarm bei 82,91 und im Kontrollarm bei 81,01. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 71,14 und im Kontrollarm bei 68,08.

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

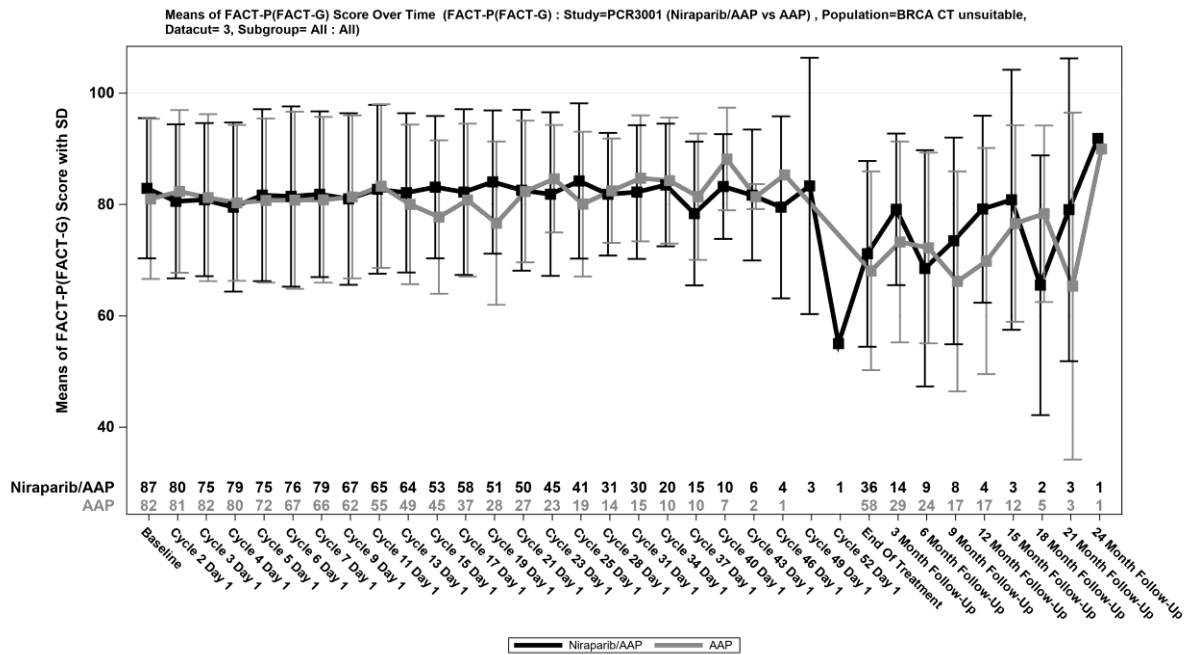


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für Gesamtscore FACT-G aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Physical Well-Being (PWB) – FACT-G

Tabelle 4-65: Verlaufswerte für Physical Well-Being (PWB) – FACT-G aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	24,39	3,84	82	24,55	3,38
Zyklus 2	80	23,58	4,40	81	24,57	3,52
Zyklus 3	75	23,87	3,86	82	24,74	3,47
Zyklus 4	79	22,82	4,54	80	23,80	4,22
Zyklus 5	75	23,23	4,52	72	24,14	4,35
Zyklus 6	76	23,37	4,46	67	24,42	3,75
Zyklus 7	79	23,96	3,90	66	24,30	3,90
Zyklus 9	67	23,39	4,26	62	24,52	3,58
Zyklus 11	65	23,77	3,95	55	24,53	3,04
Zyklus 13	64	23,95	3,51	49	24,35	3,13
Zyklus 15	53	24,15	3,12	45	23,38	3,98
Zyklus 17	58	23,85	4,36	37	24,35	3,69
Zyklus 19	51	23,84	4,43	28	24,36	2,96
Zyklus 21	50	24,04	4,01	27	25,33	2,60

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23	45	23,69	5,06	23	23,96	3,69
Zyklus 25	41	23,81	5,02	19	22,79	4,43
Zyklus 28	31	22,81	4,99	14	23,93	3,91
Zyklus 31	30	24,03	3,74	15	24,73	2,76
Zyklus 34	20	24,15	3,68	10	24,30	4,57
Zyklus 37	15	22,33	4,66	10	23,80	4,10
Zyklus 40	10	23,40	3,13	7	26,14	1,77
Zyklus 43	6	25,17	2,23	2	24,00	1,41
Zyklus 46	4	24,50	2,89	1	24,00	-
Zyklus 49	3	24,00	2,65	-	-	-
Zyklus 52	1	21,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	18,08	6,26	58	19,52	6,16
3 Monate Follow-up	14	20,71	7,18	29	20,52	5,42
6 Monate Follow-up	9	19,33	8,20	24	18,96	6,29
9 Monate Follow-up	8	19,88	7,10	17	18,47	6,45
12 Monate Follow-up	4	21,00	7,35	17	18,53	6,77
15 Monate Follow-up	3	22,67	6,66	12	21,58	5,23
18 Monate Follow-up	2	17,00	11,31	5	21,40	3,05
21 Monate Follow-up	3	19,33	10,79	3	16,67	8,33
24 Monate Follow-up	1	25,00	-	1	23,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Physical Well-Being (PWB) – FACT-G P* im Interventionsarm bei 24,39 und im Kontrollarm bei 24,55. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 18,08 und im Kontrollarm bei 19,52.

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 17	58	20,31	5,35	37	19,66	5,17
Zyklus 19	51	20,98	4,13	28	18,19	5,86
Zyklus 21	50	20,84	4,76	27	18,83	4,85
Zyklus 23	45	20,56	4,44	23	20,89	4,08
Zyklus 25	41	21,05	4,31	19	19,34	4,44
Zyklus 28	31	21,27	3,86	14	19,48	4,45
Zyklus 31	30	21,03	3,99	15	20,43	4,84
Zyklus 34	20	20,16	4,01	10	21,10	2,65
Zyklus 37	15	19,30	6,04	10	20,58	2,60
Zyklus 40	10	20,92	4,56	7	22,17	2,44
Zyklus 43	6	18,36	6,27	2	18,92	1,30
Zyklus 46	4	16,75	7,81	1	23,33	-
Zyklus 49	3	18,67	10,21	-	-	-
Zyklus 52	1	8,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	21,62	4,12	58	18,57	5,49
3 Monate Follow-up	14	22,57	2,81	29	20,59	5,77
6 Monate Follow-up	9	21,52	5,17	24	21,56	5,21
9 Monate Follow-up	8	21,60	4,58	17	19,84	6,98
12 Monate Follow-up	4	23,67	4,30	17	20,83	5,23
15 Monate Follow-up	3	23,83	4,23	12	21,15	7,96
18 Monate Follow-up	2	20,50	0,71	5	21,73	4,85
21 Monate Follow-up	3	24,72	0,86	3	20,00	8,23
24 Monate Follow-up	1	26,83	-	1	25,00	-
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Social Well-Being (SWB) – FACT-G* im Interventionsarm bei 20,68 und im Kontrollarm bei 18,98. Der Mittelwert an dem letzten

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 13	64	18,97	5,47	49	17,76	5,54
Zyklus 15	53	18,72	5,32	45	17,42	5,04
Zyklus 17	58	18,59	5,62	37	18,05	5,32
Zyklus 19	51	19,31	5,16	28	15,43	7,19
Zyklus 21	50	18,38	5,74	27	18,56	5,67
Zyklus 23	45	18,44	5,45	23	19,91	3,07
Zyklus 25	41	19,15	5,89	19	18,32	6,20
Zyklus 28	31	18,29	4,16	14	18,93	3,27
Zyklus 31	30	17,73	5,10	15	19,87	4,41
Zyklus 34	20	19,35	3,48	10	19,10	4,12
Zyklus 37	15	17,87	4,85	10	18,20	3,88
Zyklus 40	10	19,30	4,40	7	19,57	3,55
Zyklus 43	6	18,50	4,37	2	16,50	0,71
Zyklus 46	4	19,25	4,79	1	18,00	-
Zyklus 49	3	21,67	5,51	-	-	-
Zyklus 52	1	13,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	14,69	6,62	58	14,45	5,94
3 Monate Follow-up	14	16,57	4,42	29	15,10	6,92
6 Monate Follow-up	9	12,33	6,69	24	16,17	6,26
9 Monate Follow-up	8	14,25	6,45	17	13,12	7,25
12 Monate Follow-up	4	15,25	8,06	17	15,24	7,37
15 Monate Follow-up	3	17,00	6,56	12	16,00	7,70
18 Monate Follow-up	2	12,50	7,78	5	18,20	6,94
21 Monate Follow-up	3	16,67	9,71	3	14,67	10,69
24 Monate Follow-up	1	21,00	-	1	24,00	-

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Functional Well-Being (FWB) – FACT-G* im Interventionsarm bei 18,75 und im Kontrollarm bei 18,96. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 14,69 und im Kontrollarm bei 14,45.

In der Abbildung 4-29 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Functional Well-Being (FWB) – FACT-G* grafisch dargestellt.

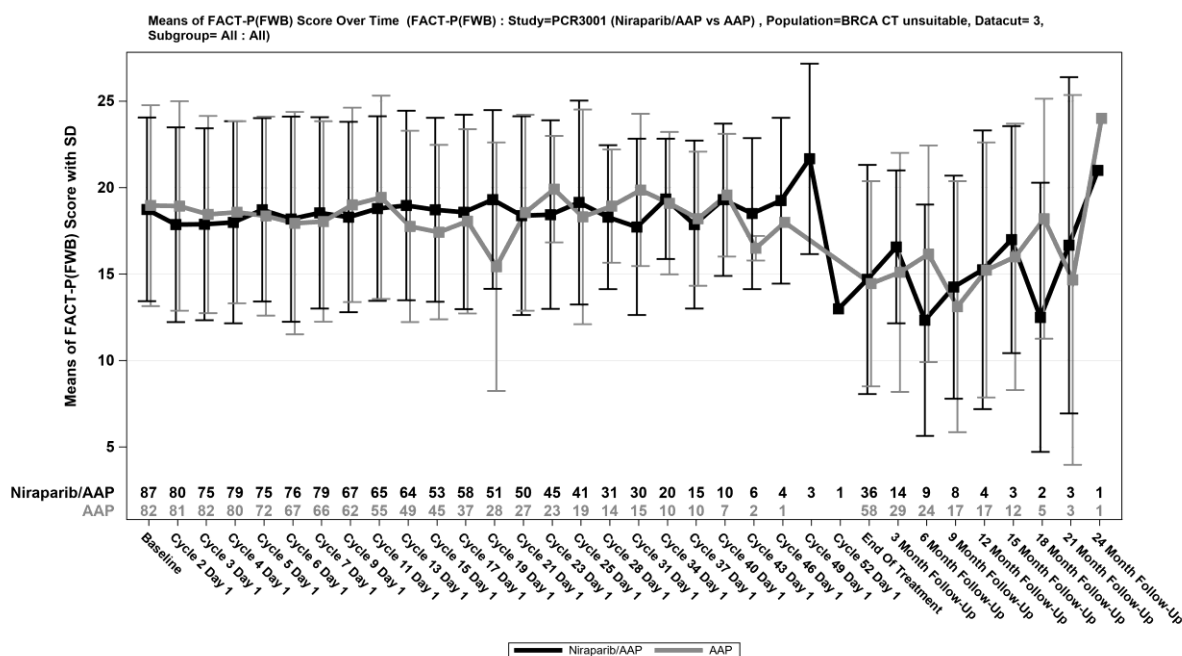


Abbildung 4-29: Verlaufswerte für *Functional Well-Being (FWB) – FACT-G P* im der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Emotional Well-Being (EWB) – FACT-G

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für *Emotional Well-Being (EWB) – FACT-G* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	19,09	3,43	82	18,52	3,42

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 2	80	18,88	3,61	81	19,33	3,45
Zyklus 3	75	18,92	3,82	82	18,89	3,67
Zyklus 4	79	18,65	3,86	80	18,88	3,32
Zyklus 5	75	19,39	4,01	72	18,85	3,71
Zyklus 6	76	18,92	4,38	67	19,19	3,84
Zyklus 7	79	19,23	3,92	66	18,92	3,68
Zyklus 9	67	18,87	4,47	62	18,87	3,92
Zyklus 11	65	19,52	4,22	55	19,44	3,32
Zyklus 13	64	19,25	3,78	49	19,27	3,25
Zyklus 15	53	19,34	3,67	45	18,84	3,18
Zyklus 17	58	19,50	4,10	37	18,73	3,25
Zyklus 19	51	19,90	3,63	28	18,68	3,41
Zyklus 21	50	19,30	4,01	27	19,63	3,24
Zyklus 23	45	19,16	4,23	23	19,87	3,38
Zyklus 25	41	20,22	3,31	19	19,63	3,39
Zyklus 28	31	19,48	2,91	14	20,14	2,60
Zyklus 31	30	19,43	3,57	15	19,67	3,37
Zyklus 34	20	19,85	4,25	10	19,80	3,29
Zyklus 37	15	18,87	3,98	10	18,80	4,02
Zyklus 40	10	19,60	2,95	7	20,29	4,75
Zyklus 43	6	19,67	2,50	2	22,00	1,41
Zyklus 46	4	19,00	3,56	1	20,00	-
Zyklus 49	3	19,00	6,08	-	-	-
Zyklus 52	1	13,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	16,75	4,72	58	15,55	4,47
3 Monate Follow-up	14	19,29	3,17	29	17,03	4,66
6 Monate Follow-up	9	15,33	5,55	24	15,50	4,36
9 Monate Follow-up	8	17,75	4,27	17	14,77	6,73
12 Monate Follow-up	4	19,25	3,10	17	15,24	5,29
15 Monate Follow-up	3	17,33	6,43	12	17,83	3,86

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
18 Monate Follow-up	2	15,50	3,54	5	17,00	3,39
21 Monate Follow-up	3	18,33	6,43	3	14,00	6,56
24 Monate Follow-up	1	19,00	-	1	18,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Emotional Well-Being (EWB)* – *FACT*-im Interventionsarm bei 19,09 und im Kontrollarm bei 18,52. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 16,75 und im Kontrollarm bei 15,55.

In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Emotional Well-Being (EWB)* – *FACT* grafisch dargestellt.

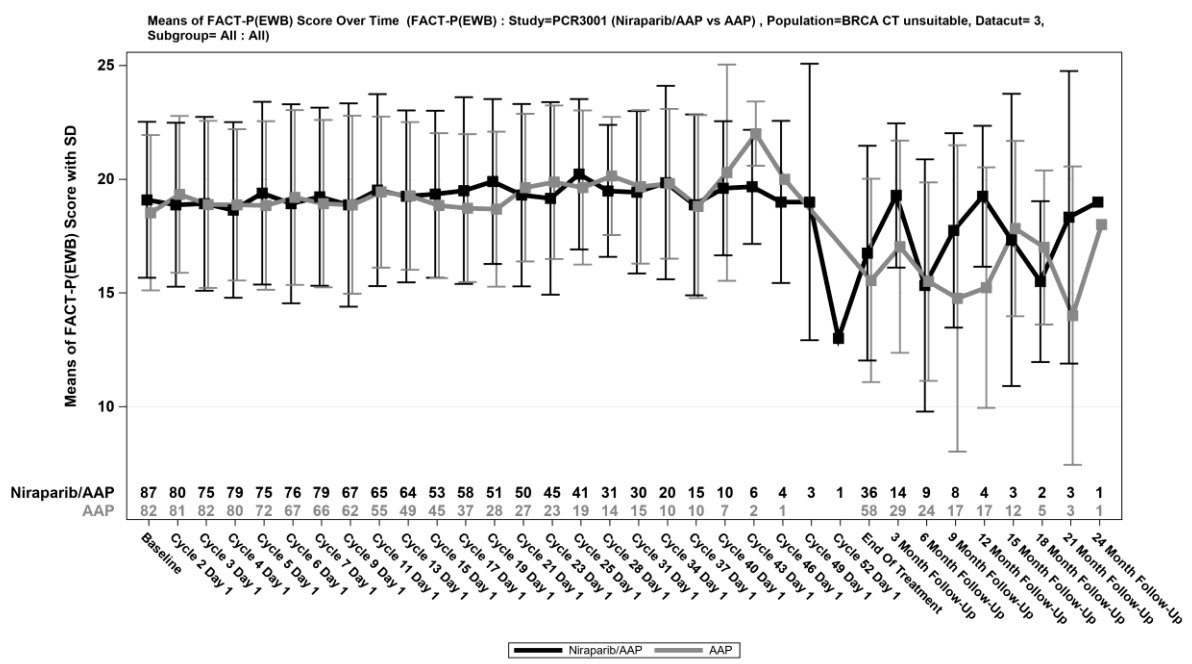


Abbildung 4-30: Verlaufswerte für *Emotional Well-Being (EWB)* – *FACT*-P aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-P und Subskalen – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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 Verbesserung								
<i>Gesamtscore FACT-G ≥ Schwellenwert 16,2</i>								
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	44,29 [44,29; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7308	0,86 [0,37; 2,02] p=0,7303	-1,60% [-10,60%; 7,40%] p=0,7303	0,74 [0,29; 1,87] p=0,5236
<i>Physical Well-Being (PWB) ≥ Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,27; 3,42] p=0,9425	0,96 [0,29; 3,19] p=0,9423	-0,20% [-6,90%; 6,50%] p=0,9424	0,91 [0,26; 3,15] p=0,8828
<i>Social Well-Being (SWB) ≥ Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	19/92 (20,7%)	32,07 [14,78; NA]	12/88 (13,6%)	NA [30,69; NA]	1,65 [0,75; 3,63] p=0,2140	1,51 [0,78; 2,93] p=0,2184	7,00% [-3,90%; 18,00%] p=0,2091	1,72 [0,83; 3,55] p=0,1413
<i>Functional Well-Being (FWB) ≥ Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	13/92 (14,1%)	44,29 [44,29; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,38; 1,97] p=0,7390	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7385	-1,80% [-12,20%; 8,70%] p=0,7385	0,83 [0,38; 1,79] p=0,6303
<i>Emotional Well-Being (EWB) ≥ Schwellenwert 3,6</i>								
Zielpopulation	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,23; 2,10] p=0,5212	0,72 [0,26; 1,98] p=0,5223	-2,60% [-10,40%; 5,30%] p=0,5209	0,64 [0,22; 1,83] p=0,4002

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
dauerhafte Verbesserung								
Gesamtscore FACT-G \geq Schwellenwert 16,2								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,62] p=0,3769	0,48 [0,09; 2,55] p=0,3872	-2,40% [-7,60%; 2,90%] p=0,3782	0,42 [0,08; 2,29] p=0,3158
Physical Well-Being (PWB) \geq Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,17; 21,71] p=0,5878	1,91 [0,18; 20,72] p=0,5936	1,00% [-2,70%; 4,80%] p=0,5839	1,82 [0,17; 20,19] p=0,6243
Social Well-Being (SWB) \geq Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,17; 1,14] p=0,0838	0,48 [0,20; 1,13] p=0,0923	-8,30% [-17,70%; 1,10%] p=0,0824	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0596
Functional Well-Being (FWB) \geq Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,62] p=0,3769	0,48 [0,09; 2,55] p=0,3872	-2,40% [-7,60%; 2,90%] p=0,3782	0,43 [0,08; 2,34] p=0,3262
Emotional Well-Being (EWB) \geq Schwellenwert 3,6								
Zielpopulation	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,40; 5,38] p=0,5639	1,44 [0,42; 4,91] p=0,5654	2,00% [-4,70%; 8,60%] p=0,5610	1,28 [0,36; 4,54] p=0,7045
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p>								

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
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene ½, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

erste Verbesserung

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2* im Interventionsarm 9 Ereignisse (9,8%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (11,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,29 Monate im Interventionsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,29; 1,87]; p=0,5236).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physical Well-Being (PWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 5 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,26; 3,15]; p=0,8828).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Social Well-Being (SWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 19 Ereignisse (20,7%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (13,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 32,07 Monate im Interventionsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,72 [0,83; 3,55]; p=0,1413).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Functional Well-Being (FWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 13 Ereignisse (14,1%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (15,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,29 Monate im Interventionsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,38; 1,79]; p=0,6303).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotional Well-Being (EWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6* im Interventionsarm 6 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (9,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,22; 1,83]; p=0,4002).

dauerhafte Verbesserung

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,08; 2,29]; p=0,3158).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physical Well-Being (PWB) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,82 [0,17; 20,19]; p=0,6243).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Social Well-Being (SWB)* – *dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 7 Ereignisse (7,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (15,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,17; 1,04]; p=0,0596).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Functional Well-Being (FWB)* – *dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,08; 2,34]; p=0,3262).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotional Well-Being (EWB)* – *dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6* im Interventionsarm 6 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,36; 4,54]; p=0,7045).

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Gesamtscore FACT-P und Subskalen- Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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								
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	12,88 [6,50; 22,11]	43/88 (48,9%)	12,95 [5,06; 16,59]	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1075	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1094	-11,90% [-26,30%; 2,50%] p=0,1042	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1586
<i>Physical Well-Being (PWB)</i> ≥ Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	50/92 (54,3%)	3,76 [2,79; 7,46]	47/88 (53,4%)	12,78 [5,95; 16,59]	1,04 [0,58; 1,87] p=0,8998	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8995	0,90% [-13,60%; 15,50%] p=0,8995	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2052
<i>Social Well-Being (SWB)</i> ≥ Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	4,73 [2,76; 14,75]	34/88 (38,6%)	4,21 [2,79; 10,94]	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8168	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8162	-1,70% [-15,80%; 12,50%] p=0,8163	0,94 [0,58; 1,53] p=0,8166
<i>Functional Well-Being (FWB)</i> ≥ Schwellenwert 4,2								
Zielpopulation	47/92 (51,1%)	3,75 [2,79; 7,39]	52/88 (59,1%)	4,89 [2,79; 7,49]	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2819	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2816	-8,00% [-22,50%; 6,50%] p=0,2788	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3218
<i>Emotional Well-Being (EWB)</i> ≥ Schwellenwert 3,6								
Zielpopulation	47/92 (51,1%)	4,80 [2,76; 7,46]	45/88 (51,1%)	5,13 [2,79; 9,27]	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9947	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9947	0,00% [-14,70%; 14,60%] p=0,9947	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6183

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
dauerhafte Verschlechterung								
<i>Gesamtscore FACT-G \geq Schwellenwert 16,2</i>								
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [35,02; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1136	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1197	-8,40% [-18,90%; 2,00%] p=0,1119	0,49 [0,22; 1,07] p=0,0746
<i>Physical Well-Being (PWB) \geq Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	14/92 (15,2%)	NA [35,45; NA]	21/88 (23,9%)	NA [29,27; NA]	0,57 [0,27; 1,21] p=0,1440	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1482	-8,60% [-20,20%; 2,90%] p=0,1420	0,56 [0,28; 1,10] p=0,0941
<i>Social Well-Being (SWB) \geq Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,34; 2,66] p=0,9260	0,96 [0,38; 2,44] p=0,9258	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9258	0,91 [0,34; 2,44] p=0,8566
<i>Functional Well-Being (FWB) \geq Schwellenwert 4,2</i>								
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [34,14; NA]	21/88 (23,9%)	NA [30,36; NA]	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2063	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2093	-7,60% [-19,20%; 4,10%] p=0,2044	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1437
<i>Emotional Well-Being (EWB) \geq Schwellenwert 3,6</i>								
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [41,36; NA]	16/88 (18,2%)	NA [33,15; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1043	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1111	-8,40% [-18,50%; 1,70%] p=0,1027	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0647
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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								

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
einen Vorteil für Niraparib/AAP an.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i> : BReast 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

erste Verschlechterung

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2* im Interventionsarm 34 Ereignisse (37,0%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (48,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,88 Monate im Interventionsarm und 12,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,46; 1,14]; p=0,1586).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physical Well-Being (PWB) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 50 Ereignisse (54,3%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (53,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,76 Monate im Interventionsarm und 12,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,87; 1,93]; p=0,2052).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Social Well-Being (SWB) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 34 Ereignisse (37,0%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (38,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,73 Monate im Interventionsarm und 4,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,58; 1,53]; p=0,8166).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Functional Well-Being (FWB) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 47 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (59,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,75 Monate im Interventionsarm und 4,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,55; 1,22]; p=0,3218).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotional Well-Being (EWB) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6* im Interventionsarm 47 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (51,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,80 Monate im Interventionsarm und 5,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,60; 1,36]; p=0,6183).

dauerhafte Verschlechterung

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2* im Interventionsarm 10 Ereignisse (10,9%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (19,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,22; 1,07]; p=0,0746).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physical Well-Being (PWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 14 Ereignisse

(15,2%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (23,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,28; 1,10]; p=0,0941).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Social Well-Being (SWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 8 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (9,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,34; 2,44]; p=0,8566).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Functional Well-Being (FWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* im Interventionsarm 15 Ereignisse (16,3%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (23,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,31; 1,18]; p=0,1437).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotional Well-Being (EWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6* im Interventionsarm 9 Ereignisse (9,8%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (18,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,20; 1,05]; p=0,0647).

4.3.1.3.1.3 Prostate Cancer Subscale (PCS)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtscore Prostate Cancer Subscale (PCS)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Prostate Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS

Tabelle 4-71: Verlaufswerte für *Prostate Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	34,49	6,01	82	34,99	5,17
Zyklus 2	80	33,85	6,47	81	35,82	5,82
Zyklus 3	75	34,39	5,32	82	35,40	5,85
Zyklus 4	79	34,39	5,65	80	34,28	5,51
Zyklus 5	75	34,91	6,33	72	34,29	5,57
Zyklus 6	76	34,61	5,73	67	33,85	5,97
Zyklus 7	79	34,81	5,86	66	33,70	6,87
Zyklus 9	67	34,88	5,91	62	34,74	5,09
Zyklus 11	65	35,14	5,44	55	34,82	5,02

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 13	64	35,58	4,71	49	34,22	5,11
Zyklus 15	53	34,79	5,62	45	32,64	6,38
Zyklus 17	58	35,03	6,06	37	33,51	6,48
Zyklus 19	51	35,10	5,92	28	32,64	5,25
Zyklus 21	50	34,46	6,67	27	34,26	6,15
Zyklus 23	45	34,80	6,24	23	33,57	6,02
Zyklus 25	41	34,63	6,64	19	30,74	6,25
Zyklus 28	31	33,74	5,59	14	35,14	4,02
Zyklus 31	30	33,33	6,05	15	32,47	5,21
Zyklus 34	20	34,10	6,70	10	32,60	5,93
Zyklus 37	15	31,67	4,70	10	29,80	4,26
Zyklus 40	10	33,90	5,22	7	28,86	4,60
Zyklus 43	6	34,00	6,84	2	26,50	4,95
Zyklus 46	4	31,25	4,03	1	25,00	-
Zyklus 49	3	33,33	10,69	-	-	-
Zyklus 52	1	25,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	29,64	7,71	58	28,57	7,27
3 Monate Follow-up	14	34,36	7,07	29	31,31	7,27
6 Monate Follow-up	9	32,00	9,30	24	28,88	8,24
9 Monate Follow-up	8	32,38	8,91	17	27,71	8,51
12 Monate Follow-up	4	34,25	7,50	17	26,59	10,10
15 Monate Follow-up	3	30,67	12,34	12	31,08	8,02
18 Monate Follow-up	2	23,50	17,68	5	32,20	7,50
21 Monate Follow-up	3	33,00	15,40	3	23,00	11,53
24 Monate Follow-up	1	34,00	-	1	32,00	-
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)						

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes Prostata Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS im Interventionsarm bei 34,49 und im Kontrollarm bei 34,99. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 29,64 und im Kontrollarm bei 28,57.

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt Prostata Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS grafisch dargestellt.

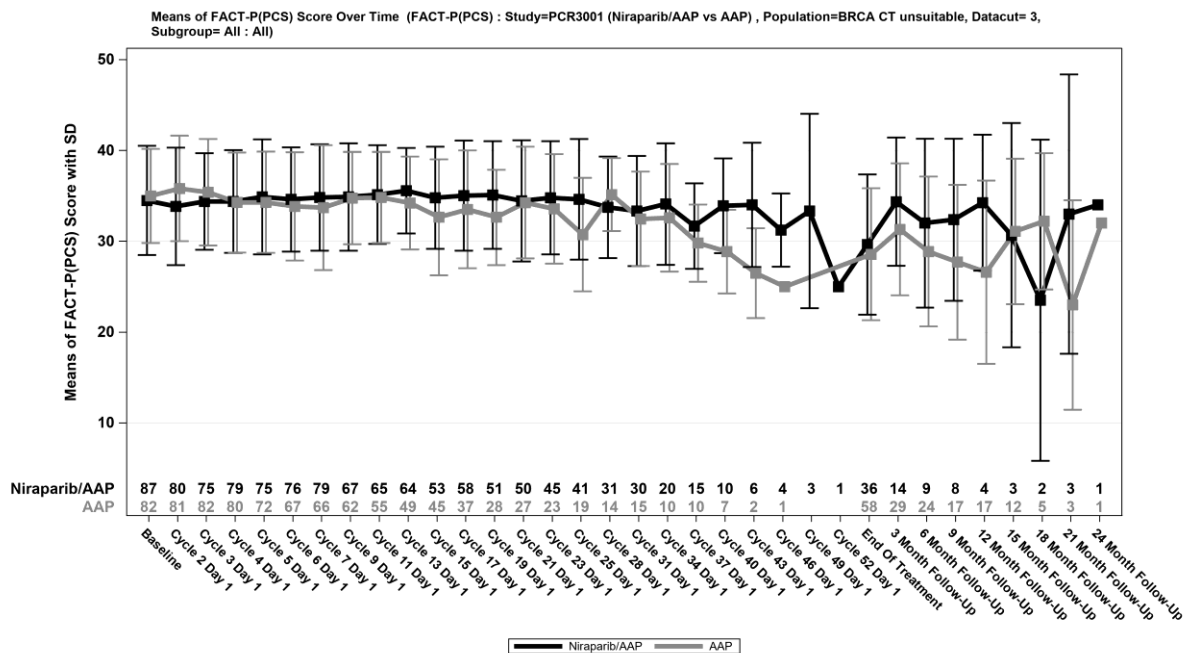


Abbildung 4-31: Verlaufswerte für *Prostata Cancer Subscale (PCS) – FACT-PCS* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für *Prostate Cancer Subscale (PCS)- Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2								
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8888	1,06 [0,45; 2,49] p=0,8885	0,60% [-8,30%; 9,60%] p=0,8884	1,09 [0,44; 2,69] p=0,8510
Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2								
Zielpopulation	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PCS: Prostate Cancer Subscale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2* im Interventionsarm 10 Ereignisse (10,9%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (10,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,44; 2,69]; p=0,8510).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2* im Interventionsarm 4 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für *Prostate Cancer Subscale (PCS) – Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2								
Zielpopulation	43/92 (46,7%)	21,39 [10,61; 26,81]	44/88 (50,0%)	16,53 [12,95; 18,46]	0,88 [0,49; 1,57] p=0,6625	0,94 [0,69; 1,26] p=0,6617	-3,30% [-17,90%; 11,30%] p=0,6615	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4850
Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2								
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,25; 1,40] p=0,2323	0,64 [0,30; 1,34] p=0,2365	-6,20% [-16,30%; 3,90%] p=0,2311	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1566
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PCS: Prostate Cancer Subscale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2* im Interventionsarm 43 Ereignisse (46,7%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,39 Monate im Interventionsarm und 16,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,56; 1,31]; p=0,4850).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2* im Interventionsarm 10 Ereignisse (10,9%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (17,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,25; 1,25]; p=0,1566).

4.3.1.3.1.4 Trial-Outcome-Index (TOI)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Trial-Outcome-Index (TOI)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Gesamtscore Trial-Outcome-Index (TOI) setzt sich aus folgenden Subskalen zusammen:

- Prostate Cancer Subscale (PCS)
- Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB)
- Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für *Trial-Outcome-Index (TOI)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	77,63	12,46	82	78,50	12,21
Zyklus 2	80	75,29	14,15	81	79,32	12,86
Zyklus 3	75	76,13	13,07	82	78,60	12,68
Zyklus 4	79	75,22	13,53	80	76,65	12,36
Zyklus 5	75	76,85	14,21	72	76,79	13,04
Zyklus 6	76	76,16	14,21	67	76,21	13,96
Zyklus 7	79	77,32	13,30	66	76,05	14,13
Zyklus 9	67	76,57	13,59	62	78,26	11,75
Zyklus 11	65	77,69	12,93	55	78,78	11,76
Zyklus 13	64	78,50	11,35	49	76,33	11,53
Zyklus 15	53	77,66	12,26	45	73,44	12,98

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 17	58	77,47	13,74	37	75,92	13,47
Zyklus 19	51	78,26	13,11	28	72,43	12,15
Zyklus 21	50	76,88	14,55	27	78,15	11,77
Zyklus 23	45	76,93	14,48	23	77,44	10,22
Zyklus 25	41	77,59	15,90	19	71,84	13,62
Zyklus 28	31	74,84	11,93	14	78,00	9,41
Zyklus 31	30	75,10	12,88	15	77,07	8,98
Zyklus 34	20	77,60	11,23	10	76,00	11,70
Zyklus 37	15	71,87	10,84	10	71,80	9,64
Zyklus 40	10	76,60	10,01	7	74,57	6,21
Zyklus 43	6	77,67	10,37	2	67,00	2,83
Zyklus 46	4	75,00	9,63	1	67,00	-
Zyklus 49	3	79,00	18,33	-	-	-
Zyklus 52	1	59,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	62,42	18,24	58	62,53	17,73
3 Monate Follow-up	14	71,64	16,70	29	66,93	16,80
6 Monate Follow-up	9	63,67	22,66	24	64,00	17,98
9 Monate Follow-up	8	66,50	19,24	17	59,29	18,95
12 Monate Follow-up	4	70,50	19,02	17	60,35	21,47
15 Monate Follow-up	3	70,33	25,15	12	68,67	16,52
18 Monate Follow-up	2	53,00	36,77	5	71,80	14,55
21 Monate Follow-up	3	69,00	35,79	3	54,33	29,87
24 Monate Follow-up	1	80,00	-	1	79,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Trial-Outcome-Index (TOI)* im Interventionsarm bei 77,63 und im Kontrollarm bei 78,50. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 62,42 und im Kontrollarm bei 62,53.

In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Trial-Outcome-Index (TOI)* grafisch dargestellt.

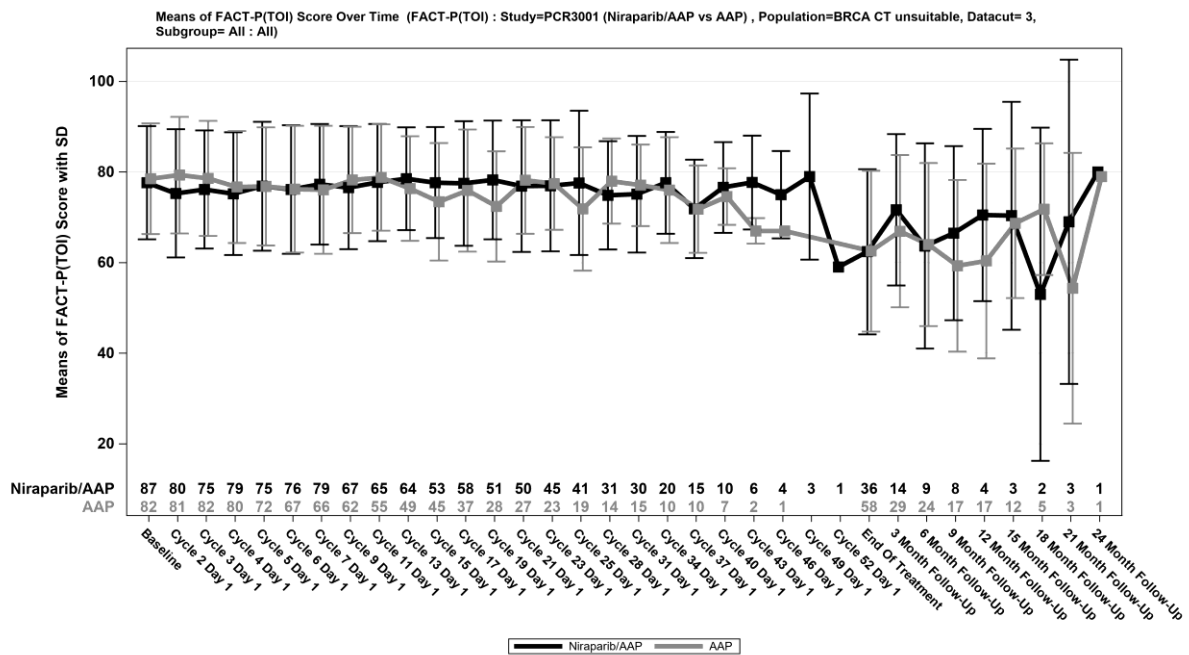


Abbildung 4-32: Verlaufswerte für *Trial-Outcome-Index (TOI)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für *Trial-Outcome-Index (TOI)- Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6								
Zielpopulation	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,90] p=0,2750	0,48 [0,12; 1,85] p=0,2859	-3,60% [-10,00%; 2,80%] p=0,2756	0,46 [0,11; 1,82] p=0,2654
Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, TOI: Trial-Outcome-Index, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6* im Interventionsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (6,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,11; 1,82]; p=0,2654).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für *Trial-Outcome-Index (TOI)- Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6								
Zielpopulation	37/92 (40,2%)	14,72 [7,39; 24,77]	45/88 (51,1%)	14,09 [9,33; 16,62]	0,64 [0,36; 1,16] p=0,1426	0,79 [0,57; 1,08] p=0,1439	-10,90% [-25,40%; 3,60%] p=0,1392	0,84 [0,54; 1,29] p=0,4237
Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6								
Zielpopulation	14/92 (15,2%)	NA [35,02; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,32; 1,51] p=0,3596	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3608	-5,20% [-16,40%; 5,90%] p=0,3584	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2283
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, TOI: Trial-Outcome-Index, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6* im Interventionsarm 37 Ereignisse (40,2%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (51,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,72 Monate im Interventionsarm und 14,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4237).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6* im Interventionsarm 14 Ereignisse (15,2%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (20,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,32; 1,31]; p=0,2283).

4.3.1.3.1.3.1.5 Pain Related Subscale (PRS)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Pain Related Subscale (PRS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt Pain Related Subscale setzt sich aus 4 schmerzbezogenen Items zusammen. Drei Schmerzfragen der PCS (P1, P2, P3) und einer Schmerzfrage des PWB des FACT-G (GP4). Die Fragen beziehen sich auf den Zustand der letzten 7 Tage und wird ebenfalls auf einer Skala von 0-4 bewertet.

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für Pain Related Subscale (PRS) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	13,07	3,39	82	13,29	3,13
Zyklus 2	80	13,03	3,45	81	13,52	3,20
Zyklus 3	75	13,77	2,59	82	13,70	2,88
Zyklus 4	79	13,32	2,95	80	12,89	3,29
Zyklus 5	75	13,71	3,14	72	13,10	3,27
Zyklus 6	76	13,49	3,17	67	12,66	3,60
Zyklus 7	79	13,67	2,91	66	12,64	3,50
Zyklus 9	67	13,69	2,91	62	13,18	3,03
Zyklus 11	65	13,52	3,16	55	12,89	2,96
Zyklus 13	64	13,69	2,50	49	12,65	2,98
Zyklus 15	53	13,08	3,46	45	11,98	4,06
Zyklus 17	58	12,85	4,08	37	12,49	3,48

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

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 19	51	13,02	3,86	28	12,32	3,70
Zyklus 21	50	13,04	3,60	27	13,33	2,82
Zyklus 23	45	13,76	3,69	23	12,09	3,68
Zyklus 25	41	12,66	4,66	19	11,32	3,27
Zyklus 28	31	12,74	4,06	14	13,07	2,76
Zyklus 31	30	12,57	3,93	15	12,53	2,90
Zyklus 34	20	12,60	4,42	10	13,60	4,17
Zyklus 37	15	11,87	3,36	10	11,00	3,37
Zyklus 40	10	13,20	2,86	7	12,14	2,85
Zyklus 43	6	14,00	2,45	2	12,00	0,00
Zyklus 46	4	14,25	2,36	1	8,00	-
Zyklus 49	3	12,33	4,04	-	-	-
Zyklus 52	1	11,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	9,94	4,78	58	9,62	4,94
3 Monate Follow-up	14	12,21	4,79	29	10,72	5,43
6 Monate Follow-up	9	10,44	5,22	24	10,29	4,45
9 Monate Follow-up	8	10,75	6,32	17	9,35	5,97
12 Monate Follow-up	4	11,25	4,57	17	9,12	5,17
15 Monate Follow-up	3	9,67	7,10	12	11,17	3,83
18 Monate Follow-up	2	10,50	7,78	5	11,80	2,95
21 Monate Follow-up	3	10,33	7,37	3	7,67	5,51
24 Monate Follow-up	1	15,00	-	1	10,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *Pain Related Subscale (PRS)* im Interventionsarm bei 13,07 und im Kontrollarm bei 13,29. Der Mittelwert an dem letzten

verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 9,94 und im Kontrollarm bei 9,62.

In der Abbildung 4-33 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *Pain Related Subscale (PRS)* grafisch dargestellt.

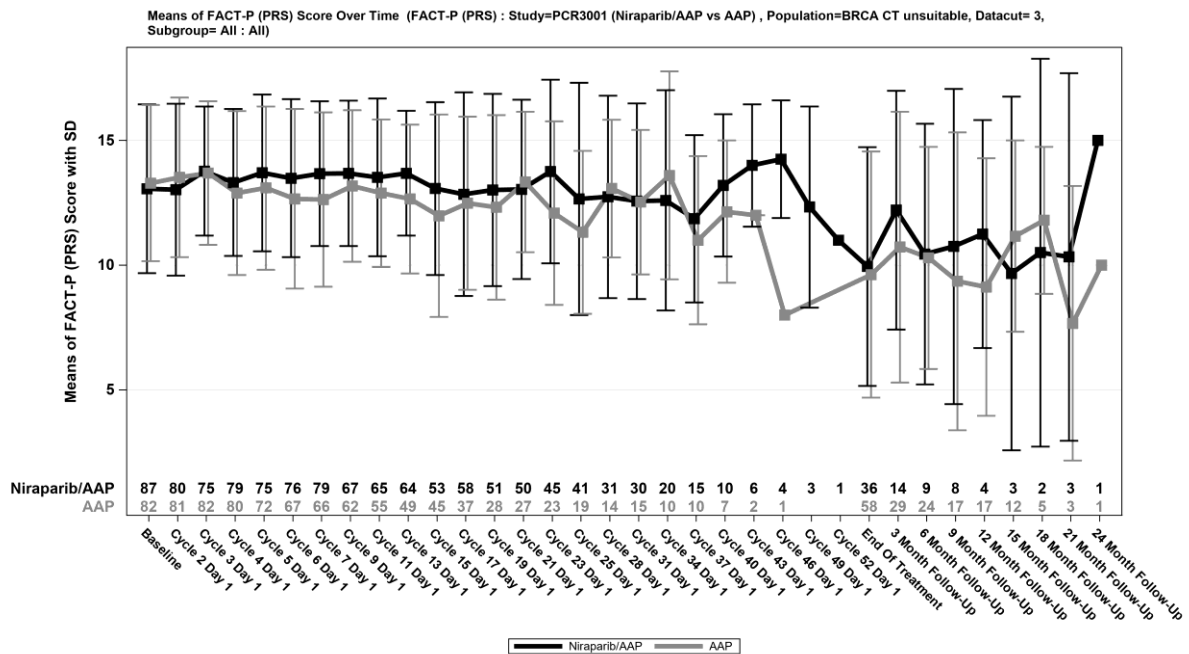


Abbildung 4-33: Verlaufswerte für *Pain Related Subscale (PRS)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für *Pain Related Subscale (PRS) – Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Pain Related Subscale (PRS) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4								
Zielpopulation	18/92 (19,6%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,60; 2,77] p=0,5225	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5227	3,70% [-7,50%; 14,80%] p=0,5201	1,42 [0,70; 2,85] p=0,3271
Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4								
Zielpopulation	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/88 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,28; 5,93] p=0,7454	1,27 [0,29; 5,54] p=0,7454	0,90% [-4,70%; 6,60%] p=0,7440	1,20 [0,27; 5,37] p=0,8142
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PRS: Pain Related Subscale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Pain Related Subscale (PRS) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 2,4* im Interventionsarm 18 Ereignisse (19,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (15,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,70; 2,85]; p=0,3271)

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 2,4* im Interventionsarm 4 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (3,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,27; 5,37]; p=0,8142).

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Pain Related Subscale (PRS) – Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
Pain Related Subscale (PRS) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4								
Zielpopulation	54/92 (58,7%)	9,23 [2,79; 12,91]	59/88 (67,0%)	5,55 [3,71; 9,23]	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2480	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2476	-8,30% [-22,40%; 5,70%] p=0,2444	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1115
Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4								
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0750	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0796	-11,00% [-23,00%; 1,00%] p=0,0728	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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 erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PRS: Pain Related Subscale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Pain Related Subscale (PRS)* – *erste Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 2,4* im Interventionsarm 54 Ereignisse (58,7%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (67,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate im Interventionsarm und 5,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,50; 1,07]; p=0,1115).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Pain Related Subscale (PRS)* – *dauerhafte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 2,4* im Interventionsarm 15 Ereignisse (16,3%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (27,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 34,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,27; 0,98]; p=0,0421).

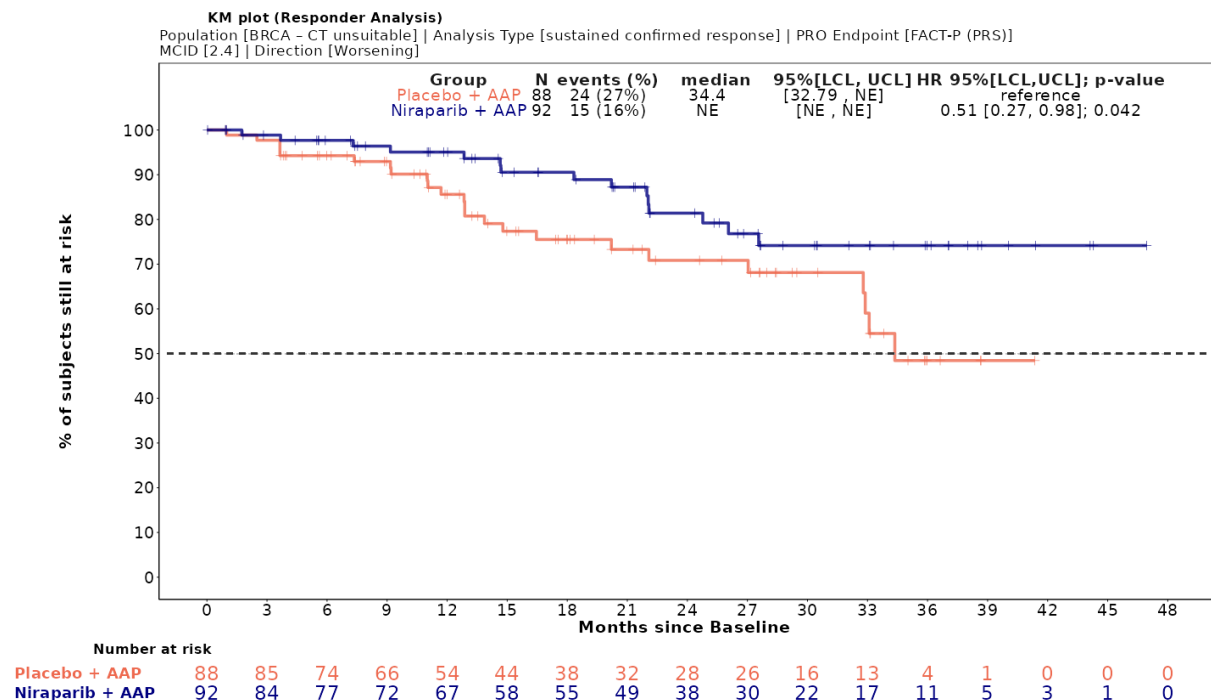


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für *Pain Related Subscale (PRS)* – *dauerhafte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 2,4* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.3.1.6 FAPSI-8

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FAPSI-8 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-80: Verlaufswerte für *FAPSI-8* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1 (Baseline)	87	25,86	4,34	82	26,61	4,04
Zyklus 2	80	25,76	4,99	81	26,91	4,62
Zyklus 3	75	26,63	4,02	82	27,05	4,47
Zyklus 4	79	26,15	4,00	80	26,44	4,28
Zyklus 5	75	26,53	4,48	72	26,38	4,63
Zyklus 6	76	26,41	4,54	67	26,25	4,94
Zyklus 7	79	26,99	4,12	66	25,99	5,19
Zyklus 9	67	26,60	4,45	62	26,66	4,46
Zyklus 11	65	26,82	4,43	55	26,49	3,98
Zyklus 13	64	27,13	3,53	49	26,69	3,90
Zyklus 15	53	26,60	4,29	45	25,53	4,87
Zyklus 17	58	26,57	5,11	37	26,03	4,71
Zyklus 19	51	26,84	4,58	28	25,50	4,06
Zyklus 21	50	26,50	4,80	27	27,04	4,69
Zyklus 23	45	26,82	4,74	23	25,48	5,14
Zyklus 25	41	26,56	4,59	19	23,68	5,22
Zyklus 28	31	25,84	4,67	14	26,86	2,77
Zyklus 31	30	25,90	4,38	15	25,67	3,60
Zyklus 34	20	25,80	4,92	10	26,40	6,17
Zyklus 37	15	24,27	4,33	10	24,30	3,86
Zyklus 40	10	25,10	3,81	7	24,71	3,30
Zyklus 43	6	27,00	4,15	2	24,00	4,24
Zyklus 46	4	24,75	3,69	1	20,00	-
Zyklus 49	3	24,00	5,57	-	-	-
Zyklus 52	1	19,00	-	-	-	-
Ende der Behandlung	36	21,42	6,03	58	21,35	6,12
3 Monate Follow-up	14	25,43	4,86	29	23,03	5,69
6 Monate Follow-up	9	22,78	6,85	24	21,33	6,22
9 Monate Follow-up	8	22,75	5,95	17	20,65	8,39

MAGNITUDE	Niraparib/AAP			AAP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
12 Monate Follow-up	4	24,25	6,50	17	20,29	7,63
15 Monate Follow-up	3	21,00	12,29	12	23,42	6,42
18 Monate Follow-up	2	17,50	13,44	5	24,20	2,95
21 Monate Follow-up	3	22,67	11,02	3	17,67	8,51
24 Monate Follow-up	1	26,00	-	1	23,00	-

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *FAPSI-8* im Interventionsarm bei 25,86 und im Kontrollarm bei 26,61. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zum Ende der Behandlung liegt im Interventionsarm bei 21,42 und im Kontrollarm bei 21,35.

In der Abbildung 4-35 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FAPSI-8* grafisch dargestellt.

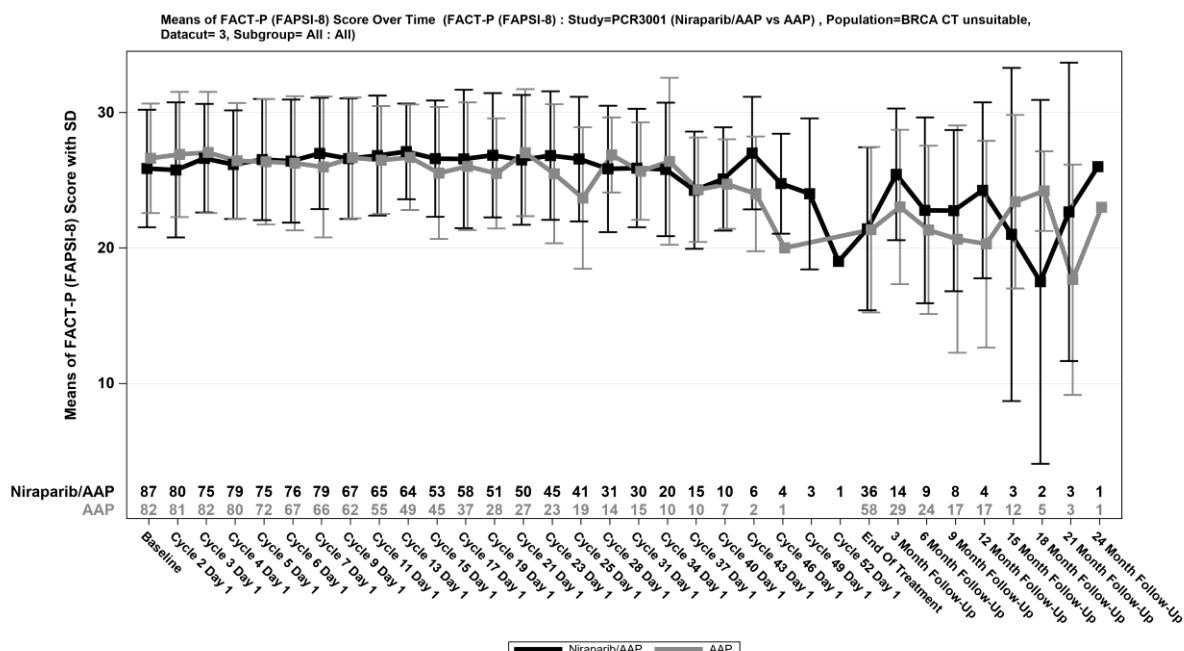


Abbildung 4-35: Verlaufswerte für *FAPSI-8* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für *FAPSI-8- Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
FAPSI-8 – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8								
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,72] p=0,4221	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4235	-3,90% [-13,20%; 5,50%] p=0,4214	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5714
FAPSI-8 – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8								
Zielpopulation	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FAPSI-8 – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8* im Interventionsarm 9 Ereignisse (9,8%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (13,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,33; 1,85]; p=0,5714).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FAPSI-8 – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8* im Interventionsarm 4 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für *FAPSI-8 - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (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
FAPSI-8 – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8								
Zielpopulation	45/92 (48,9%)	7,46 [4,17; 16,59]	55/88 (62,5%)	12,95 [5,55; 14,75]	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0674	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0690	-13,60% [-28,00%; 0,80%] p=0,0640	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8801
FAPSI-8 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8								
Zielpopulation	13/92 (14,1%)	NA [35,02; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,80] p=0,5906	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5903	-2,90% [-13,50%; 7,70%] p=0,5899	0,73 [0,35; 1,54] p=0,4089
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2; FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 8 Item Version; 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FAPSI-8 – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8* im Interventionsarm 45 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (62,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,46 Monate im Interventionsarm und 12,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,65; 1,44]; p=0,8801).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FAPSI-8 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8* im Interventionsarm 13 Ereignisse (14,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (17,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,35; 1,54]; p=0,4089).

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

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 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-83: Operationalisierung von *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
MAGNITUDE	<p>Die <i>UE</i> werden als unter Behandlung auftretende <i>UE</i> (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei erfolgt die Erfassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Dokumentation der <i>UE</i> durch den Studienarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Codierung der <i>UE</i> erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 24.0 nach <i>Systemorganklassen</i> (<i>System Organ Class, SOC</i>) und <i>Bevorzugten Begriffen</i> (<i>Preferred Term, PT</i>).</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtrate UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)</i> • <i>Gesamtrate Schwerwiegende UE</i> • <i>Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> • <i>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> • <i>UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad)</i>

- *Anämie*
- *Neutropenie*
- *Thrombozytopenie*
- *Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise)*
- *Hypokaliämie*
- *Flüssigkeitsretention/Ödeme*
- *Hepatotoxizität*
- *Rhabdomyolyse/Myopathie*
- *Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingte Frakturen)*
- *Ischämische Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt*
- *Herzversagen*
- *Arrhythmien*
- *Zerebrovaskuläre Ereignisse*
- *Akute Myeloische Leukämie*

Des Weiteren werden auch UE auf Ebene der nach MedDRA kodierten SOC und PT entsprechend der Dossievorlage dargestellt. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 24.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

- *UE unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$, zusätzlich alle Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
- *Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert (deskriptive Analysen, mindestens ein Patient in einem Interventionsarm)*
- *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert*

Die UE von besonderem Interesse setzen sich aus verschiedenen PTs oder SMQs zusammen. Eine detaillierte Darstellung der entsprechenden PT und/oder SMQs Zusammensetzung findet sich im CSR (78) und in Anhang 4-I.

Auswertungen:

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 unstratifiziertem Cox-Proportional-HazardModell 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 unstratifiziert berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenzel-Methode.

Für alle statistisch signifikanten SOC's und PTs 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.

Studie	Operationalisierung
	<p>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-G befinden.</p> <p><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.</p> <p><u>Zielpopulation:</u> Für die Analyse wurde die Zielpopulation der nicht für eine Chemotherapie klinisch indizierten Patienten herangezogen. Die Ergebnisse der Kohorte 3 werden ergänzend in Anhang 4-J dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 15. Mai 2023 (FA).</p>
<p>Abkürzungen: 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</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet.

Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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 – Unerwünschten Ereignisse* ist somit als „niedrig“ einzustufen.

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

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

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – GesamtratenTabelle 4-85: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%; 3,40%] p=0,3145	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,75 [0,95; 3,25] p=0,0737	1,44 [0,96; 2,14] p=0,0777	12,80% [-1,00%; 26,70%] p=0,0698	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	4,50 [2,69; 12,39]	53/88 (60,2%)	10,25 [5,91; 16,69]	1,59 [0,86; 2,95] p=0,1423	1,17 [0,95; 1,45] p=0,1453	10,40% [-3,40%; 24,30%] p=0,1394	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2812
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,87; 5,83] p=0,0882	2,05 [0,88; 4,79] p=0,0972	8,30% [-1,10%; 17,80%] p=0,0827	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* im Interventionsarm 92 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (98,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,49 Monate im Interventionsarm und 0,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes (HR=1,45 [1,07; 1,95]; p=0,0152).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerewiegende unerwünschte Ereignisse* im Interventionsarm 39 Ereignisse (42,4%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (29,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 30,09 Monate im Interventionsarm und 33,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,72; 1,96]; p=0,4936).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Interventionsarm 65 Ereignisse (70,7%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (60,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,50 Monate im Interventionsarm und 10,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,85; 1,76]; p=0,2812).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* im Interventionsarm 15 Ereignisse (16,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (8,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [0,68; 4,18]; p=0,2555).

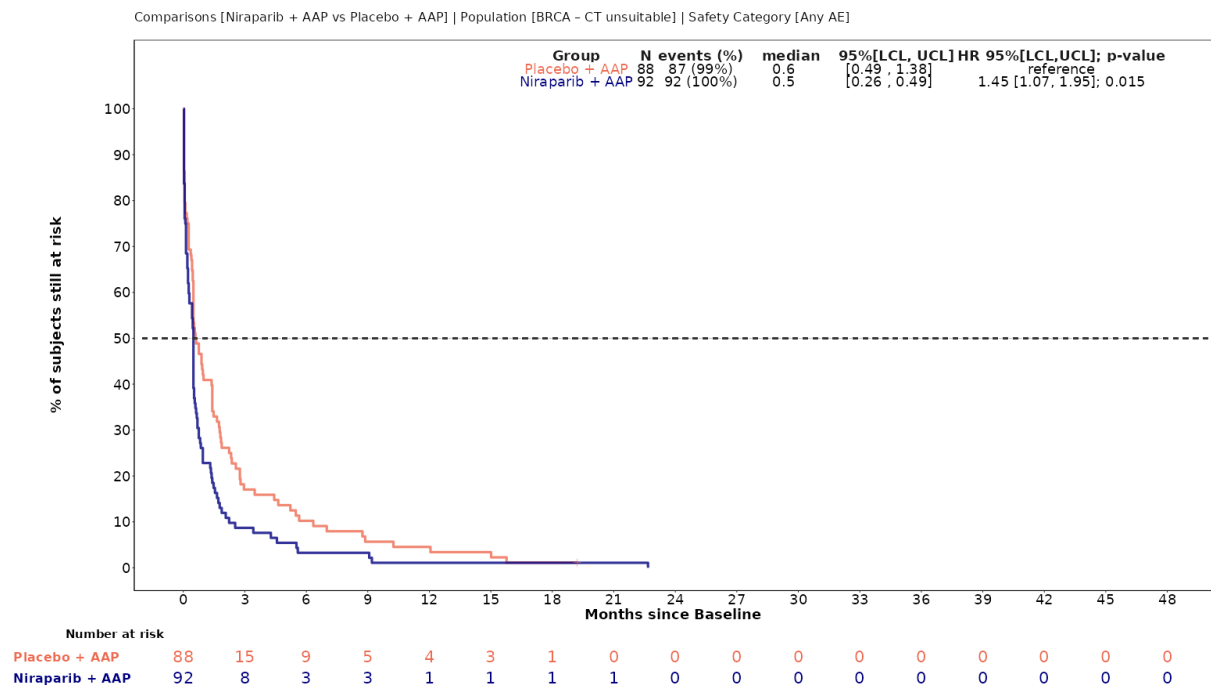


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE

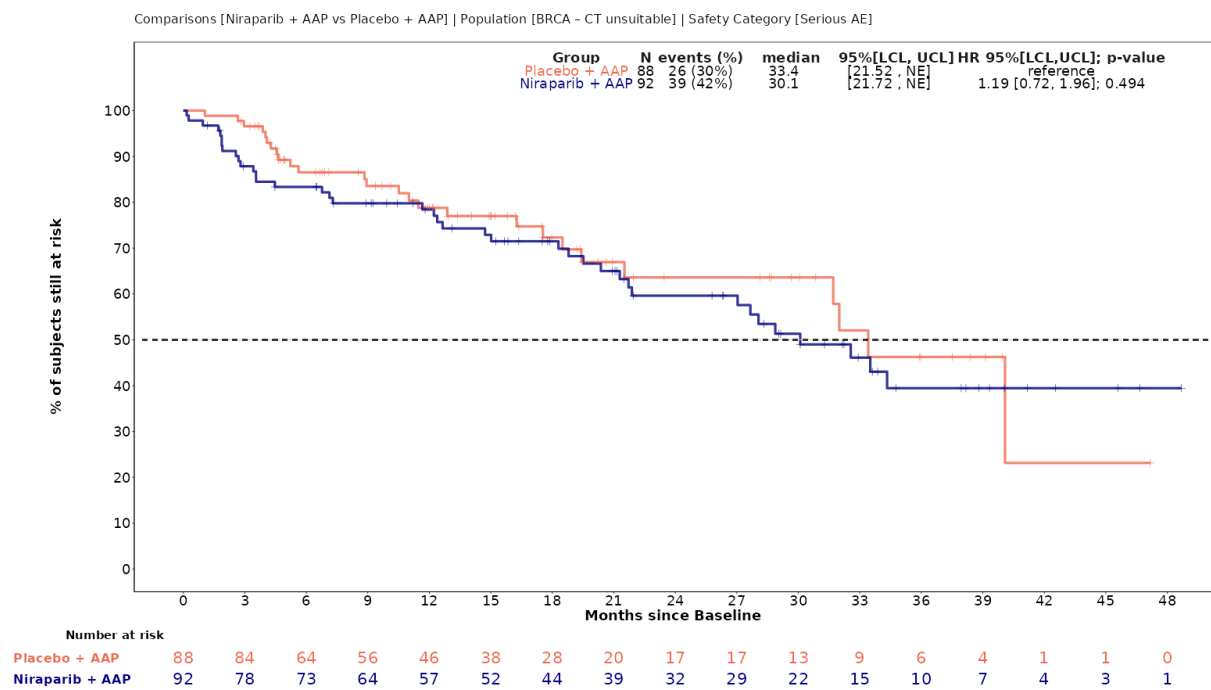


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE

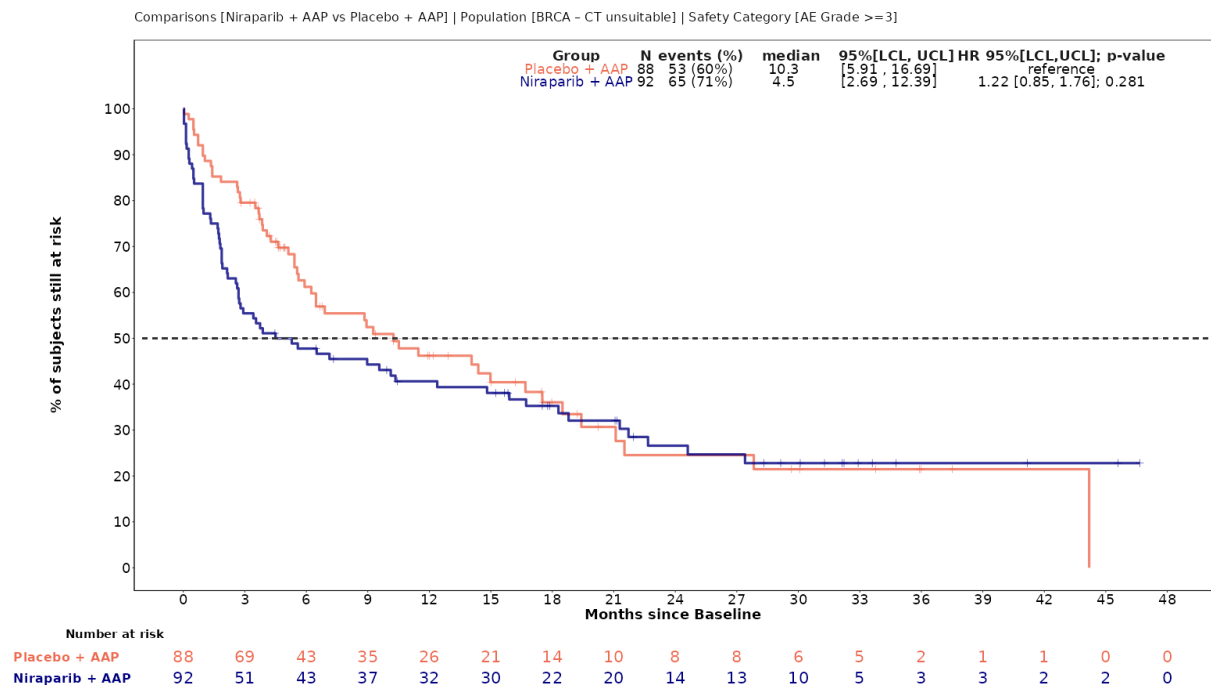


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE

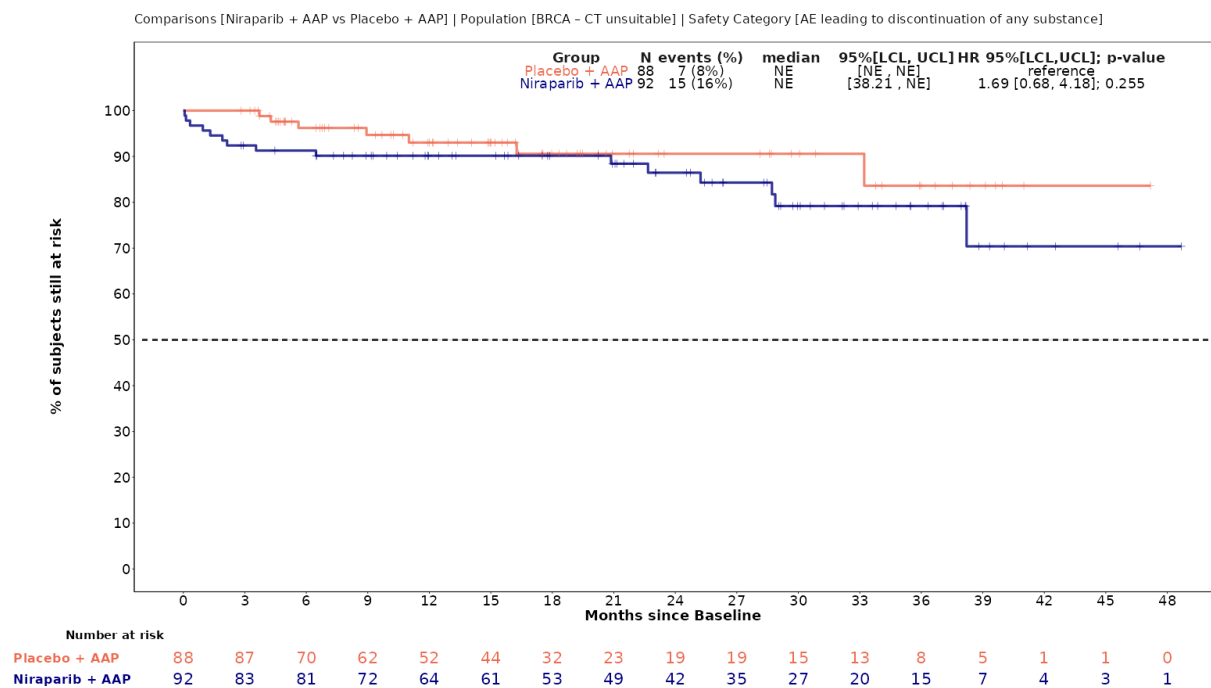


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE

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

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 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT**4.3.1.3.1.4.2.1 Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 4-86: Detaildarstellung *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	65/92 (70,7%)	1,81 [0,92; 5,49]	47/88 (53,4%)	8,57 [5,22; NA]	2,10 [1,14; 3,88] p=0,0174	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0198	17,20% [3,30%; 31,20%] p=0,0156	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0071
Obstipation	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,15; 4,31] p=0,0163	1,76 [1,09; 2,84] p=0,0197	16,50% [3,30%; 29,60%] p=0,0140	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214
Übelkeit	31/92 (33,7%)	NA [NA; NA]	20/88 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,89; 3,34] p=0,1035	1,48 [0,92; 2,40] p=0,1080	11,00% [-2,10%; 24,00%] p=0,0991	1,53 [0,87; 2,70] p=0,1366
Erbrechen	14/92 (15,2%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,45 [0,90; 6,70] p=0,0739	2,23 [0,90; 5,55] p=0,0840	8,40% [-0,60%; 17,40%] p=0,0684	2,09 [0,80; 5,46] p=0,1310
Abdominalschmerz	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,37] p=0,1514	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1616	-5,90% [-14,00%; 2,20%] p=0,1508	0,39 [0,13; 1,15] p=0,0890
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	58/92 (63,0%)	7,26 [3,02; 14,23]	43/88 (48,9%)	15,77 [8,87; NA]	1,78 [0,98; 3,24] p=0,0560	1,29 [0,99; 1,68] p=0,0594	14,20% [-0,20%; 28,50%] p=0,0530	1,47 [0,99; 2,18] p=0,0566
Ermüdung	27/92 (29,3%)	NA [33,05; NA]	20/88 (22,7%)	NA [32,00; NA]	1,41 [0,72; 2,76] p=0,3134	1,29 [0,78; 2,13] p=0,3152	6,60% [-6,20%; 19,40%] p=0,3098	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4689

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

Studie – MAGNITUDE	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
Asthenie	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,80; 3,86] p=0,1564	1,59 [0,83; 3,06] p=0,1617	8,10% [-3,00%; 19,20%] p=0,1512	1,57 [0,77; 3,23] p=0,2148
Ödem peripher	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,72; 5,02] p=0,1888	1,78 [0,74; 4,25] p=0,1961	6,20% [-2,90%; 15,30%] p=0,1830	1,59 [0,63; 3,99] p=0,3276
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,91 [1,58; 5,36] p=0,0005	1,81 [1,27; 2,58] p=0,0010	25,80% [11,80%; 39,80%] p=0,0003	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022
Anämie	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082
Thrombozytopenie	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,35; 7,12] p=0,0061	2,55 [1,26; 5,18] p=0,0096	15,90% [4,90%; 26,80%] p=0,0046	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174
Neutropenie	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,93; 8,02] p=0,0596	2,49 [0,93; 6,69] p=0,0710	8,40% [-0,20%; 17,10%] p=0,0543	2,20 [0,78; 6,20] p=0,1349
Lymphopenie	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,11; 24,66] p=0,0212	4,78 [1,08; 21,22] p=0,0395	8,60% [1,50%; 15,70%] p=0,0173	4,51 [0,98; 20,63] p=0,0523
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	50/92 (54,3%)	13,67 [8,94; 22,67]	44/88 (50,0%)	15,67 [9,04; 27,24]	1,19 [0,66; 2,14] p=0,5605	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5603	4,30% [-10,20%; 18,90%] p=0,5590	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9215
Arthralgie	19/92 (20,7%)	NA [34,30; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,81; 4,09] p=0,1435	1,65 [0,83; 3,27] p=0,1494	8,20% [-2,60%; 18,90%] p=0,1382	1,40 [0,67; 2,96] p=0,3740
Rückenschmerzen	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	22/88 (25,0%)	NA [27,24; NA]	0,78 [0,39; 1,57] p=0,4881	0,83 [0,48; 1,42] p=0,4879	-4,30% [-16,60%; 7,90%] p=0,4870	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2899

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

Studie – MAGNITUDE	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
Knochenschmerzen	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,34; 2,12] p=0,7341	0,87 [0,39; 1,95] p=0,7336	-1,60% [-11,00%; 7,80%] p=0,7336	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4379
Schmerz in einer Extremität	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [32,92; NA]	0,50 [0,16; 1,57] p=0,2314	0,53 [0,18; 1,52] p=0,2395	-4,80% [-12,60%; 3,10%] p=0,2311	0,45 [0,15; 1,34] p=0,1492
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	47/92 (51,1%)	16,30 [6,44; NA]	36/88 (40,9%)	32,16 [9,20; NA]	1,51 [0,84; 2,72] p=0,1721	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1749	10,20% [-4,30%; 24,70%] p=0,1685	1,24 [0,80; 1,91] p=0,3377
Hyperglykämie	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,70; 3,85] p=0,2515	1,53 [0,73; 3,19] p=0,2558	6,00% [-4,20%; 16,20%] p=0,2466	1,41 [0,64; 3,11] p=0,3994
Appetit vermindert	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [37,39; NA]	2,66 [0,98; 7,21] p=0,0481	2,39 [0,97; 5,88] p=0,0578	9,50% [0,30%; 18,70%] p=0,0434	2,33 [0,90; 6,03] p=0,0801
Hypokaliämie	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,53; 3,30] p=0,5574	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5578	2,80% [-6,50%; 12,20%] p=0,5550	1,18 [0,49; 2,81] p=0,7111
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	43/92 (46,7%)	21,06 [15,05; NA]	35/88 (39,8%)	21,16 [18,33; 33,41]	1,33 [0,73; 2,40] p=0,3471	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3481	7,00% [-7,50%; 21,40%] p=0,3444	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9664
Harnwegsinfektion	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,58; 3,87] p=0,4003	1,44 [0,62; 3,34] p=0,4027	4,00% [-5,20%; 13,10%] p=0,3964	1,18 [0,48; 2,91] p=0,7190
COVID-19	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [33,61; NA]	1,19 [0,47; 3,03] p=0,7129	1,17 [0,51; 2,68] p=0,7125	1,70% [-7,40%; 10,90%] p=0,7116	0,79 [0,32; 1,92] p=0,5984

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

Studie – MAGNITUDE	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
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	43/92 (46,7%)	27,40 [5,55; NA]	32/88 (36,4%)	37,39 [14,06; NA]	1,54 [0,84; 2,79] p=0,1593	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1623	10,40% [-3,90%; 24,70%] p=0,1555	1,43 [0,91; 2,27] p=0,1250
Hypertonie	35/92 (38,0%)	NA [20,37; NA]	23/88 (26,1%)	44,19 [32,16; NA]	1,74 [0,92; 3,27] p=0,0884	1,46 [0,94; 2,25] p=0,0926	11,90% [-1,60%; 25,40%] p=0,0842	1,60 [0,94; 2,71] p=0,0819
Untersuchungen								
Gesamte SOC	34/92 (37,0%)	NA [24,28; NA]	34/88 (38,6%)	24,90 [17,51; NA]	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8168	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8162	-1,70% [-15,80%; 12,50%] p=0,8163	0,81 [0,50; 1,31] p=0,3936
Gewicht erniedrigt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,15 [0,97; 10,17] p=0,0458	2,87 [0,96; 8,56] p=0,0588	8,50% [0,40%; 16,60%] p=0,0408	2,56 [0,82; 7,96] p=0,1051
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,38; 2,41] p=0,9163	0,96 [0,42; 2,19] p=0,9160	-0,50% [-9,70%; 8,70%] p=0,9161	0,83 [0,34; 2,02] p=0,6871
Alaninaminotransfe- rase erhöht	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,35] p=0,1288	0,42 [0,14; 1,33] p=0,1417	-5,90% [-13,50%; 1,70%] p=0,1284	0,39 [0,12; 1,26] p=0,1160
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	34/92 (37,0%)	NA [18,79; NA]	30/88 (34,1%)	NA [16,07; NA]	1,13 [0,61; 2,09] p=0,6889	1,08 [0,73; 1,61] p=0,6884	2,90% [-11,10%; 16,80%] p=0,6878	1,02 [0,63; 1,68] p=0,9207
Kopfschmerz	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,58; 3,57] p=0,4255	1,38 [0,62; 3,07] p=0,4272	3,90% [-5,60%; 13,40%] p=0,4219	1,28 [0,55; 3,01] p=0,5631
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	30/92 (32,6%)	NA [35,68; NA]	20/88 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,85; 3,19] p=0,1401	1,44 [0,88; 2,33] p=0,1441	9,90% [-3,10%; 22,90%] p=0,1356	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2913

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

Studie – MAGNITUDE	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
Husten	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,84; 7,39] p=0,0923	2,30 [0,84; 6,25] p=0,1039	7,40% [-1,00%; 15,80%] p=0,0863	2,00 [0,70; 5,72] p=0,1938
Dyspnoe	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,65; 4,63] p=0,2680	1,64 [0,68; 3,97] p=0,2735	5,10% [-3,80%; 14,00%] p=0,2627	1,49 [0,58; 3,81] p=0,4031
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	23/92 (25,0%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [30,55; NA]	1,06 [0,54; 2,10] p=0,8596	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8593	1,10% [-11,40%; 13,70%] p=0,8592	0,93 [0,51; 1,68] p=0,8094
Sturz	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,39; 2,32] p=0,9116	0,96 [0,44; 2,09] p=0,9114	-0,50% [-10,10%; 9,00%] p=0,9114	0,80 [0,34; 1,86] p=0,6037
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	40,28 [21,26; NA]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6065	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6058	-3,40% [-16,10%; 9,40%] p=0,6055	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3171
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,95; 4,94] p=0,0626	1,91 [0,95; 3,85] p=0,0695	10,40% [-0,30%; 21,10%] p=0,0579	1,94 [0,90; 4,14] p=0,0896
Schlaflosigkeit	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,87; 9,32] p=0,0729	2,63 [0,87; 7,95] p=0,0867	7,40% [-0,50%; 15,30%] p=0,0670	2,58 [0,82; 8,14] p=0,1050
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,75; 3,63] p=0,2140	1,51 [0,78; 2,93] p=0,2184	7,00% [-3,90%; 18,00%] p=0,2091	1,48 [0,72; 3,06] p=0,2872

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

Studie – MAGNITUDE	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
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,78; 4,86] p=0,1484	1,79 [0,80; 4,02] p=0,1558	7,20% [-2,40%; 16,90%] p=0,1427	1,72 [0,73; 4,06] p=0,2180
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	10,61 [1,33; 84,73] p=0,0066	9,56 [1,25; 73,18] p=0,0296	9,70% [3,00%; 16,50%] p=0,0046	8,59 [1,10; 67,32] p=0,0406
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,66; 6,18] p=0,2094	1,91 [0,68; 5,38] p=0,2184	5,20% [-2,80%; 13,20%] p=0,2032	1,49 [0,51; 4,41] p=0,4669
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 9% 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 finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=1,68 [1,15; 2,44]; p=0,0071). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Obstipation* (HR=1,93 [1,10; 3,38]; p=0,0214).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=2,05 [1,29; 3,23]; p=0,0022). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=2,01 [1,20; 3,36]; p=0,0082), *Thrombozytopenie* (HR=2,54 [1,18; 5,47]; p=0,0174).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der Betrachtung der zeit-adjustierten Analyse mit einem HR von 8,59 [1,10; 67,32]; p=0,0406.

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*: SOC und PT Ebene 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.

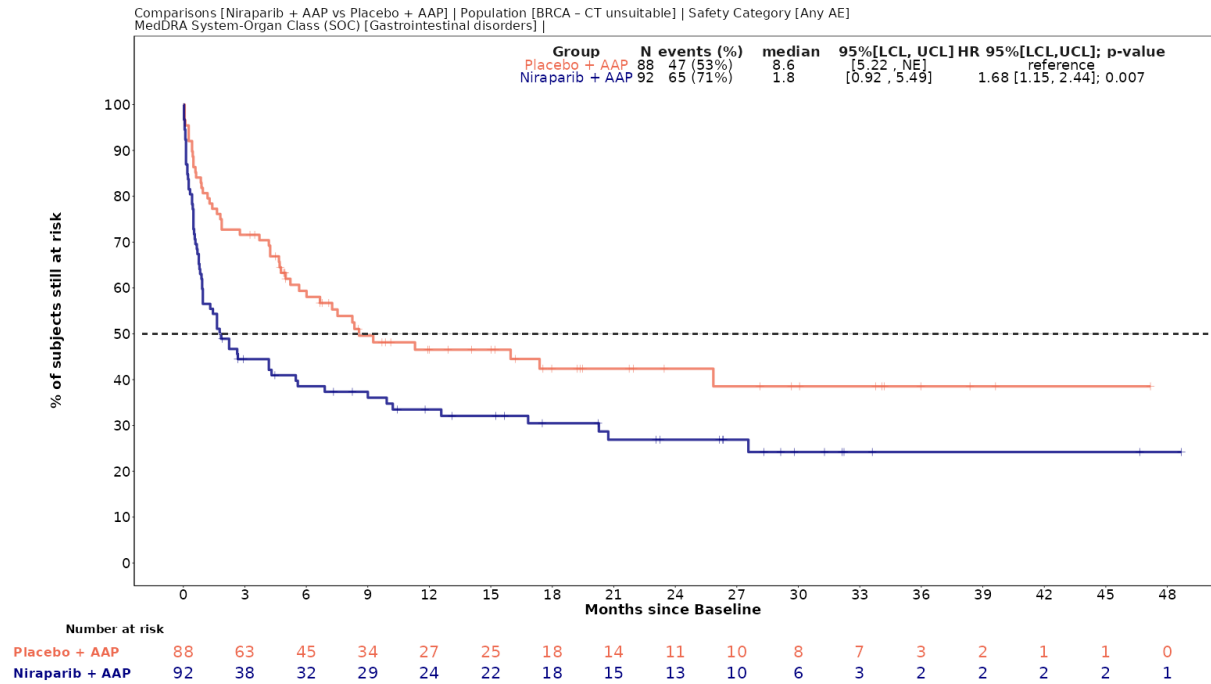


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Studie MAGNITUDE

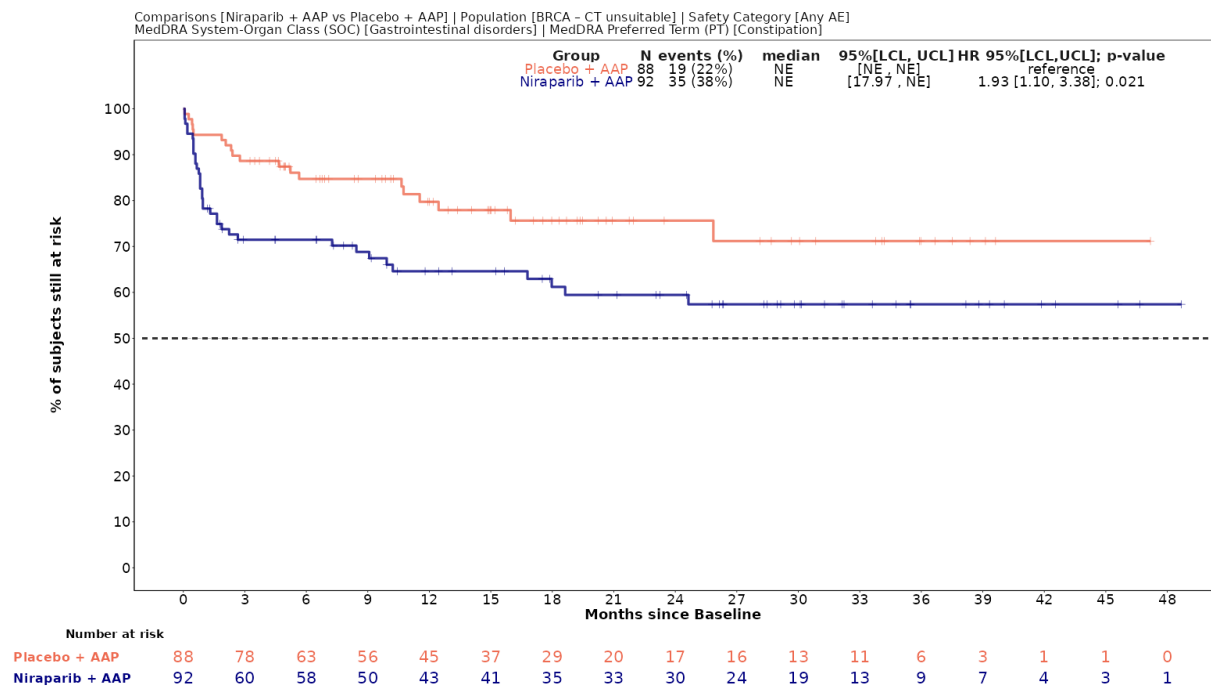


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT: Obstipation* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* in der Studie MAGNITUDE

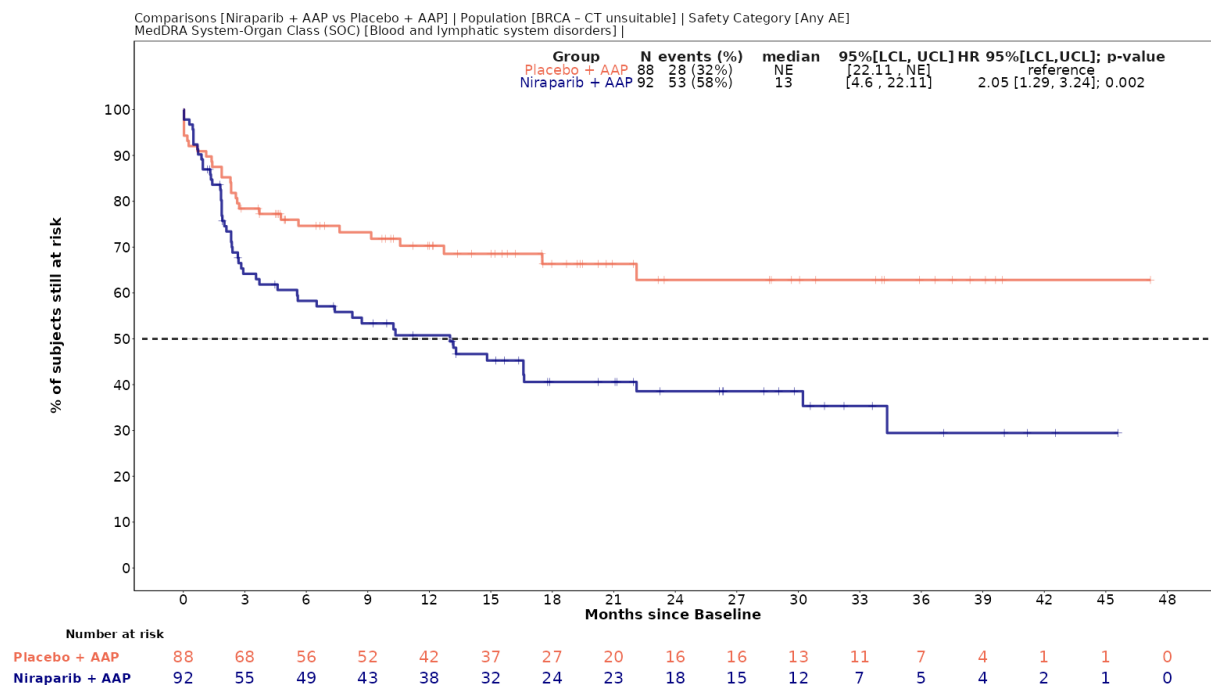


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* in der Studie MAGNITUDE

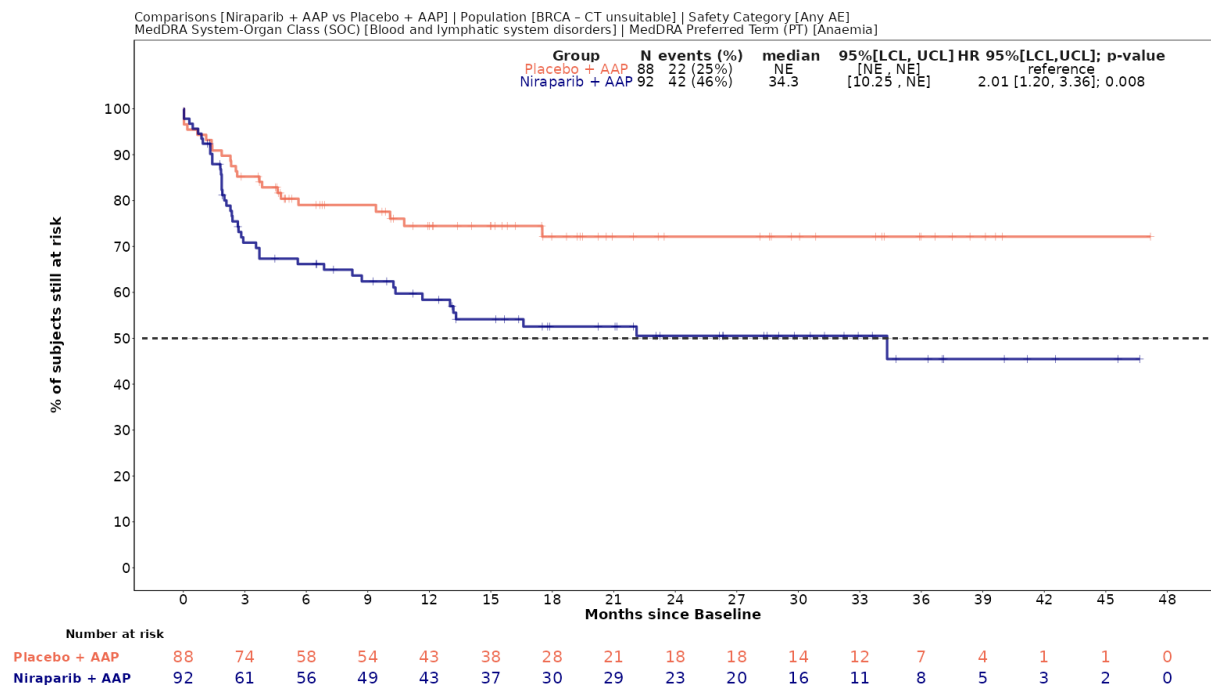


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – PT: *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* in der Studie MAGNITUDE

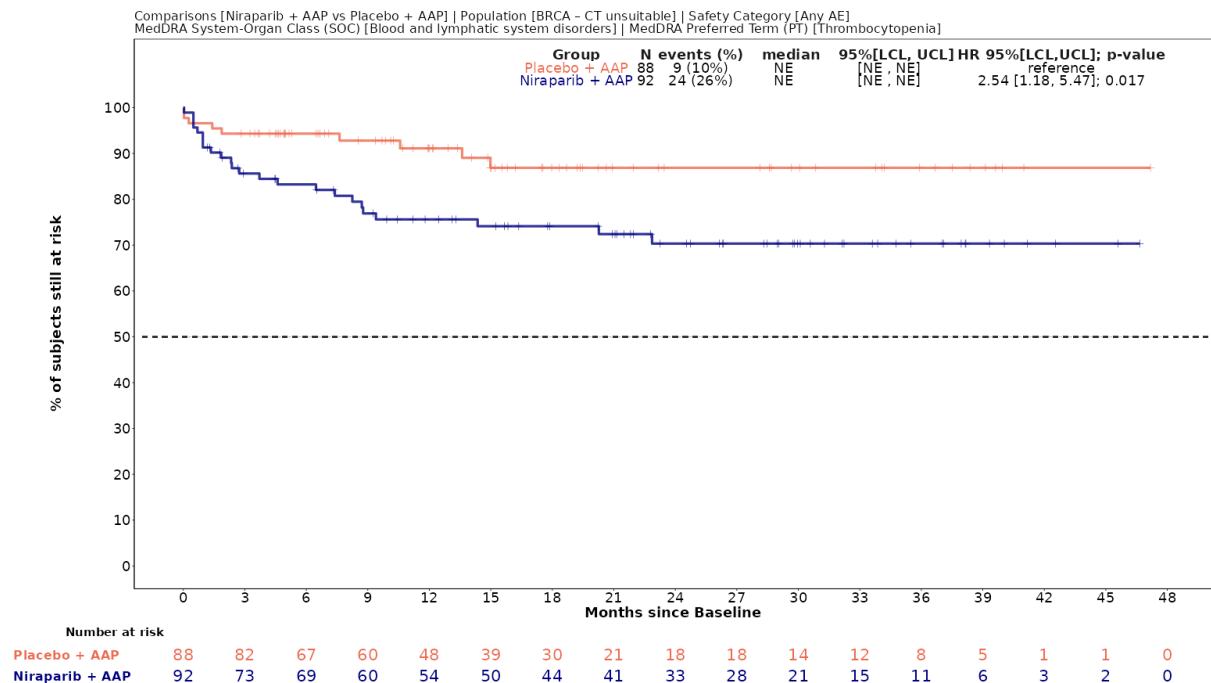


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – PT: *Thrombozytopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* in der Studie MAGNITUDE

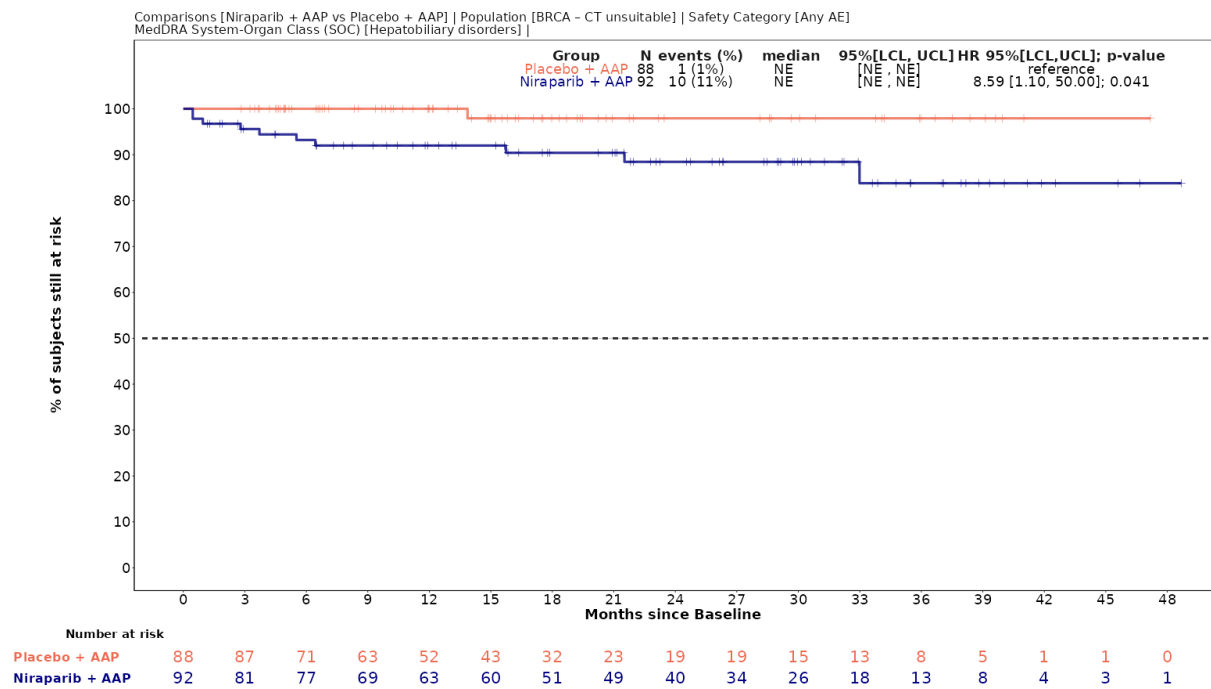


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* in der Studie MAGNITUDE

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

4.3.1.3.1.4.2.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-87: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	40,08 [40,08; NA]	1,15 [0,49; 2,73] p=0,7484	1,13 [0,54; 2,39] p=0,7480	1,60% [-8,30%; 11,60%] p=0,7473	0,81 [0,36; 1,81] p=0,6011
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,29 [1,01; 67,69] p=0,0204	7,65 [0,98; 59,93] p=0,0526	7,60% [1,40%; 13,70%] p=0,0163	6,52 [0,81; 52,52] p=0,0781
Anämie	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,07 [0,72; 51,48] p=0,0625	5,74 [0,70; 46,71] p=0,1024	5,40% [-0,10%; 10,90%] p=0,0554	5,02 [0,60; 41,97] p=0,1363
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,47; 13,08] p=0,2740	2,39 [0,48; 12,01] p=0,2896	3,20% [-2,40%; 8,70%] p=0,2668	1,83 [0,35; 9,64] p=0,4743
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,20; 2,91] p=0,6823	0,77 [0,21; 2,76] p=0,6824	-1,30% [-7,70%; 5,10%] p=0,6821	0,51 [0,14; 1,93] p=0,3215
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,28] p=0,4707	0,64 [0,19; 2,18] p=0,4737	-2,50% [-9,20%; 4,20%] p=0,4709	0,49 [0,14; 1,76] p=0,2742

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* 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 finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

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

4.3.1.3.1.4.2.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-88: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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								
Gesamte SOC	29/92 (31,5%)	NA [34,33; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,60 [1,97; 10,76] p=0,0002	3,47 [1,68; 7,17] p=0,0008	22,40% [11,20%; 33,70%] p<0,0001	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0010
Anämie	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,76; 10,60] p=0,0008	3,42 [1,56; 7,49] p=0,0022	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019
Thrombozytopenie	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,98; 22,22] p=0,0360	4,30 [0,96; 19,37] p=0,0572	7,50% [0,70%; 14,30%] p=0,0310	3,65 [0,78; 16,99] p=0,0994
Lymphopenie	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,47; 13,08] p=0,2740	2,39 [0,48; 12,01] p=0,2896	3,20% [-2,40%; 8,70%] p=0,2668	2,17 [0,42; 11,22] p=0,3577
Neutropenie	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,57; 43,68] p=0,1093	4,78 [0,57; 40,13] p=0,1493	4,30% [-0,80%; 9,40%] p=0,1008	4,51 [0,53; 38,67] p=0,1696
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	44,19 [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,09] p=0,9739	1,01 [0,57; 1,79] p=0,9738	0,20% [-11,60%; 12,00%] p=0,9738	0,95 [0,50; 1,82] p=0,8768
Hypertonie	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	16/88 (18,2%)	44,19 [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,17] p=0,9591	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9590	0,30% [-11,00%; 11,60%] p=0,9590	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9280

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	18/92 (19,6%)	NA [33,51; NA]	12/88 (13,6%)	NA [33,41; NA]	1,54 [0,69; 3,42] p=0,2873	1,44 [0,73; 2,80] p=0,2905	5,90% [-4,90%; 16,80%] p=0,2829	1,10 [0,53; 2,30] p=0,7939
Untersuchungen								
Gesamte SOC	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/88 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,25; 1,55] p=0,3082	0,66 [0,30; 1,47] p=0,3114	-5,00% [-14,60%; 4,60%] p=0,3074	0,58 [0,25; 1,38] p=0,2189
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,31; 4,65] p=0,7849	1,20 [0,33; 4,31] p=0,7847	0,90% [-5,50%; 7,20%] p=0,7839	1,15 [0,31; 4,27] p=0,8393
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7308	0,86 [0,37; 2,02] p=0,7303	-1,60% [-10,60%; 7,40%] p=0,7303	0,68 [0,28; 1,69] p=0,4097
Hypokaliämie	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,20; 2,91] p=0,6823	0,77 [0,21; 2,76] p=0,6824	-1,30% [-7,70%; 5,10%] p=0,6821	0,54 [0,14; 2,05] p=0,3671
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,43; 3,92] p=0,6392	1,27 [0,46; 3,53] p=0,6394	1,90% [-5,90%; 9,70%] p=0,6372	1,04 [0,36; 3,03] p=0,9417
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,71; 17,54] p=0,1015	3,35 [0,71; 15,68] p=0,1251	5,30% [-0,90%; 11,60%] p=0,0942	2,88 [0,60; 13,95] p=0,1877
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,42; 4,48] p=0,6054	1,34 [0,44; 4,06] p=0,6060	1,90% [-5,30%; 9,20%] p=0,6031	1,12 [0,35; 3,54] p=0,8482
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,32; 2,84] p=0,9312	0,96 [0,35; 2,62] p=0,9310	-0,30% [-8,20%; 7,50%] p=0,9310	0,76 [0,27; 2,20] p=0,6179

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

Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,47; 13,08] p=0,2740	2,39 [0,48; 12,01] p=0,2896	3,20% [-2,40%; 8,70%] p=0,2668	2,13 [0,41; 11,00] p=0,3664
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,18; 1,83] p=0,3449	0,60 [0,20; 1,76] p=0,3498	-3,70% [-11,20%; 3,90%] p=0,3448	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1147
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,90] p=0,2750	0,48 [0,12; 1,85] p=0,2859	-3,60% [-10,00%; 2,80%] p=0,2756	0,33 [0,08; 1,31] p=0,1149
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (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 finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=3,74 [1,71; 8,19]; p=0,0010). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=3,77 [1,63; 8,72]; p=0,0019).

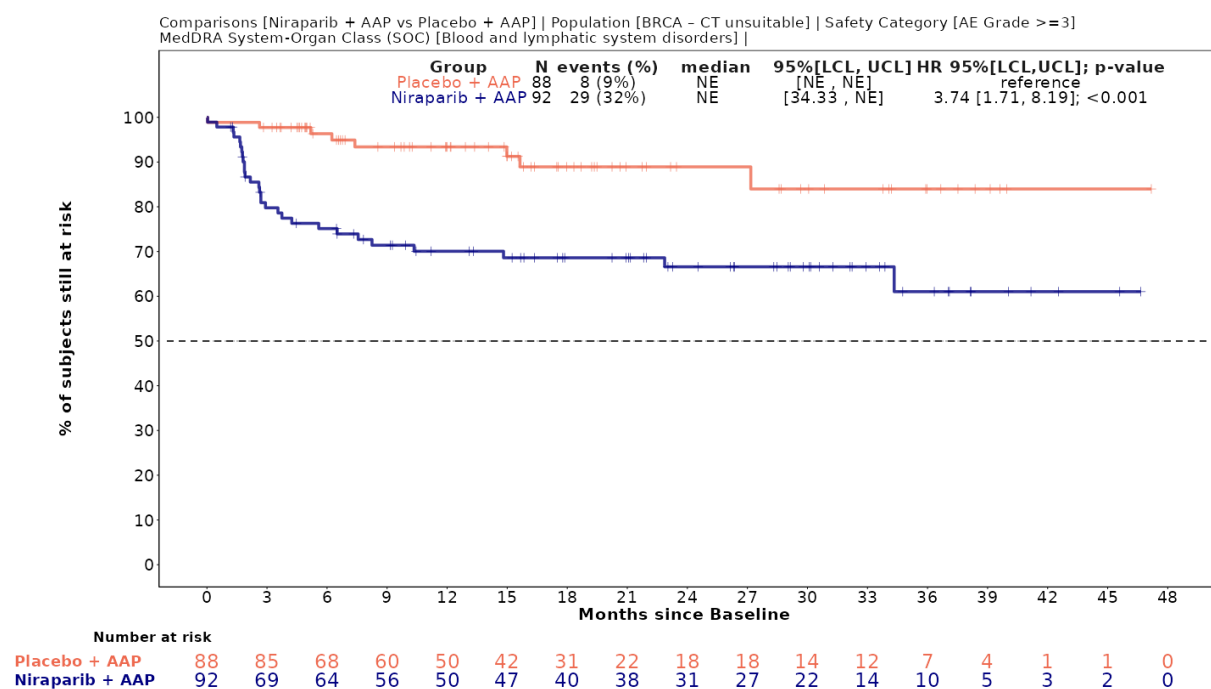


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie MAGNITUDE

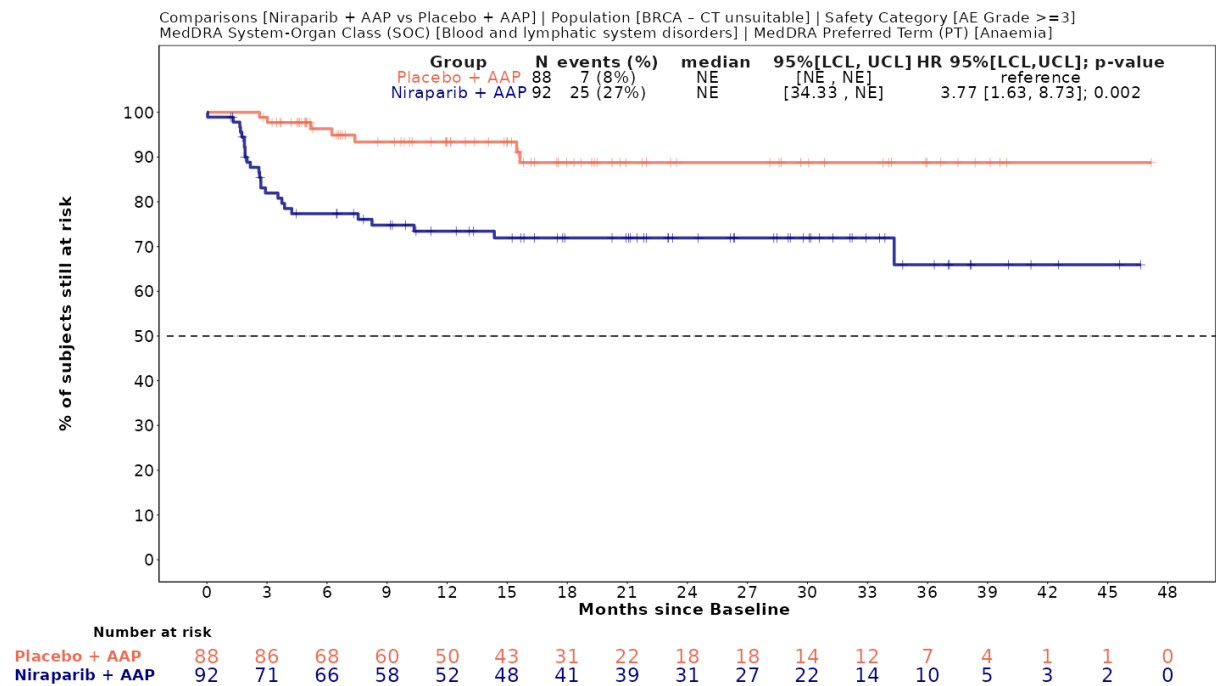


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *PT: Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie MAGNITUDE

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

4.3.1.3.1.4.2.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Tabelle 4-89: 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

Studie – MAGNITUDE	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								
Gesamte SOC	4/92 (4,3%)	NA [38,21; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Anämie	4/92 (4,3%)	NA [38,21; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Asthenie	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-0,40%; 6,90%] p=0,0782	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,96 [0,43; 36,09] p=0,1912	3,83 [0,44; 33,57] p=0,2259	3,20% [-1,50%; 7,90%] p=0,1823	2,38 [0,26; 21,69] p=0,4414
COVID-19 pneumonia	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
COVID-19	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA

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

Septischer Schock	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,52] p=0,9749	0,96 [0,06; 15,06] p=0,9748	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9748	0,55 [0,03; 8,92] p=0,6764
Atemwegsinfektionen	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-0,40%; 6,90%] p=0,0782	NA [NA; NA] NA
Übelkeit	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,52] p=0,9749	0,96 [0,06; 15,06] p=0,9748	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9748	0,88 [0,06; 14,04] p=0,9255
Akutes Koronarsyndrom	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Akuter Myokardinfarkt	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Leberversagen	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA

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

Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,52] p=0,9749	0,96 [0,06; 15,06] p=0,9748	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9748	0,91 [0,06; 14,54] p=0,9458
Kognitive Störung	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Zerebralarteriensklerose	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Angst	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Beckenschmerz	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,52] p=0,9749	0,96 [0,06; 15,06] p=0,9748	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9748	0,62 [0,04; 10,29] p=0,7415
Aortendissektion	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Kreislaufkollaps	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975

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

Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Rückenschmerzen	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Akute myeloische Leukämie	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Harnretention	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

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

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**4.3.1.3.1.4.3.1 Anämie**Tabelle 4-90: Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,07 [0,72; 51,48] p=0,0625	5,74 [0,70; 46,71] p=0,1024	5,40% [-0,10%; 10,90%] p=0,0554	5,02 [0,60; 41,97] p=0,1363
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,76; 10,60] p=0,0008	3,42 [1,56; 7,49] p=0,0022	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	4/92 (4,3%)	NA [38,21; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,50%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Anämie* im Interventionsarm 42 Ereignisse (45,7%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (25,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 34,33 Monate im Interventionsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes (HR=2,01 [1,20; 3,36]; p=0,0082).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie* im Interventionsarm 6 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,02 [0,60; 41,97]; p=0,1363).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Anämie* im Interventionsarm 25 Ereignisse (27,2%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (8,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes (HR=3,77 [1,63; 8,72]; p=0,0019).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Anämie* im Interventionsarm 4 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

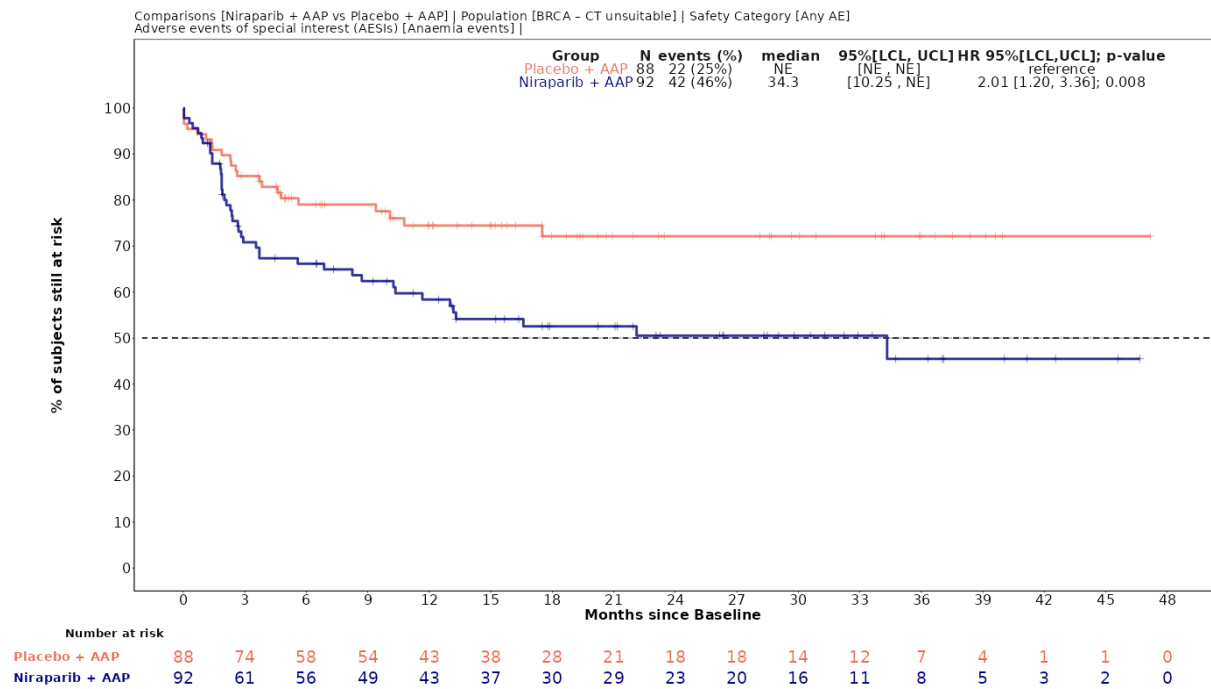


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse* – *Anämie* aus der Studie MAGNITUDE

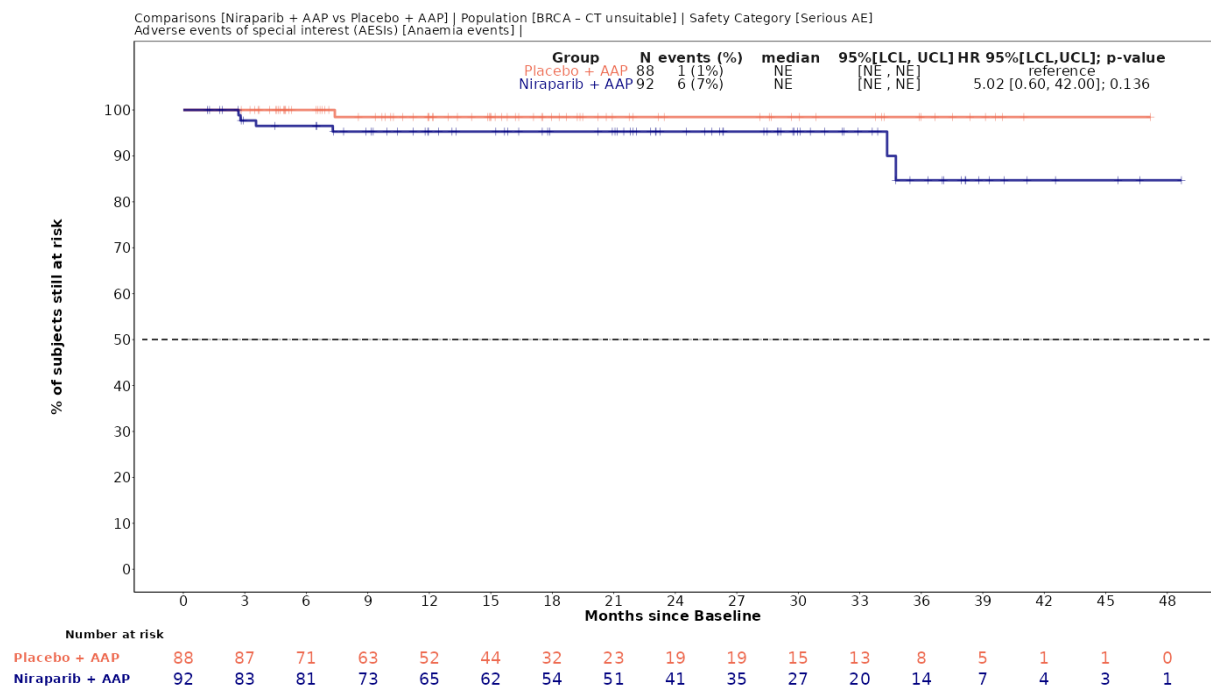


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse* – *Anämie* aus der Studie MAGNITUDE

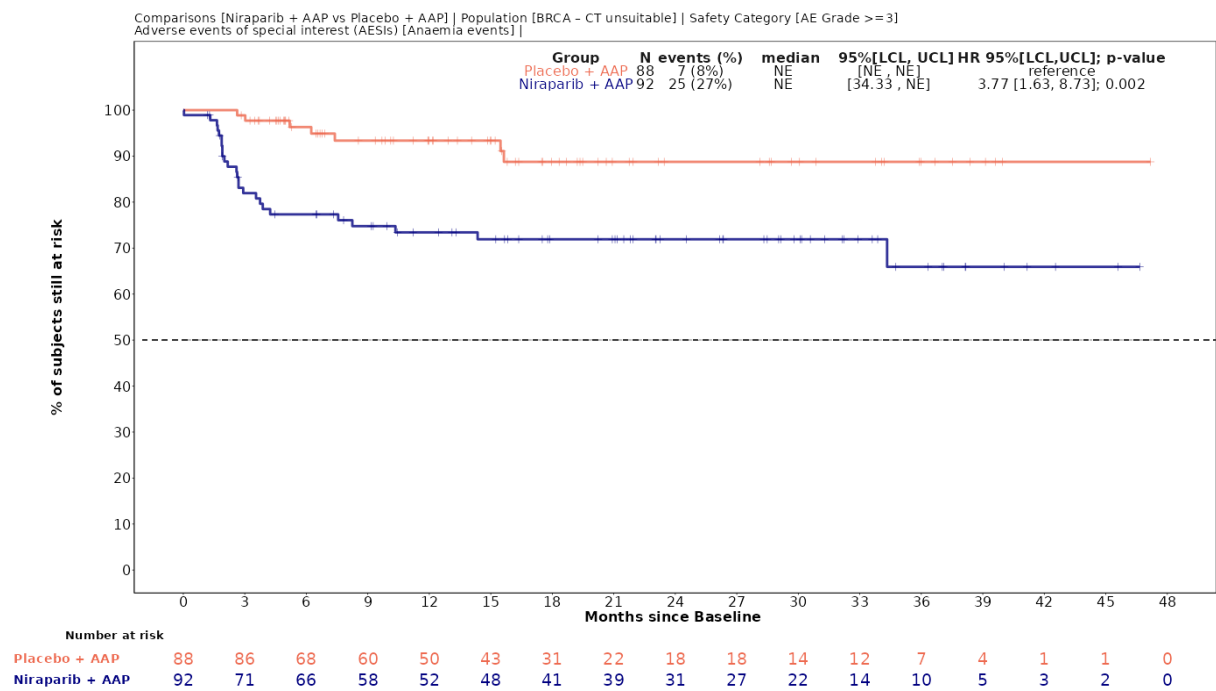


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Anämie* aus der Studie MAGNITUDE

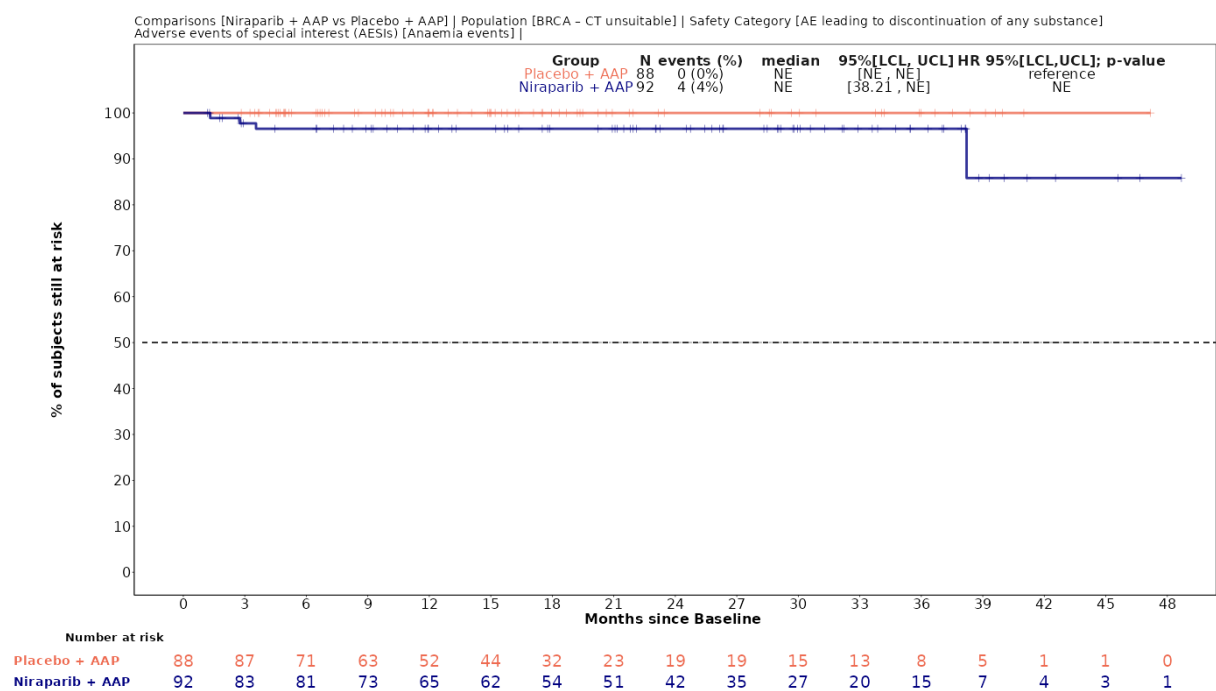


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Anämie* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.2 NeutropenieTabelle 4-91: Ergebnisse für *Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,93; 8,02] p=0,0596	2,49 [0,93; 6,69] p=0,0710	8,40% [-0,20%; 17,10%] p=0,0543	2,20 [0,78; 6,20] p=0,1349
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,57; 43,68] p=0,1093	4,78 [0,57; 40,13] p=0,1493	4,30% [-0,80%; 9,40%] p=0,1008	4,51 [0,53; 38,67] p=0,1696
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Neutropenie* im Interventionsarm 13 Ereignisse (14,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,20 [0,78; 6,20]; p=0,1349).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). 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 finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Neutropenie* im Interventionsarm 5 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,51 [0,53; 38,67]; p=0,1696).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Neutropenie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

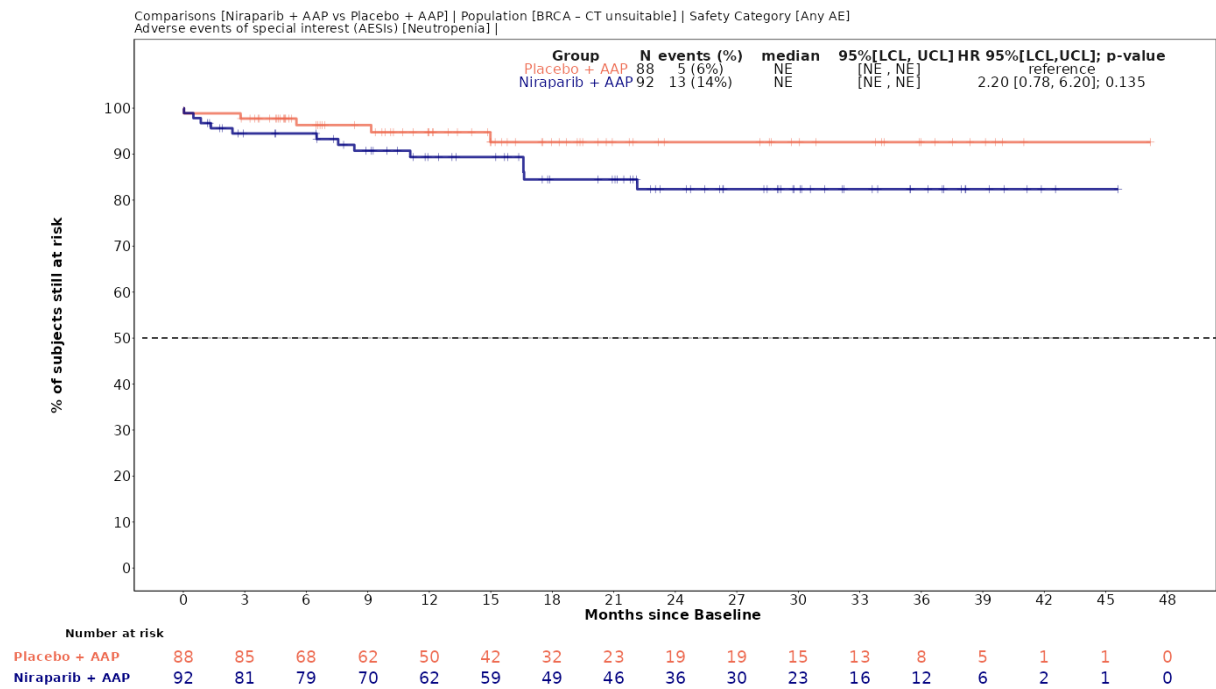


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE

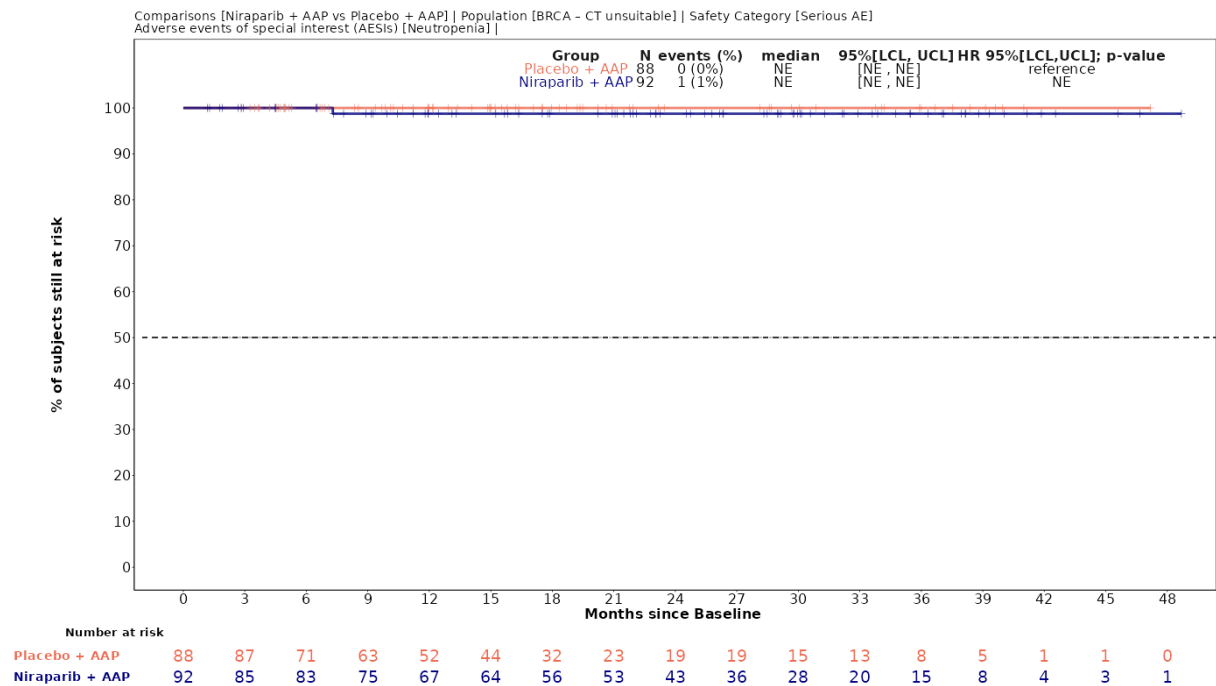


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE

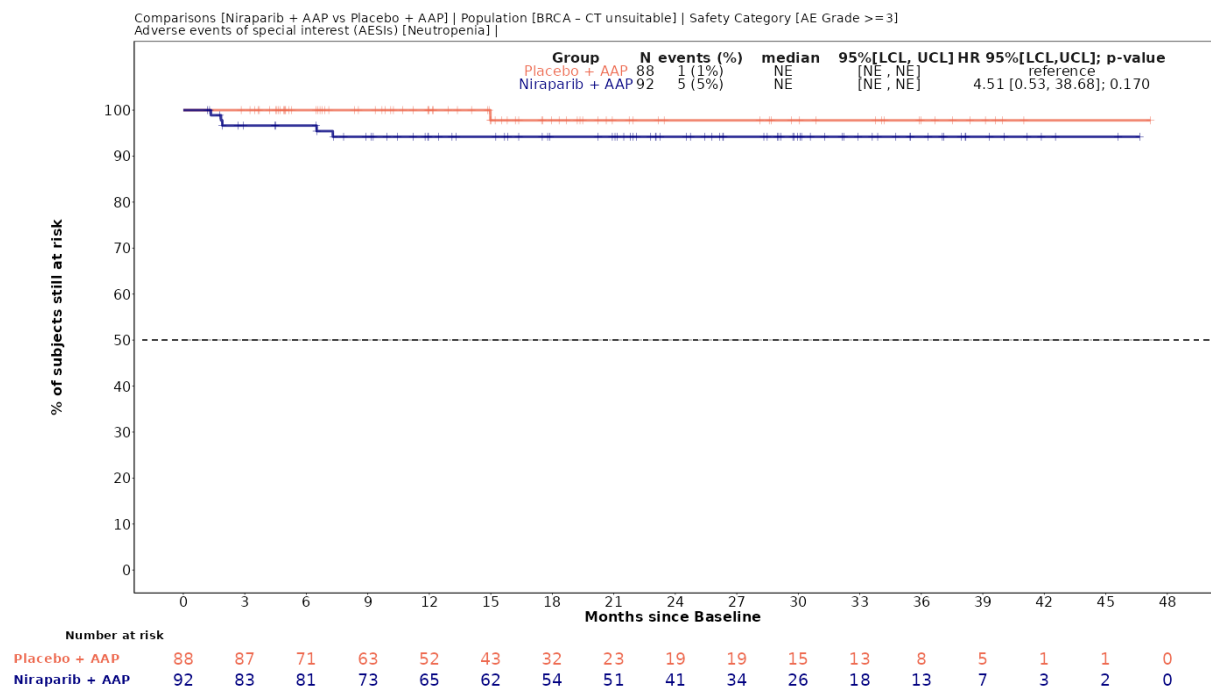


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Neutropenie aus der Studie MAGNITUDE

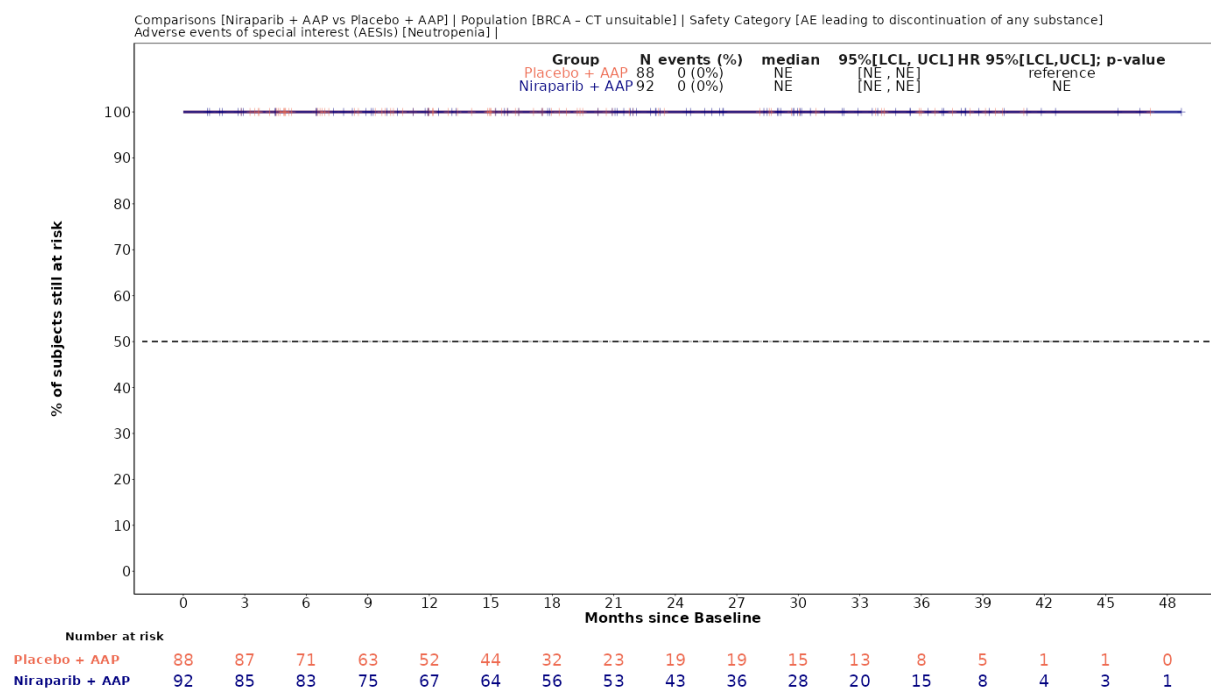


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Neutropenie aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.3 ThrombozytopenieTabelle 4-92: Ergebnisse für *Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,35; 7,12] p=0,0061	2,55 [1,26; 5,18] p=0,0096	15,90% [4,90%; 26,80%] p=0,0046	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-0,40%; 6,90%] p=0,0782	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,98; 22,22] p=0,0360	4,30 [0,96; 19,37] p=0,0572	7,50% [0,70%; 14,30%] p=0,0310	3,65 [0,78; 16,99] p=0,0994
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Thrombozytopenie* im Interventionsarm 24 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (10,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes (HR=2,54 [1,18; 5,47]; p=0,0174).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie* im Interventionsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Thrombozytopenie* im Interventionsarm 9 Ereignisse (9,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,65 [0,78; 16,99]; p=0,0994).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Thrombozytopenie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

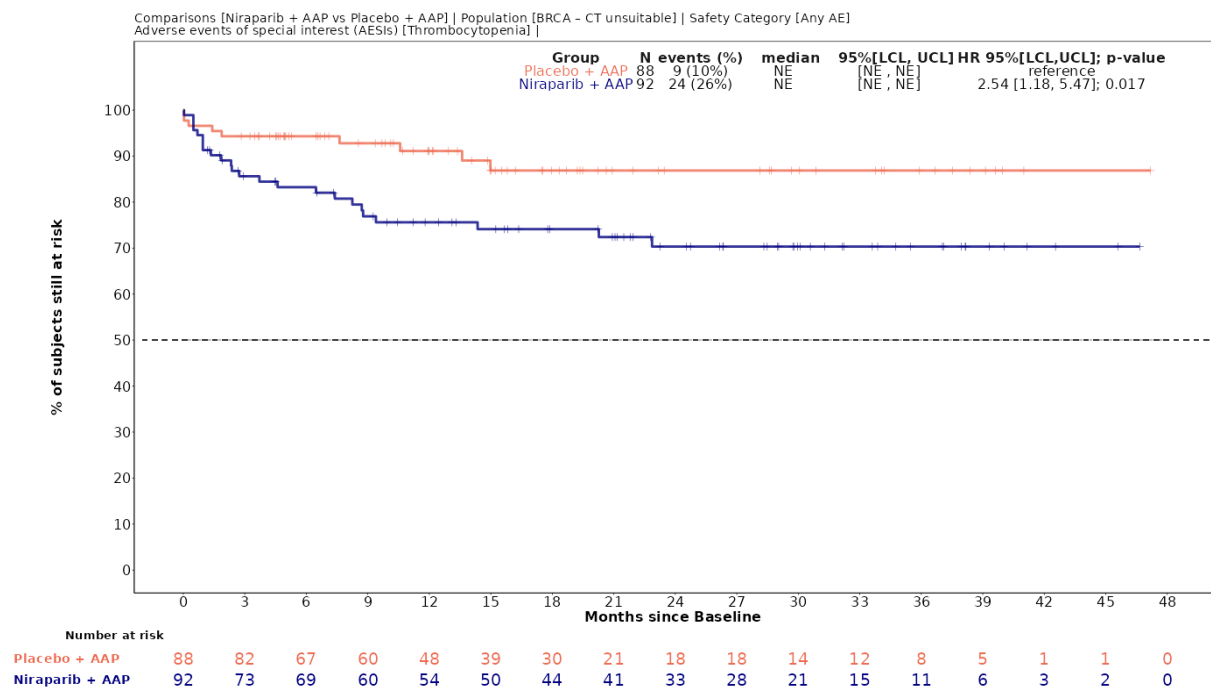


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE

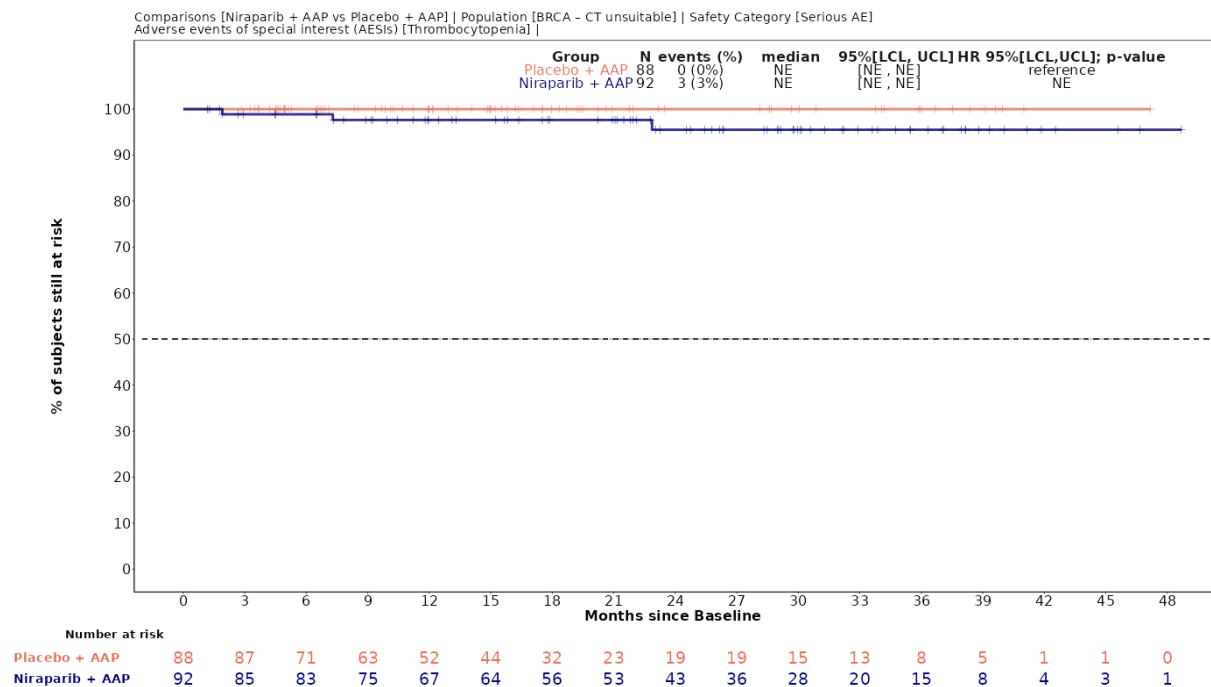


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE

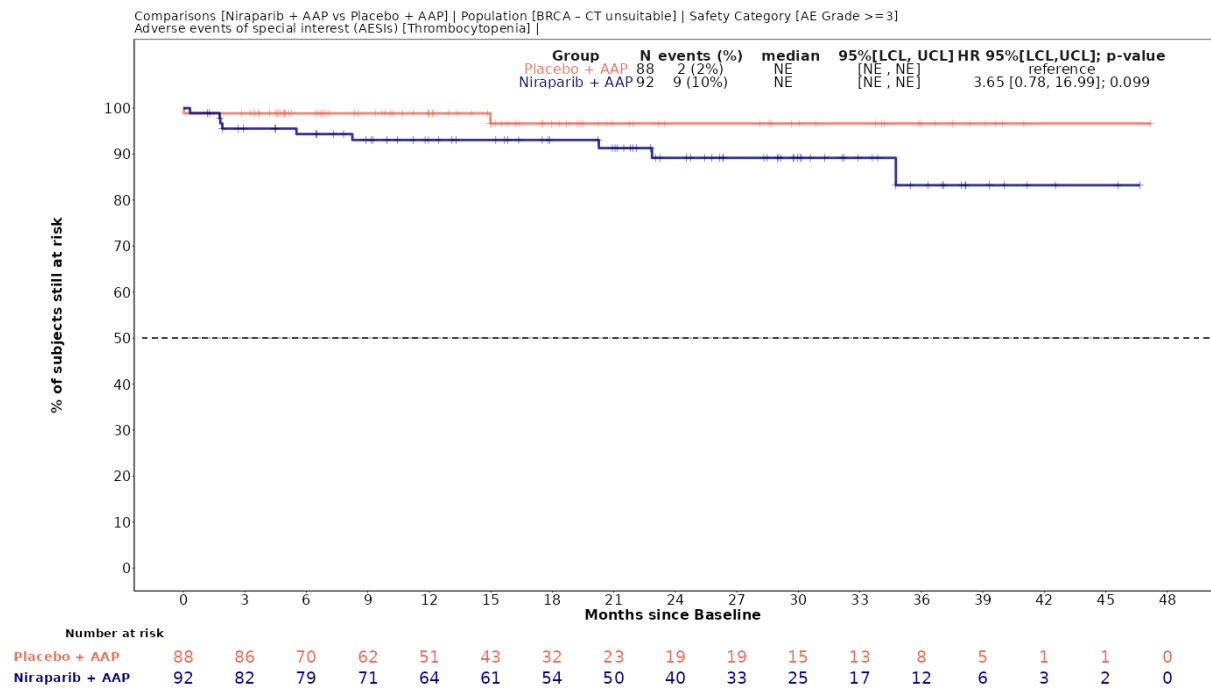


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE

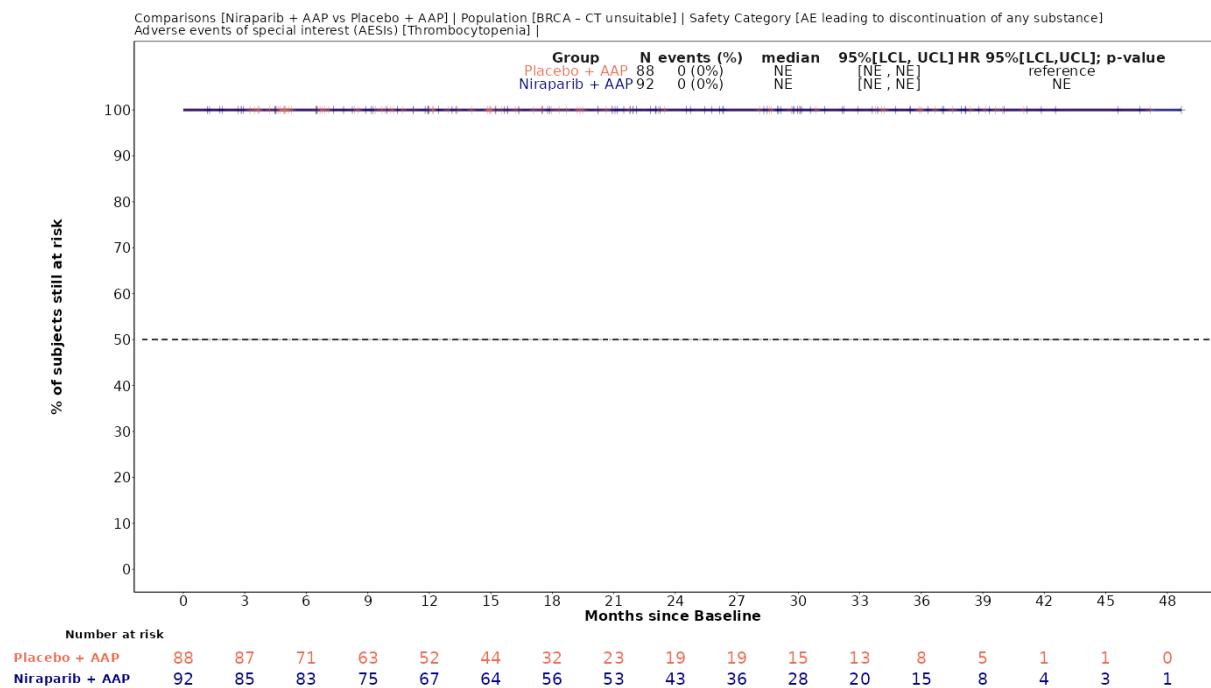


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.4 Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise)Tabelle 4-93: Ergebnisse für *Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	35/92 (38,0%)	NA [20,37; NA]	23/88 (26,1%)	44,19 [32,16; NA]	1,74 [0,92; 3,27] p=0,0884	1,46 [0,94; 2,25] p=0,0926	11,90% [-1,60%; 25,40%] p=0,0842	1,58 [0,94; 2,69] p=0,0875
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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)								
Zielpopulation	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	16/88 (18,2%)	44,19 [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,17] p=0,9591	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9590	0,30% [-11,00%; 11,60%] p=0,9590	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9280
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Bluthochdruck* im Interventionsarm 35 Ereignisse (38,0%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (26,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 44,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,94; 2,69]; p=0,0875).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Bluthochdruck* im Interventionsarm 17 Ereignisse (18,5%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (18,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 44,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,49; 1,93]; p=0,9280).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Bluthochdruck* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

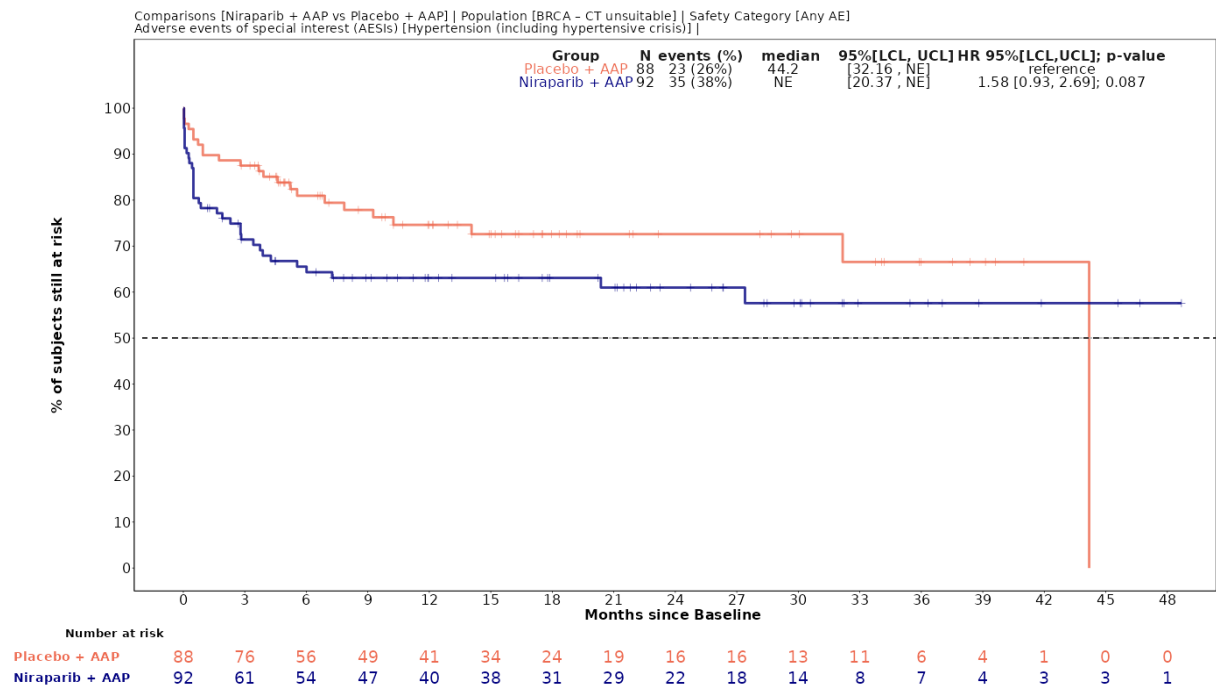


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse* – *Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE

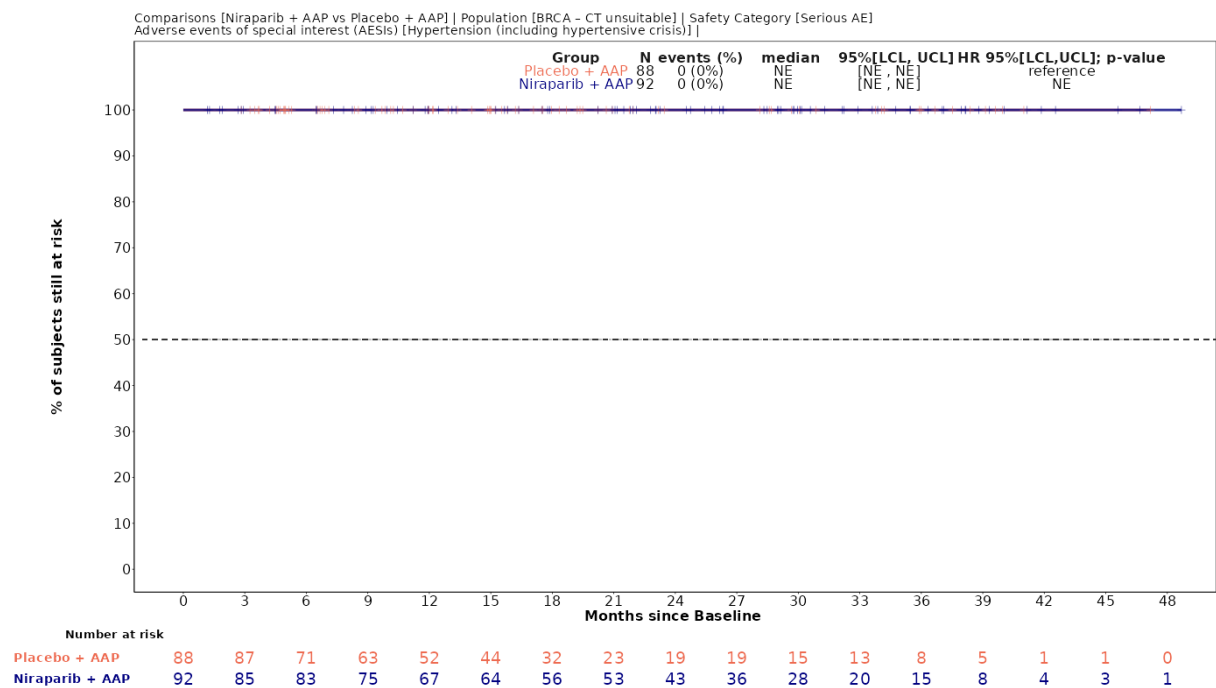


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse* – *Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE

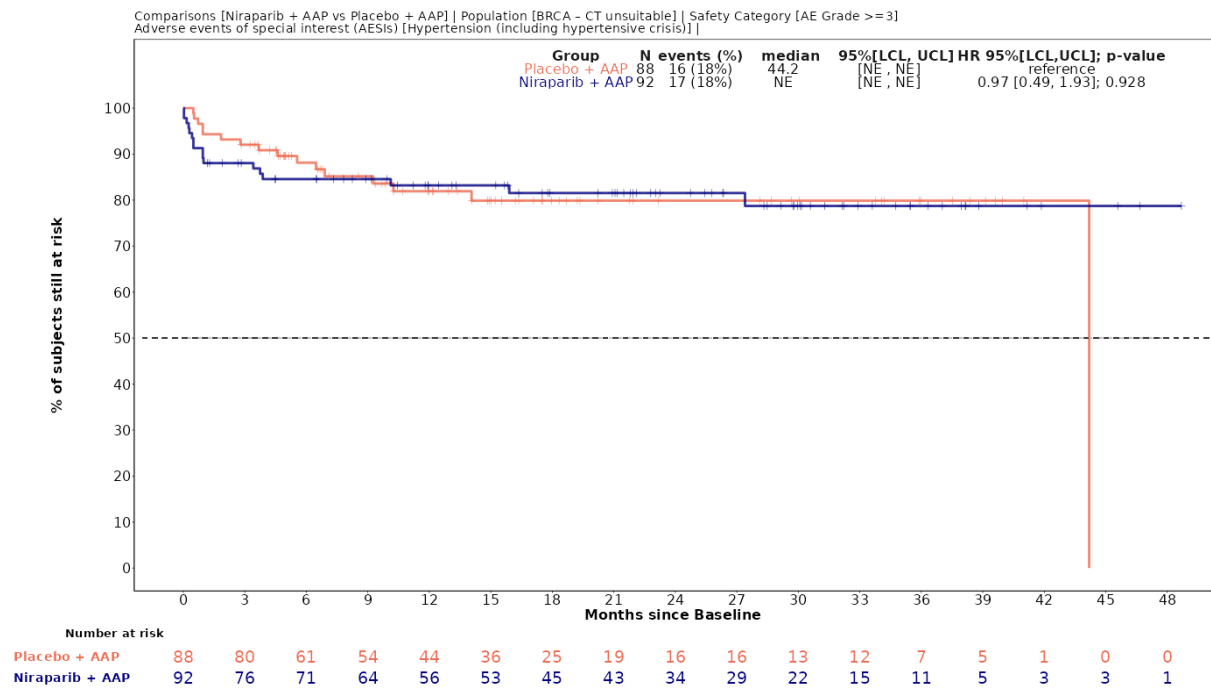


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE

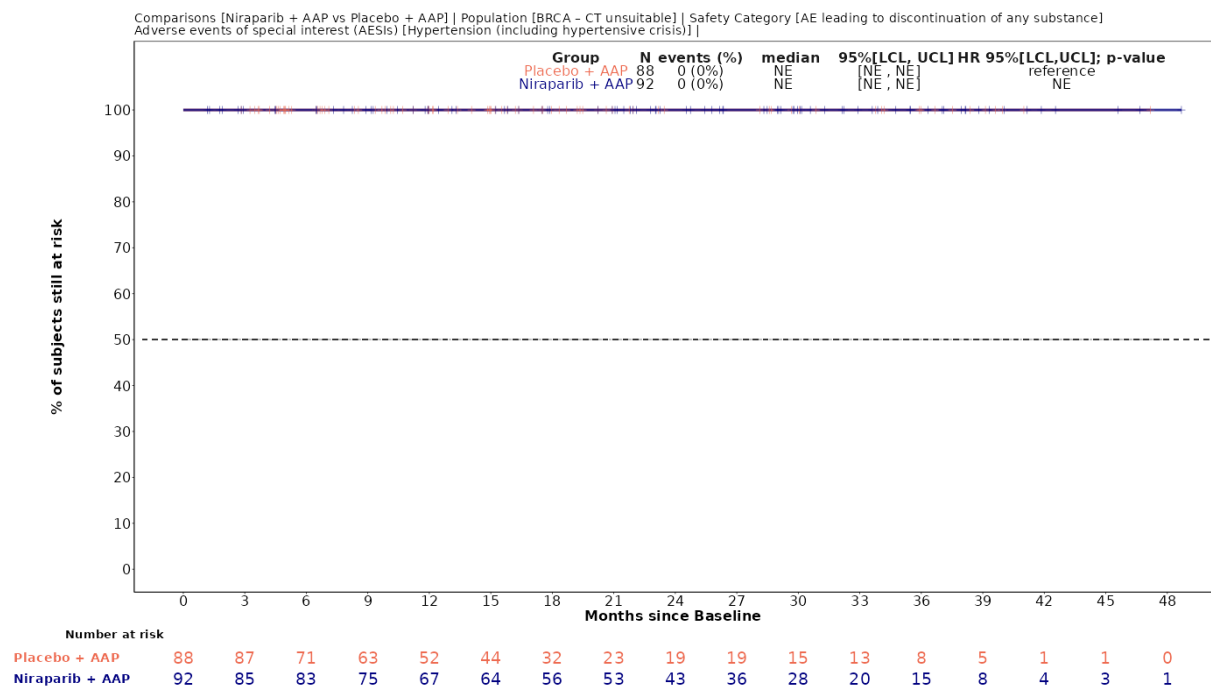


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.5 HypokaliämieTabelle 4-94: Ergebnisse für *Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,53; 3,30] p=0,5574	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5578	2,80% [-6,50%; 12,20%] p=0,5550	1,18 [0,49; 2,81] p=0,7111
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,20; 2,91] p=0,6823	0,77 [0,21; 2,76] p=0,6824	-1,30% [-7,70%; 5,10%] p=0,6821	0,54 [0,14; 2,05] p=0,3671
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Hypokaliämie* im Interventionsarm 12 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (10,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,49; 2,81]; p=0,7111).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Hypokaliämie* im Interventionsarm 4 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,14; 2,05]; p=0,3671).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Hypokaliämie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

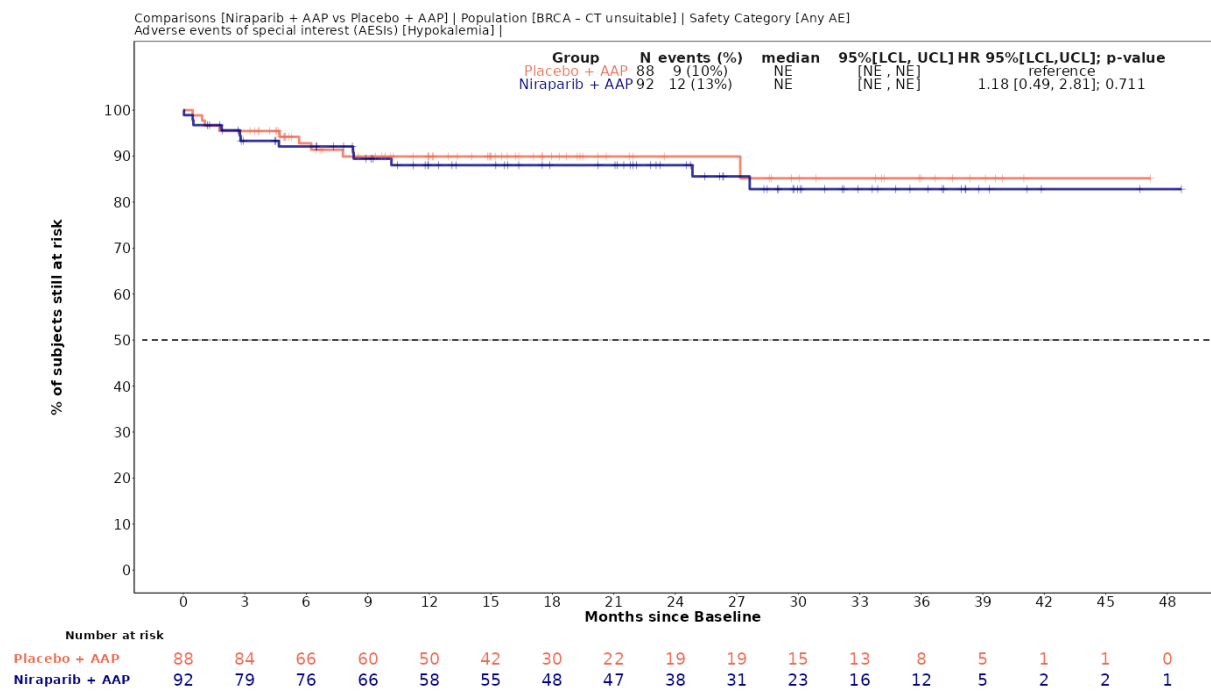


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE

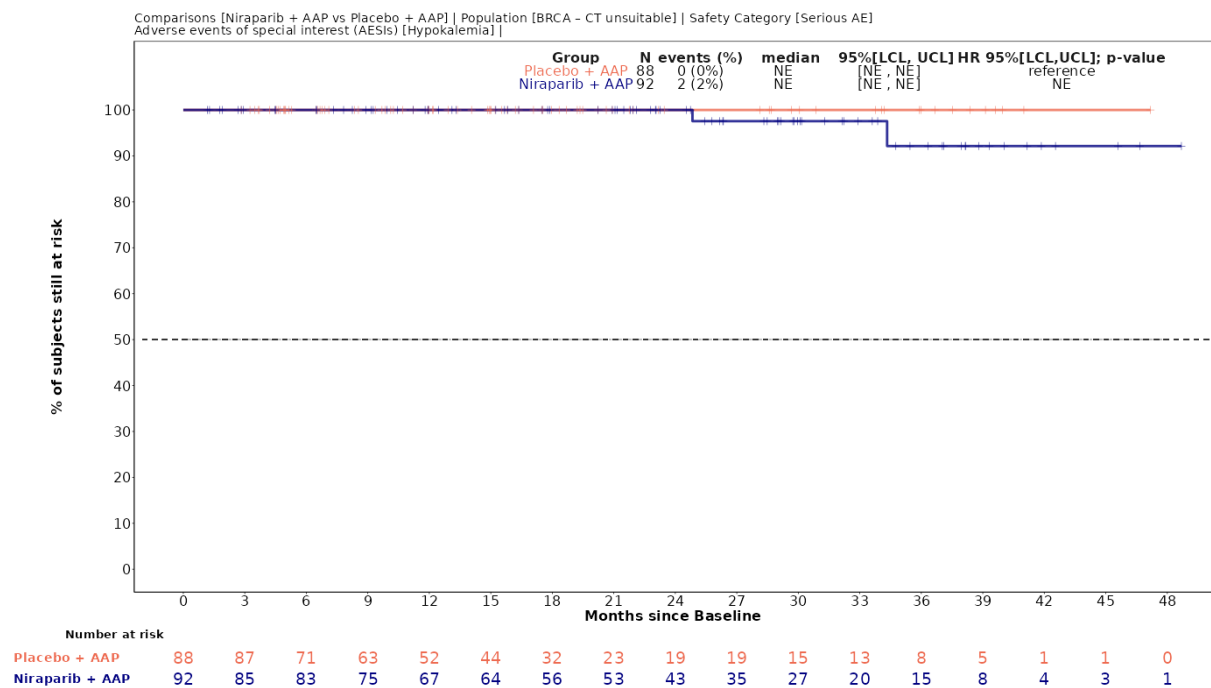


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE

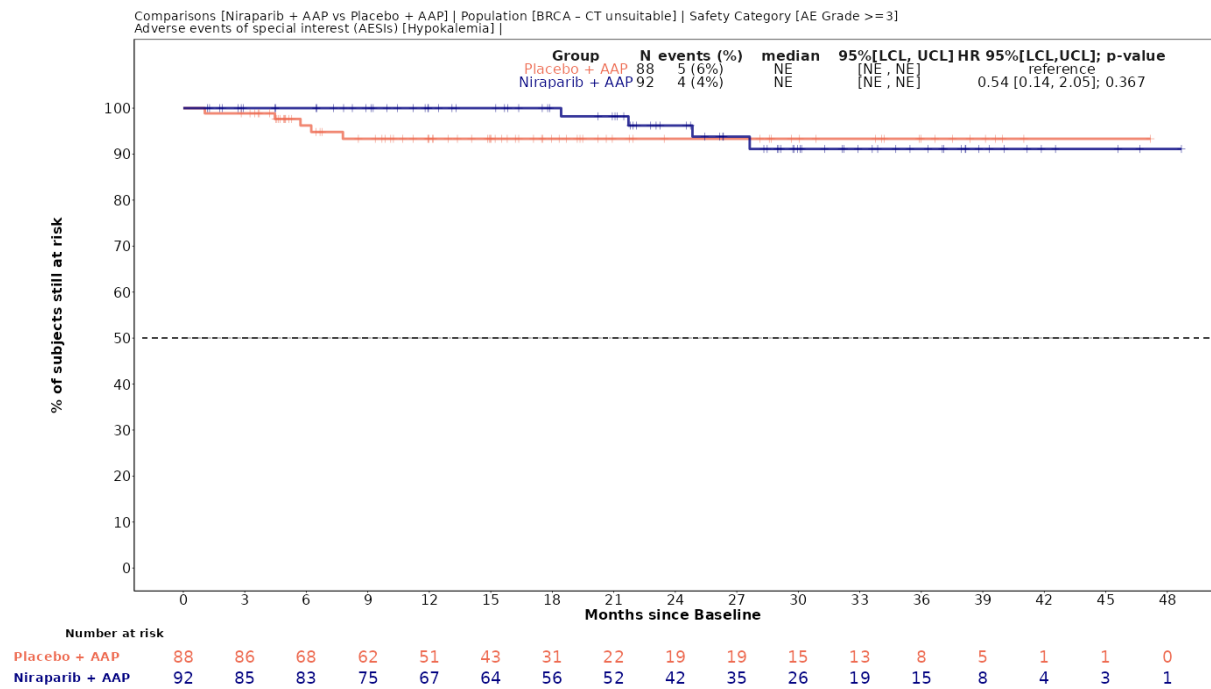


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie aus der Studie MAGNITUDE

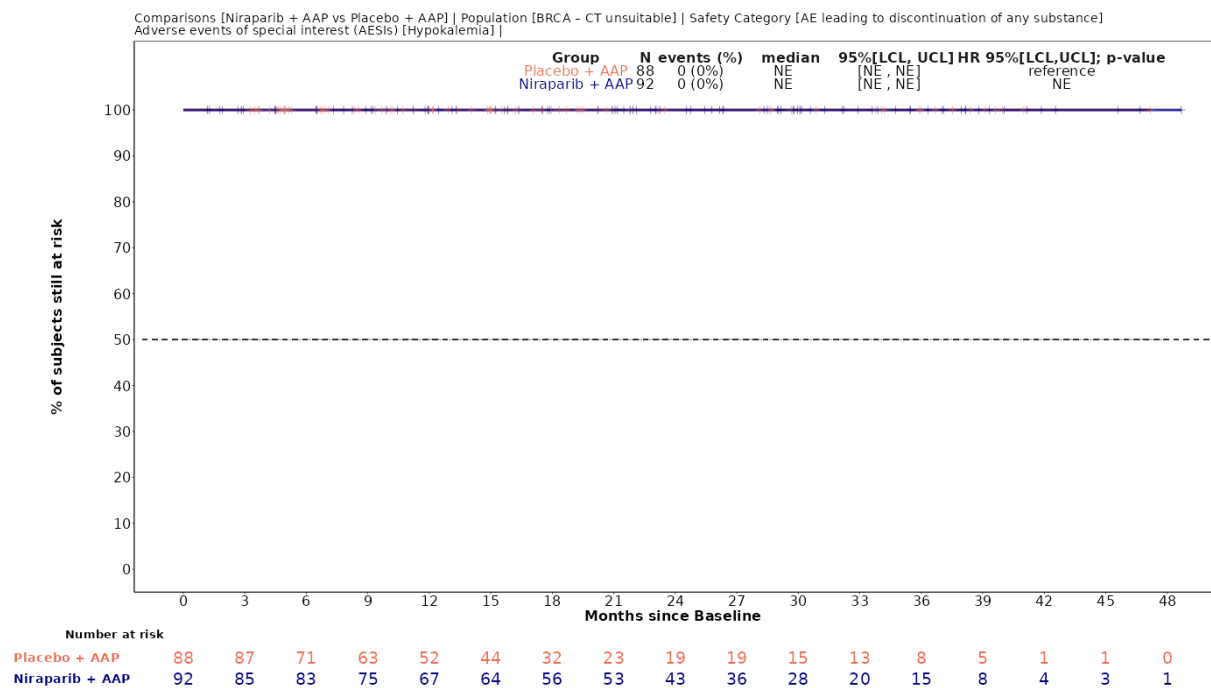


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.6 Flüssigkeitsretention/ÖdemeTabelle 4-95: Ergebnisse für *Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,87; 4,34] p=0,1017	1,74 [0,89; 3,42] p=0,1082	9,20% [-1,70%; 20,10%] p=0,0966	1,59 [0,76; 3,34] p=0,2155
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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)								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Flüssigkeitsretention/Ödeme* im Interventionsarm 20 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (12,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,59 [0,76; 3,34]; p=0,2155).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Flüssigkeitsretention/Ödeme* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

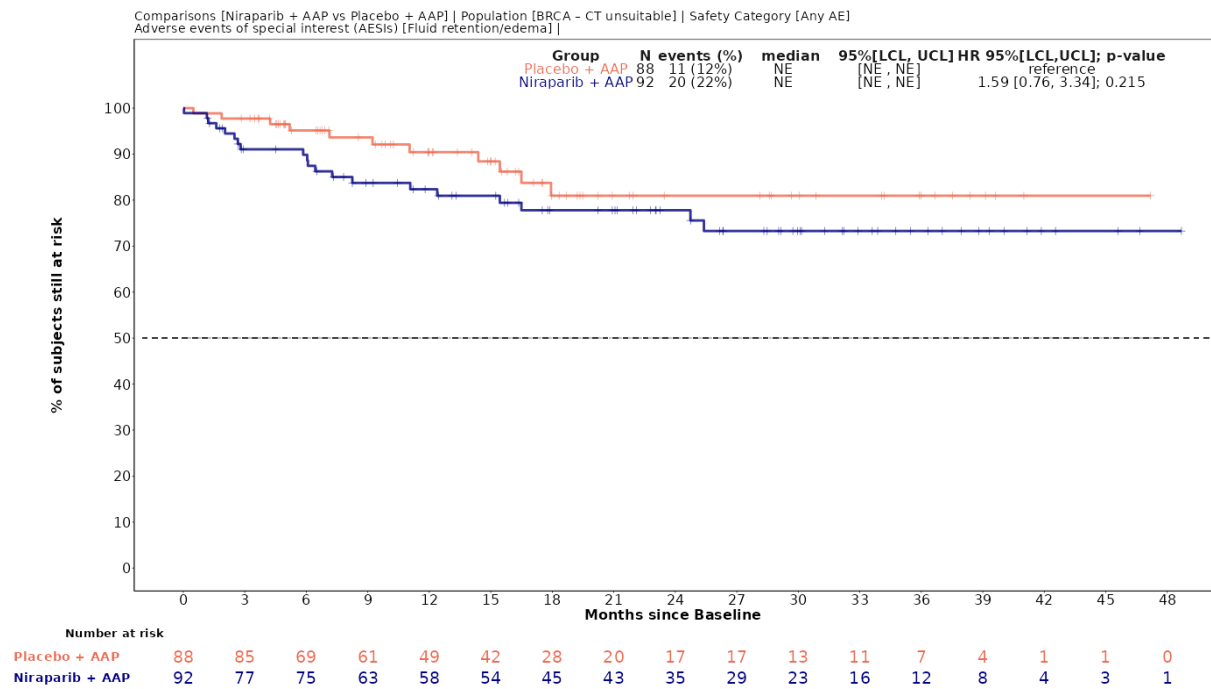


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE

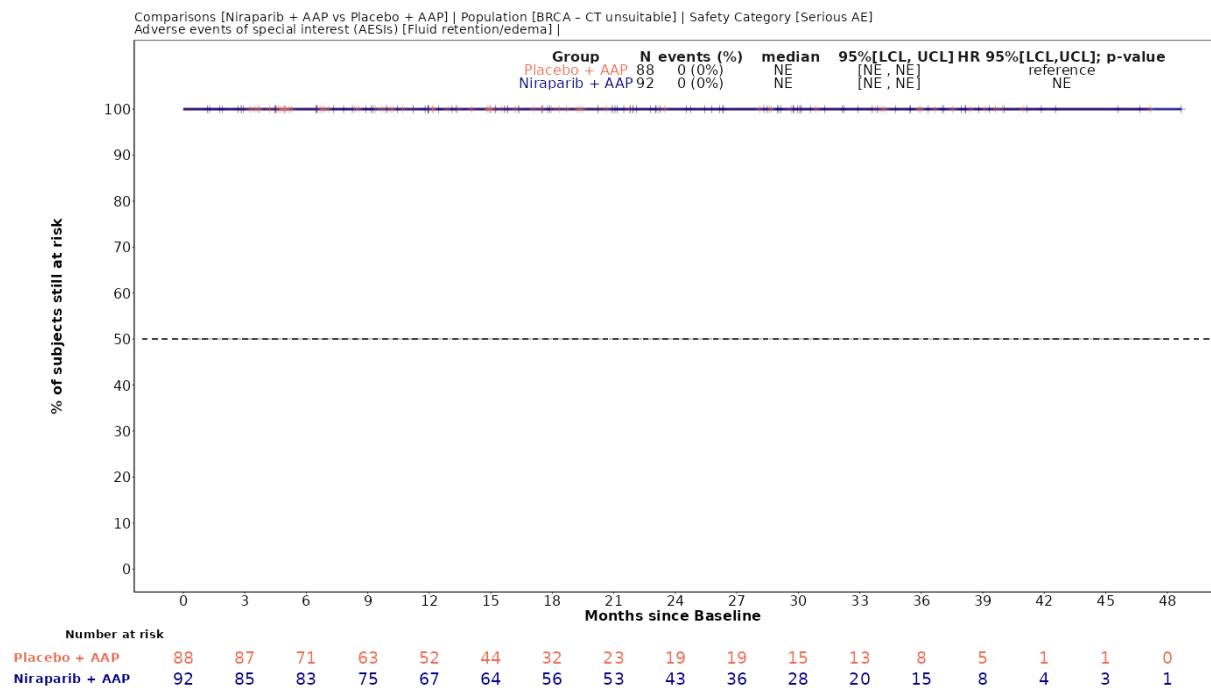


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE

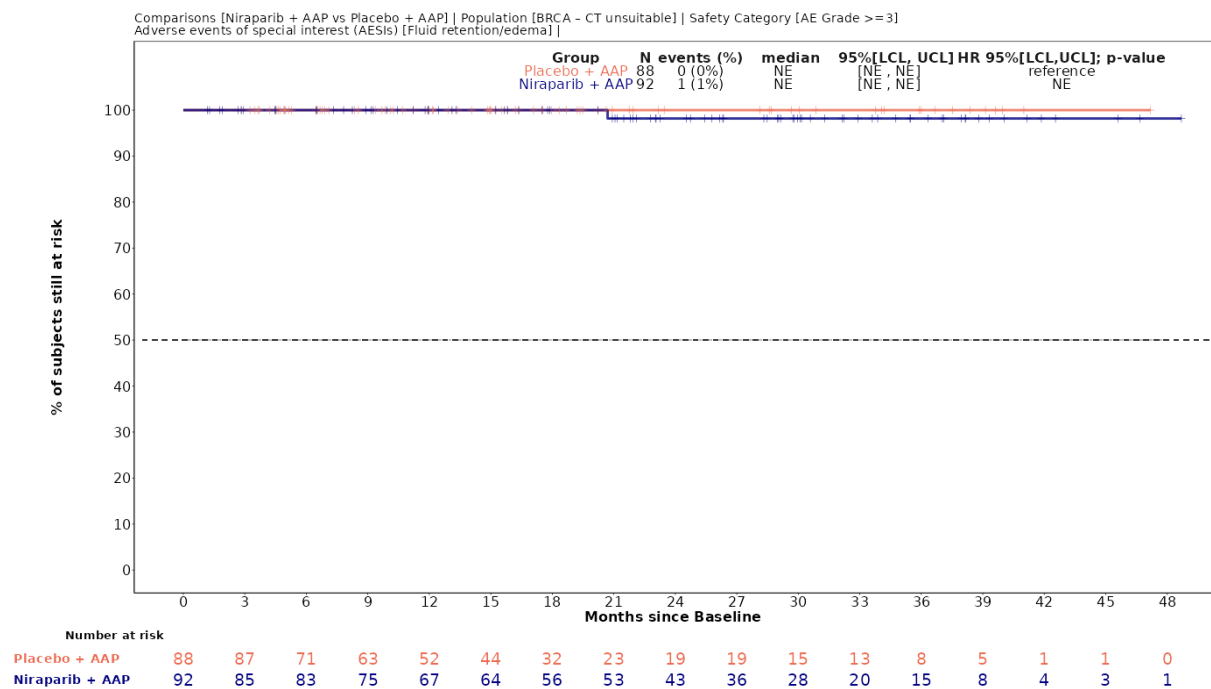


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE

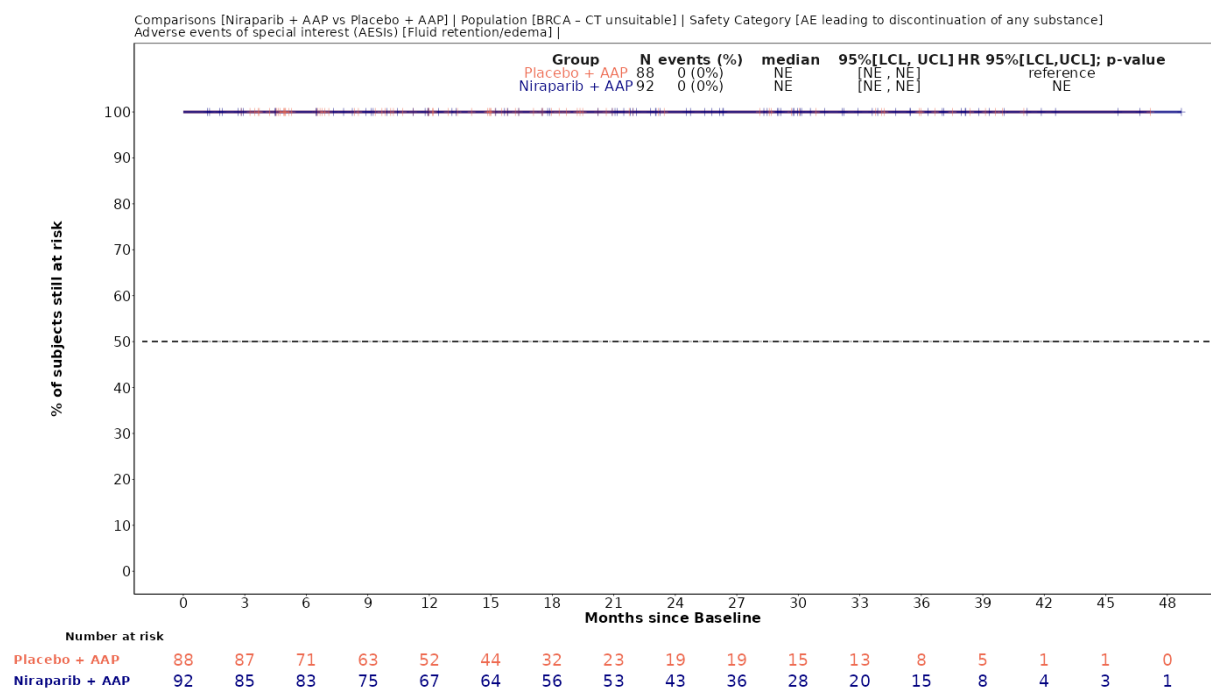


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.7 HepatotoxizitätTabelle 4-96: Ergebnisse für *Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,53; 3,10] p=0,5794	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5795	2,80% [-7,00%; 12,50%] p=0,5772	1,16 [0,50; 2,65] p=0,7330
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,15; 3,26] p=0,6568	0,72 [0,17; 3,11] p=0,6575	-1,30% [-7,00%; 4,40%] p=0,6568	0,59 [0,13; 2,67] p=0,4936
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Hepatotoxizität* im Interventionsarm 13 Ereignisse (14,1%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (11,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,50; 2,65]; p=0,7330).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Hepatotoxizität* im Interventionsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,13; 2,67]; p=0,4936).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Hepatotoxizität* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

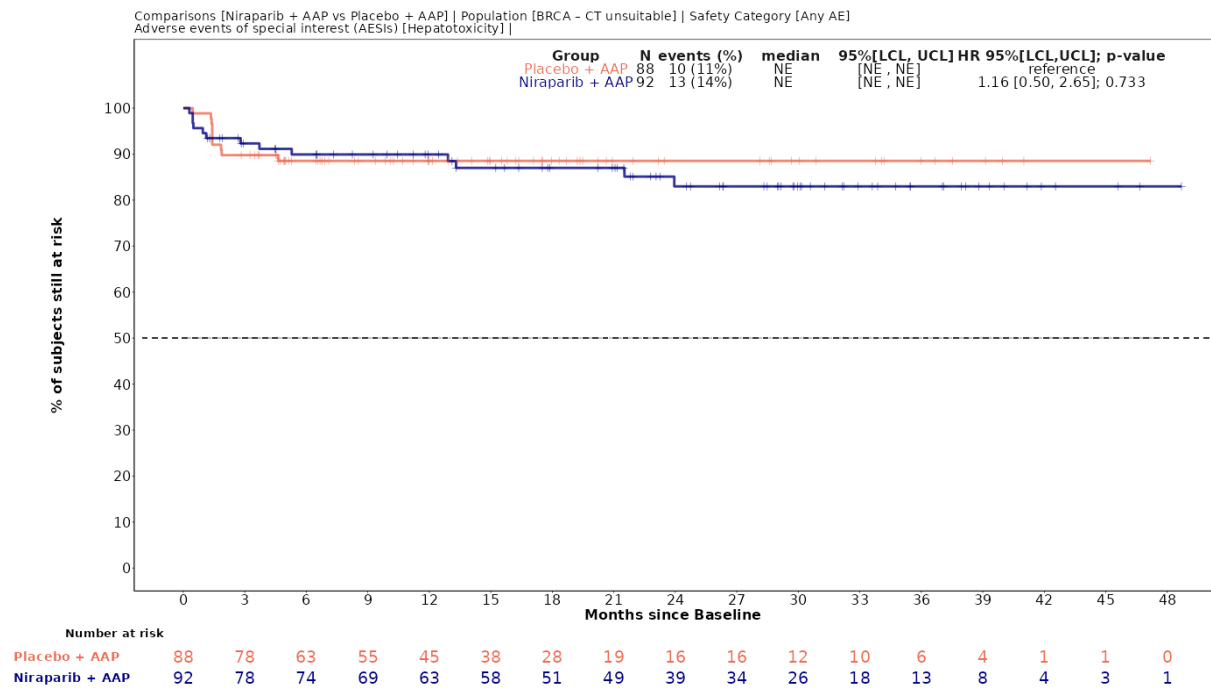


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE

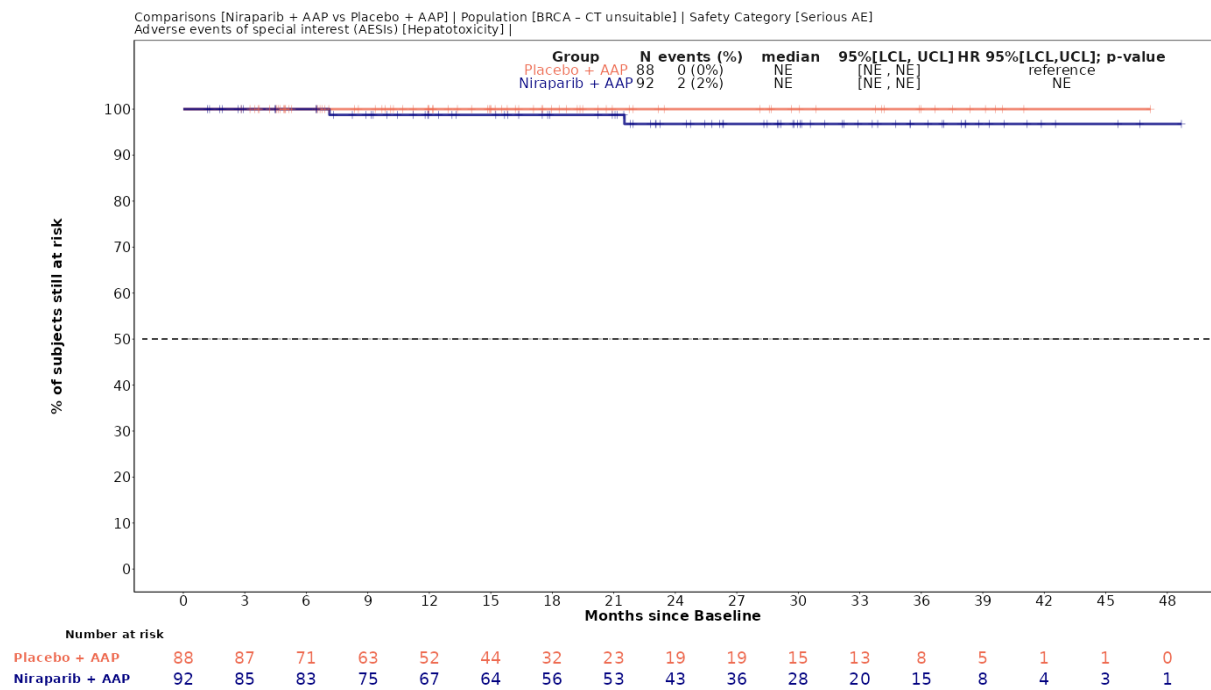


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE

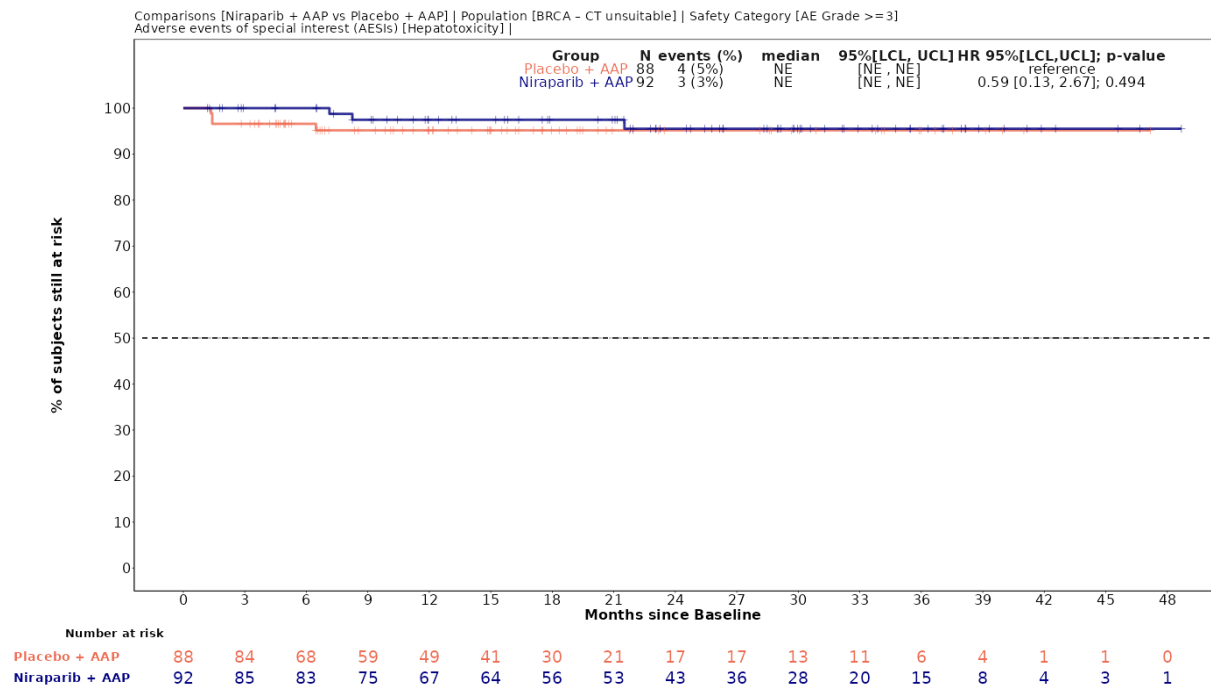


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE

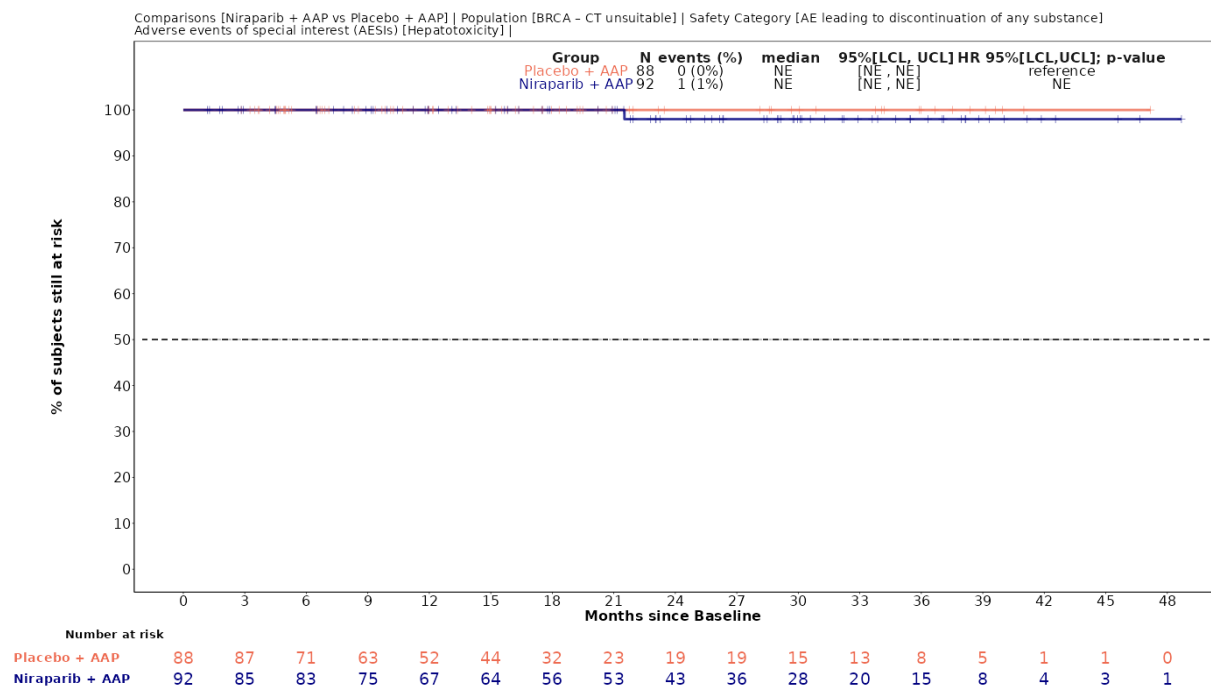


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – UE von besonderem Interesse (mind. eine Therapiekomponente) – Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.8 Rhabdomyolyse/Myopathie

Tabelle 4-97: Ergebnisse für *Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Rhabdomyolyse/Myopathie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Rhabdomyolyse/Myopathie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

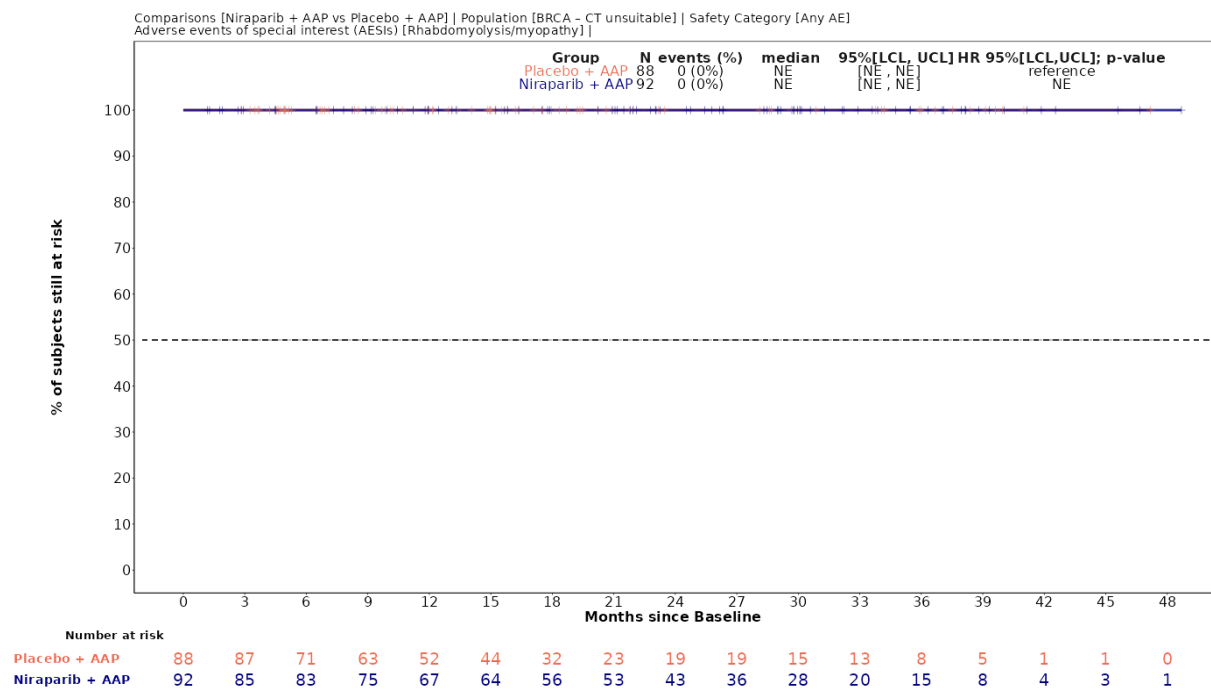


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE

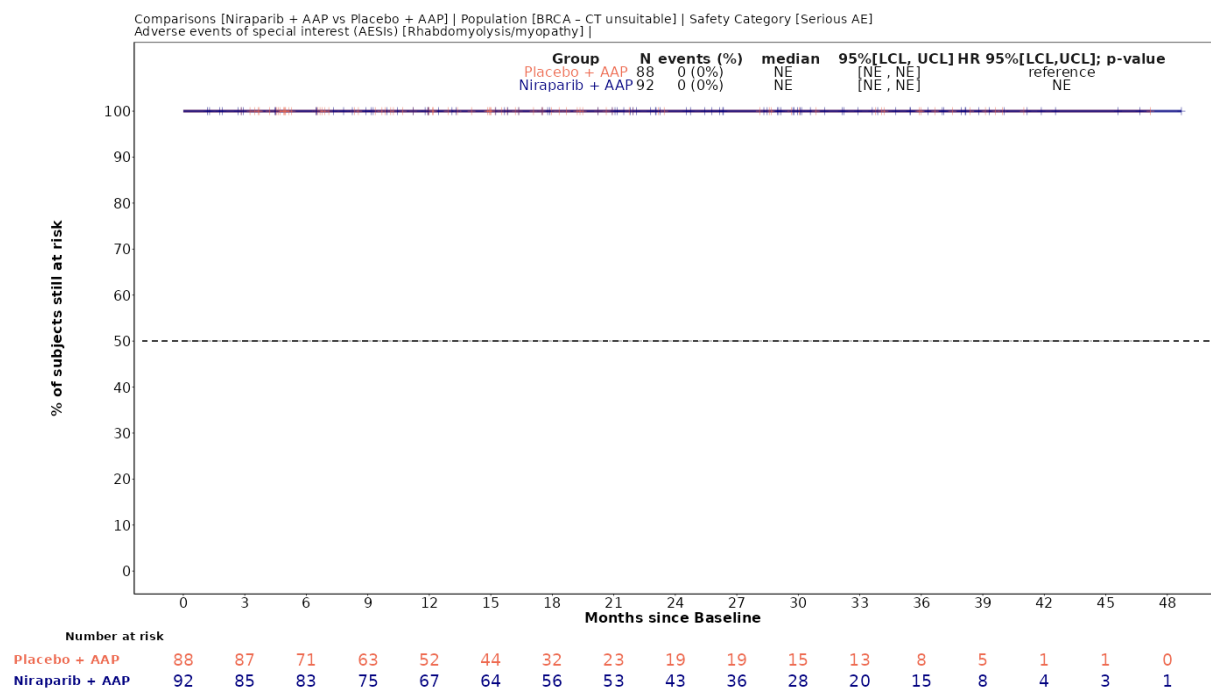


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE

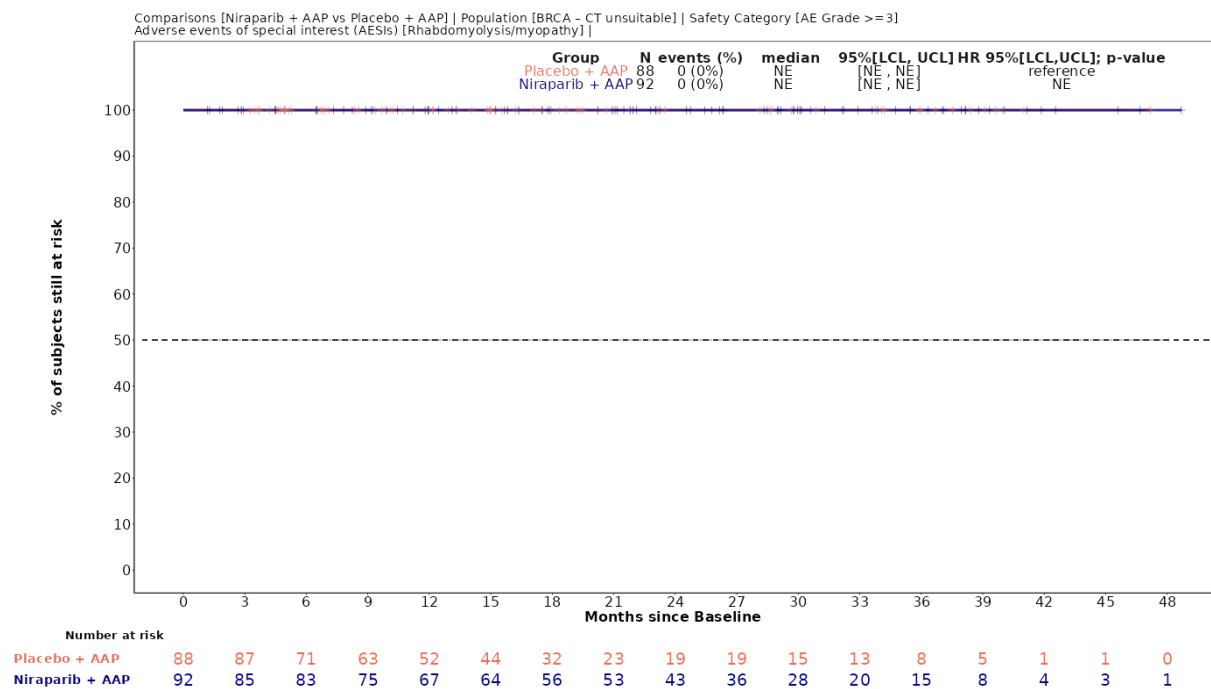


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE

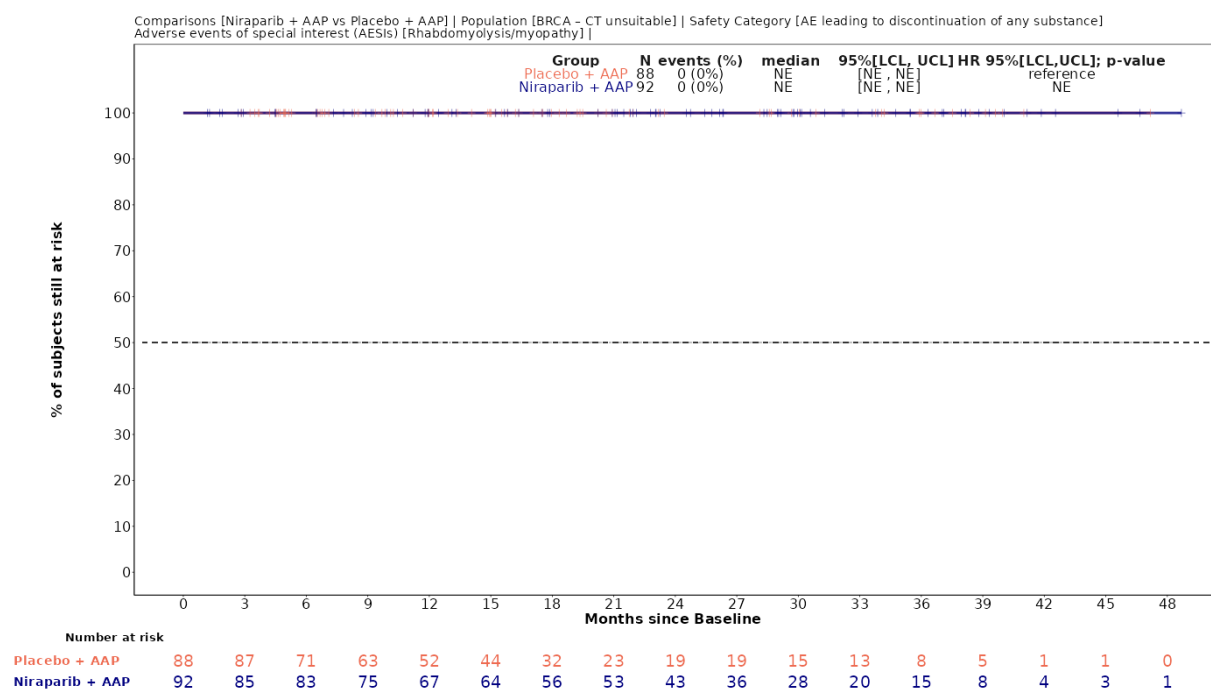


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.9 Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingter Frakturen)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für *Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingter Frakturen)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Osteoporose* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Osteoporose* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Osteoporose* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

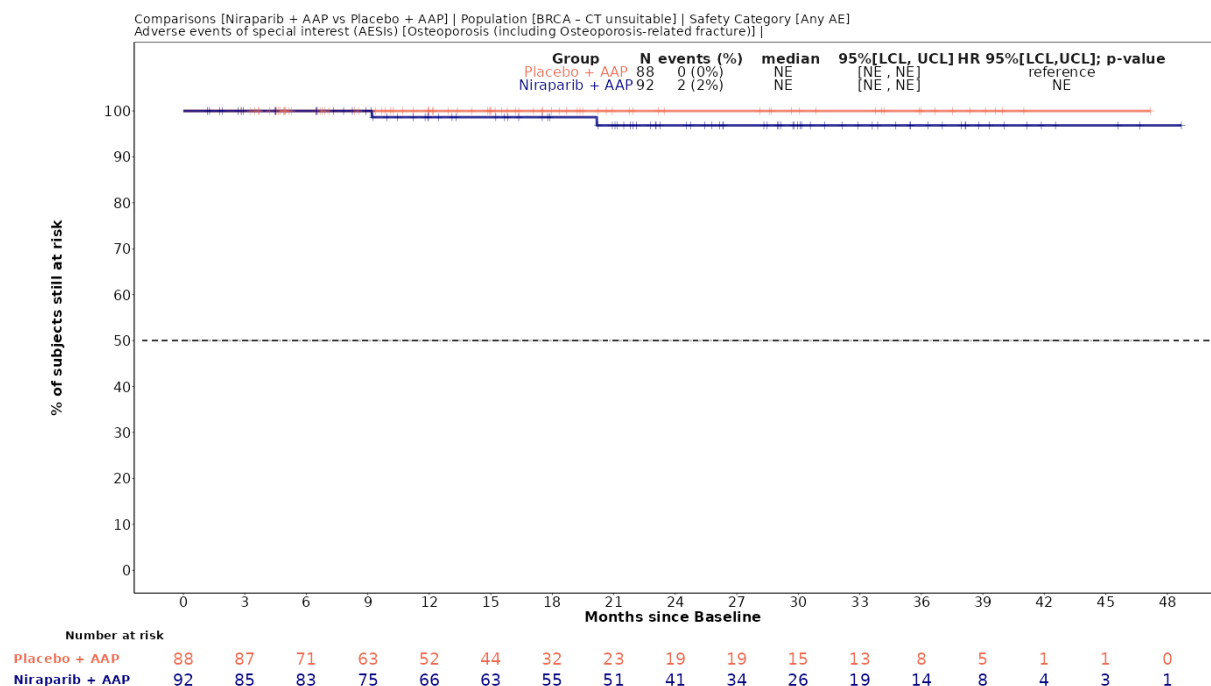


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Osteoporose* aus der Studie MAGNITUDE

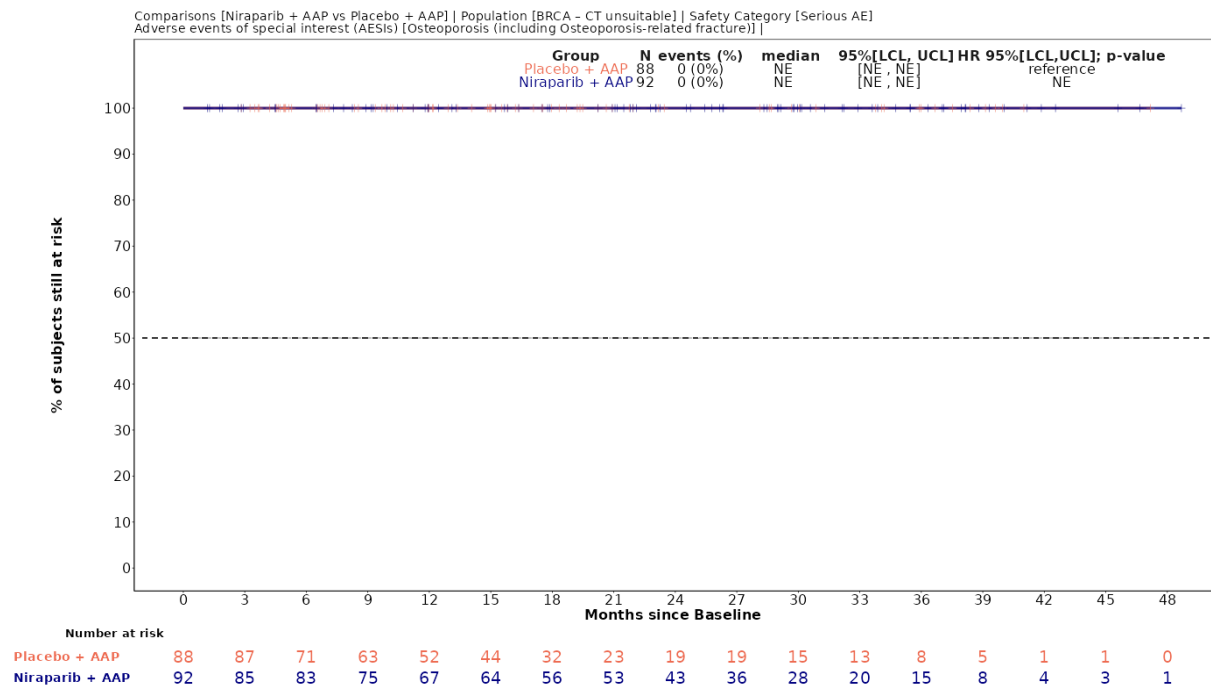


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Osteoporose aus der Studie MAGNITUDE

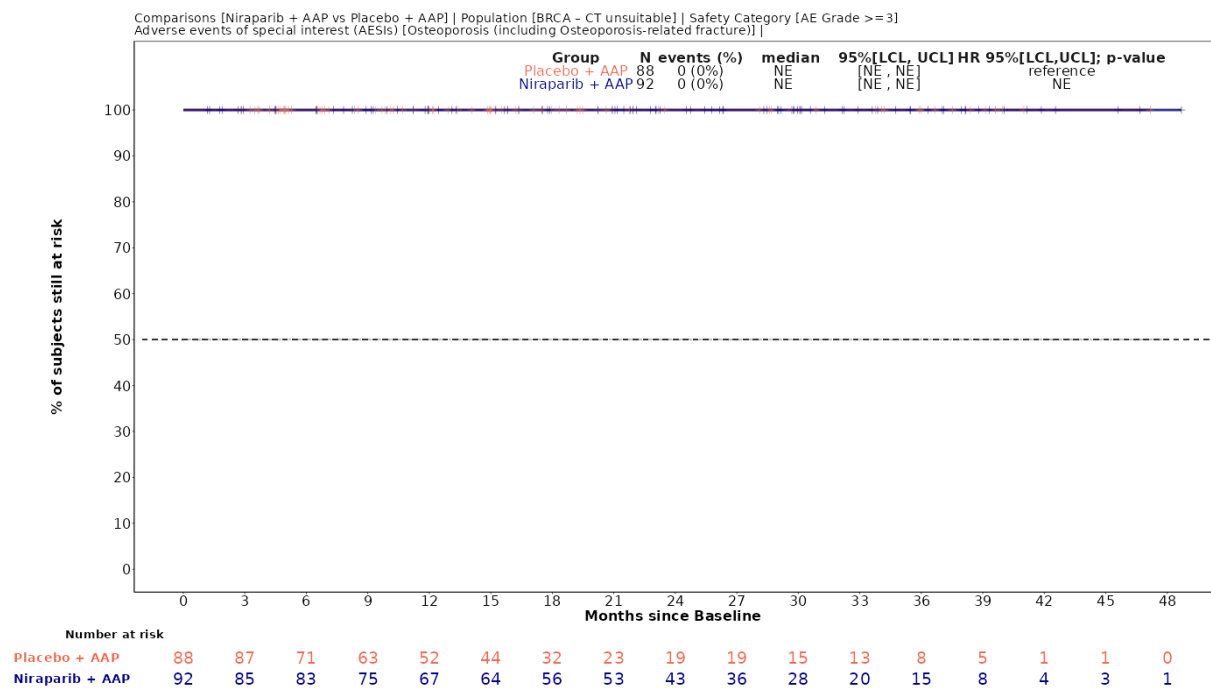


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Osteoporose aus der Studie MAGNITUDE

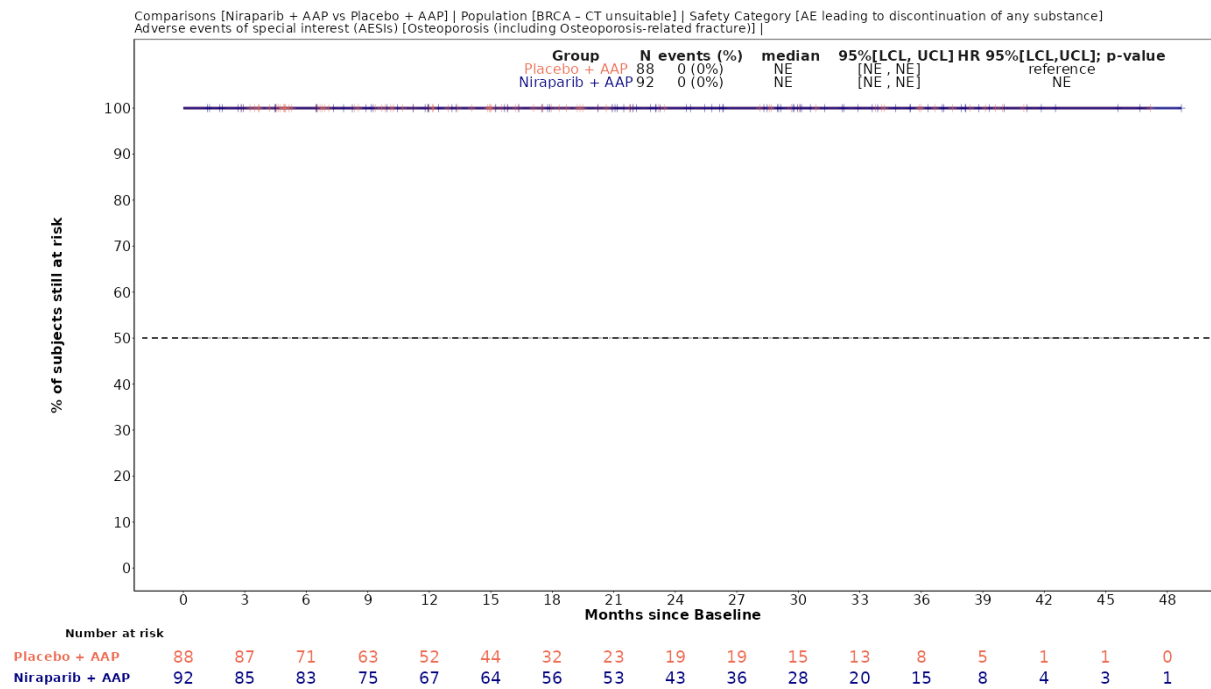


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – *UE* von besonderem Interesse – Osteoporose aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.10 Ischämische HerzkrankheitenTabelle 4-99: Ergebnisse für *Ischämische Herzkrankheit* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,13; 6,94] p=0,9642	0,96 [0,14; 6,64] p=0,9641	-0,10% [-4,40%; 4,20%] p=0,9642	0,83 [0,12; 5,91] p=0,8525
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,17; 21,71] p=0,5878	1,91 [0,18; 20,72] p=0,5936	1,00% [-2,70%; 4,80%] p=0,5839	1,66 [0,15; 18,32] p=0,6810
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,17; 21,71] p=0,5878	1,91 [0,18; 20,72] p=0,5936	1,00% [-2,70%; 4,80%] p=0,5839	1,66 [0,15; 18,32] p=0,6810
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,52] p=0,9749	0,96 [0,06; 15,06] p=0,9748	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9748	0,88 [0,06; 14,04] p=0,9255

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Ischämische Herzkrankheit* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,12; 5,91]; p=0,8525).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,15; 18,32]; p=0,6810).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,15; 18,32]; p=0,6810).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Ischämische Herzkrankheit* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,06; 14,04]; p=0,9255).

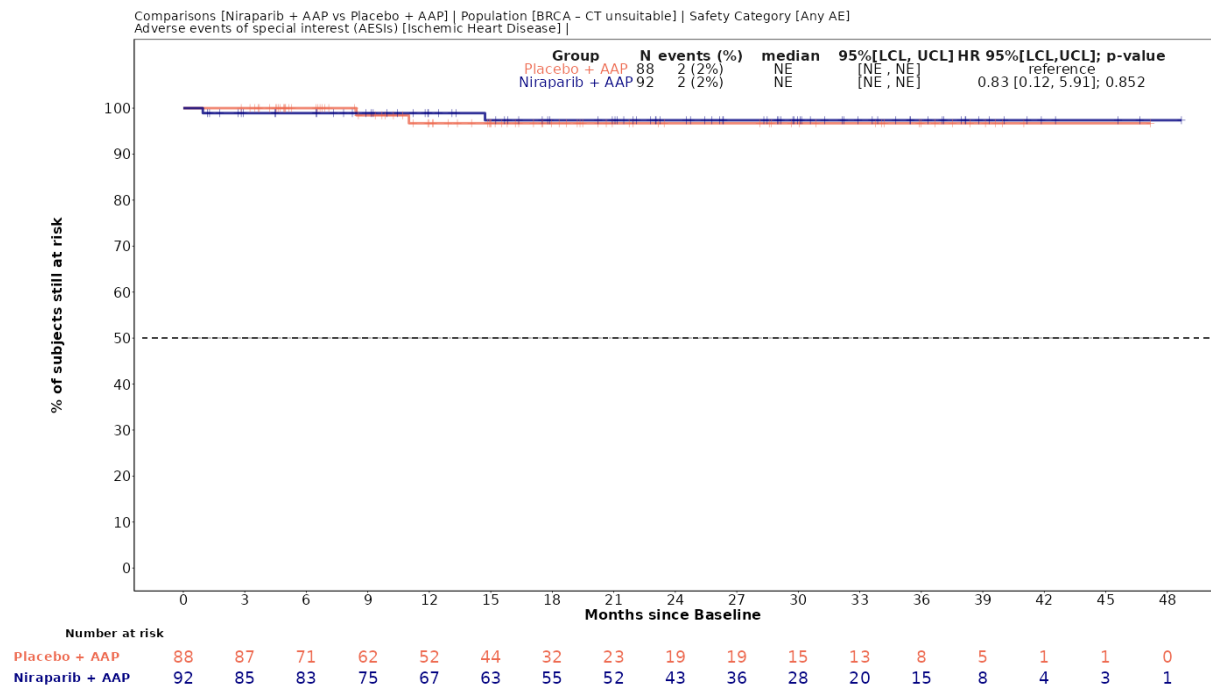


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit* aus der Studie MAGNITUDE

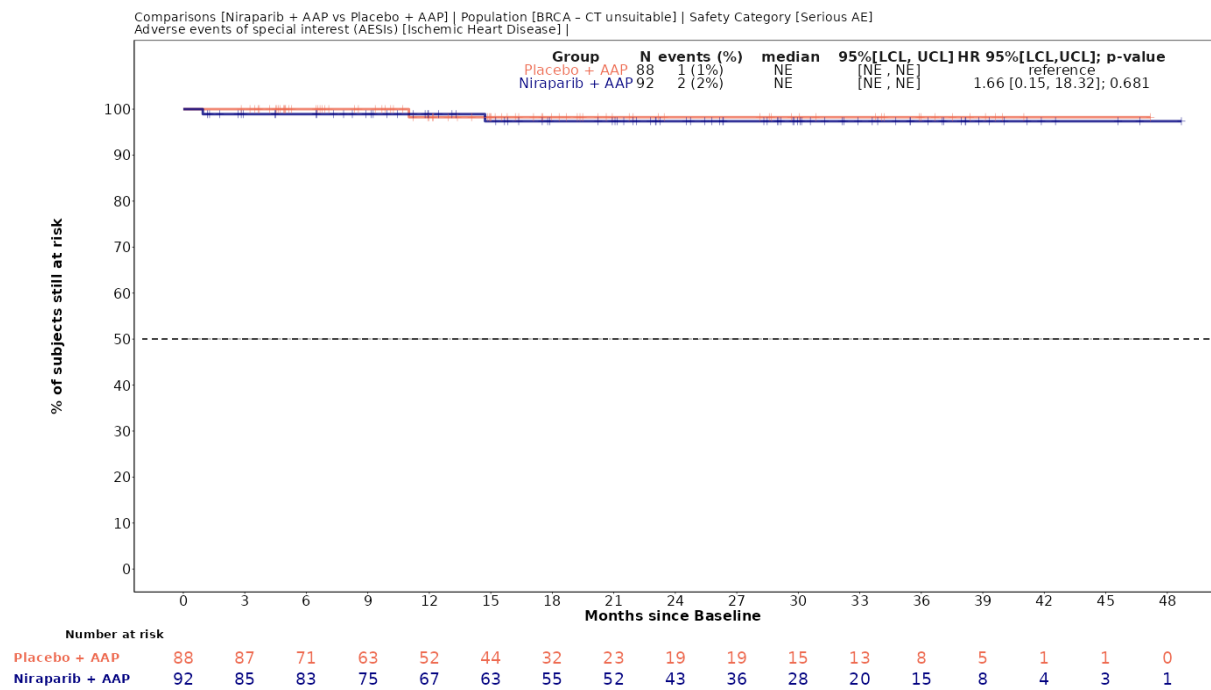


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit*, aus der Studie MAGNITUDE

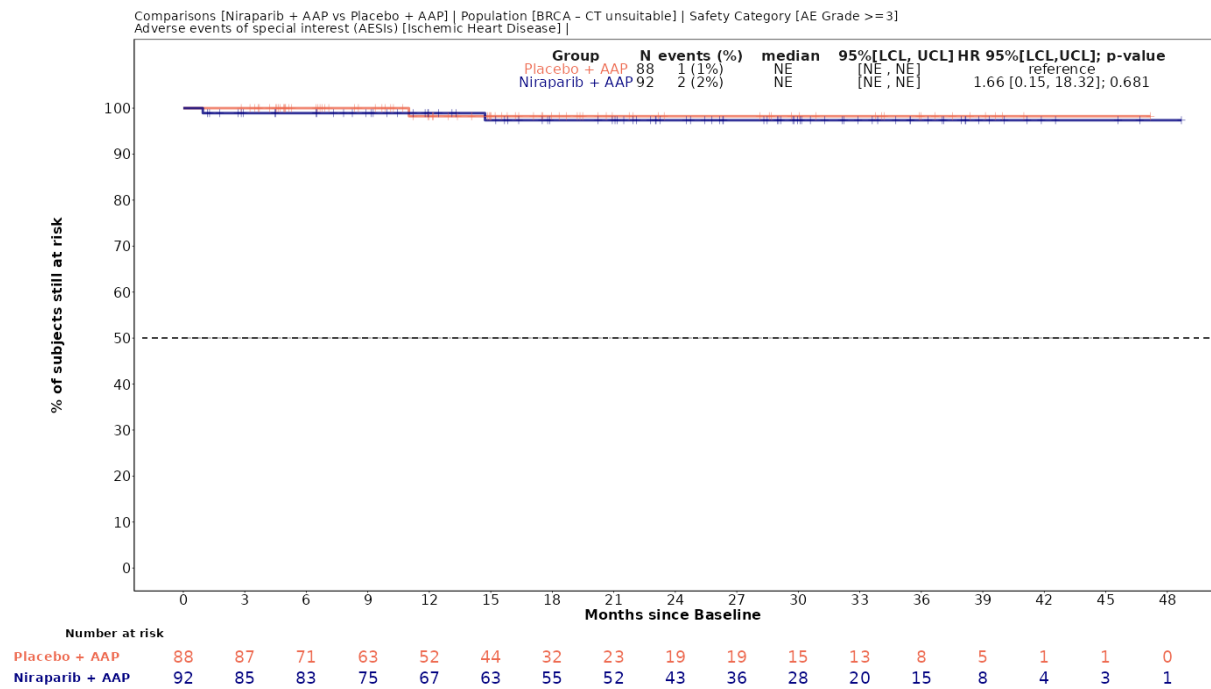


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit* aus der Studie MAGNITUDE

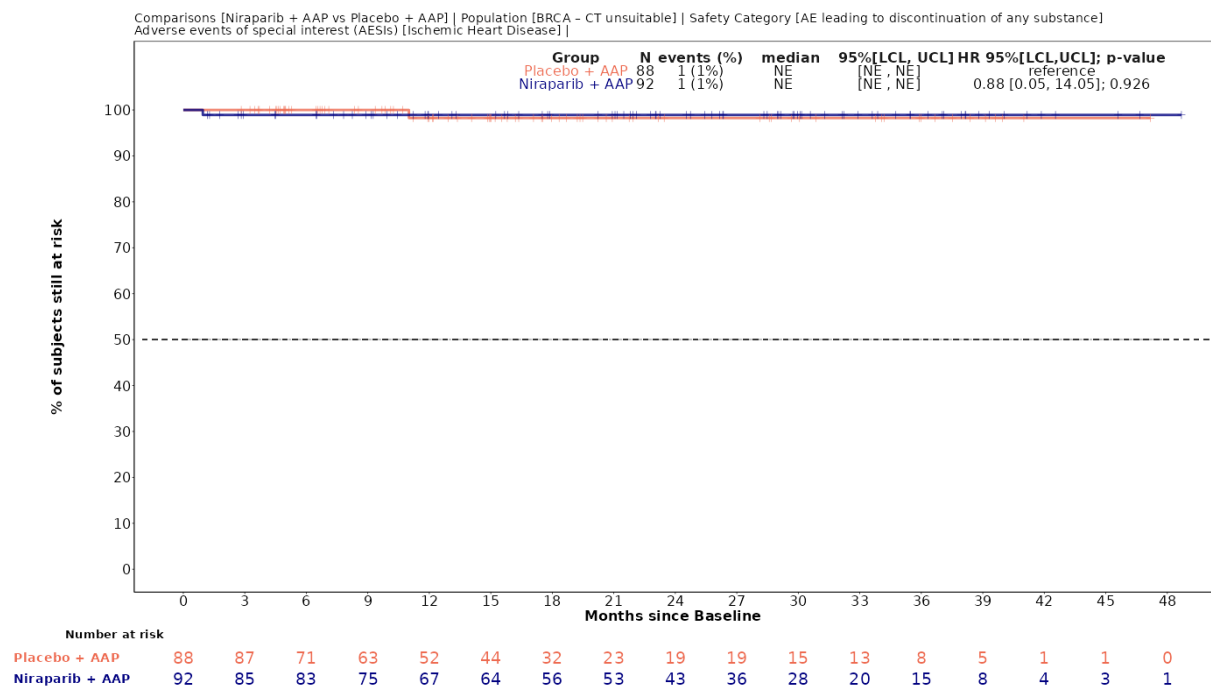


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Ischämische Herzkrankheit* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.11 HerzversagenTabelle 4-100: Ergebnisse für *Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,20%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	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 – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Herzversagen* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Herzversagen* im Interventionsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Herzversagen* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

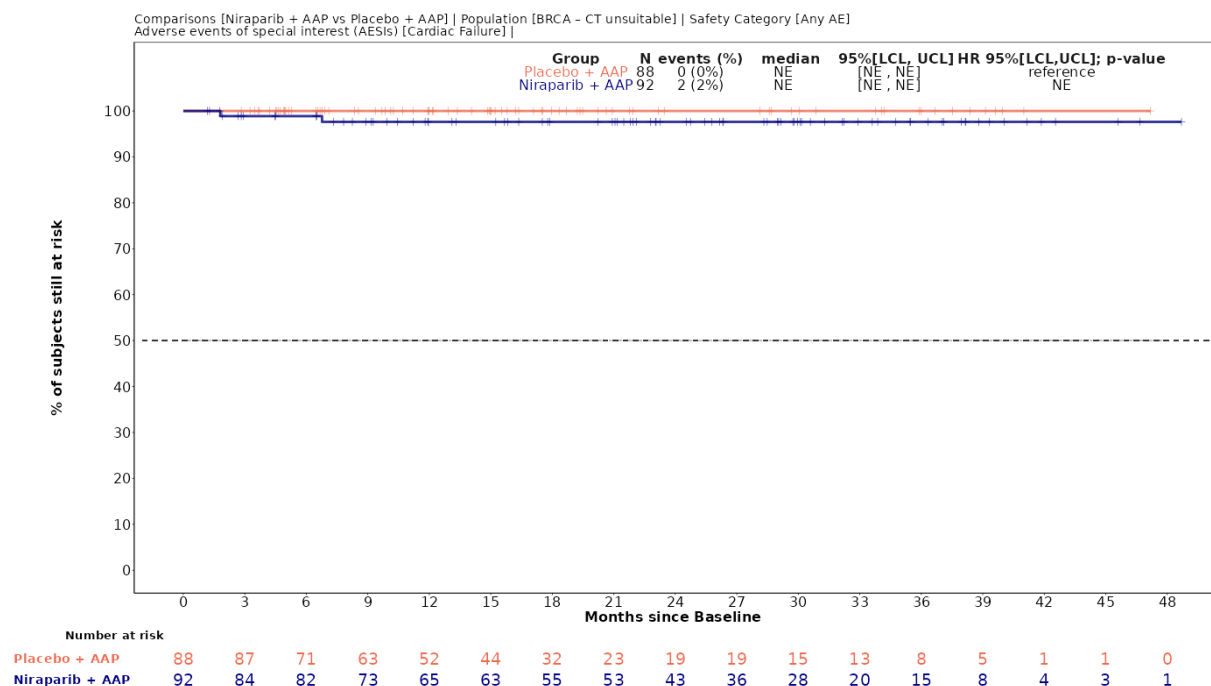


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – UE von besonderem Interesse – Herzversagen* aus der Studie AGNITUDE

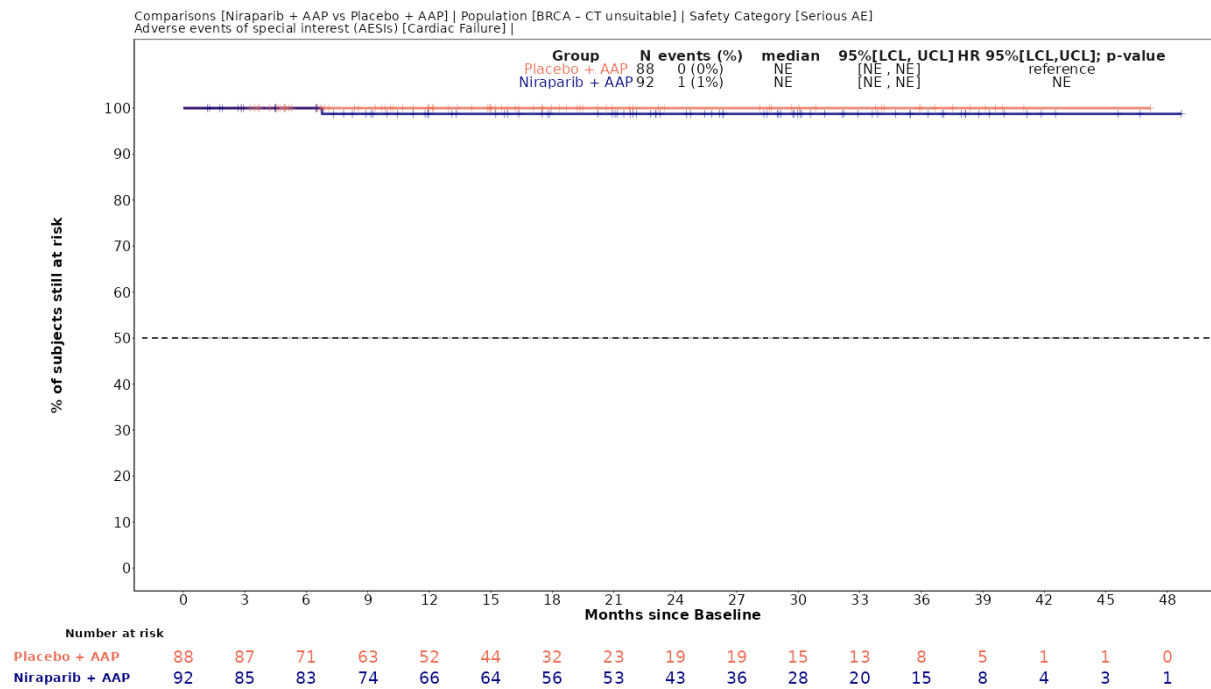


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE

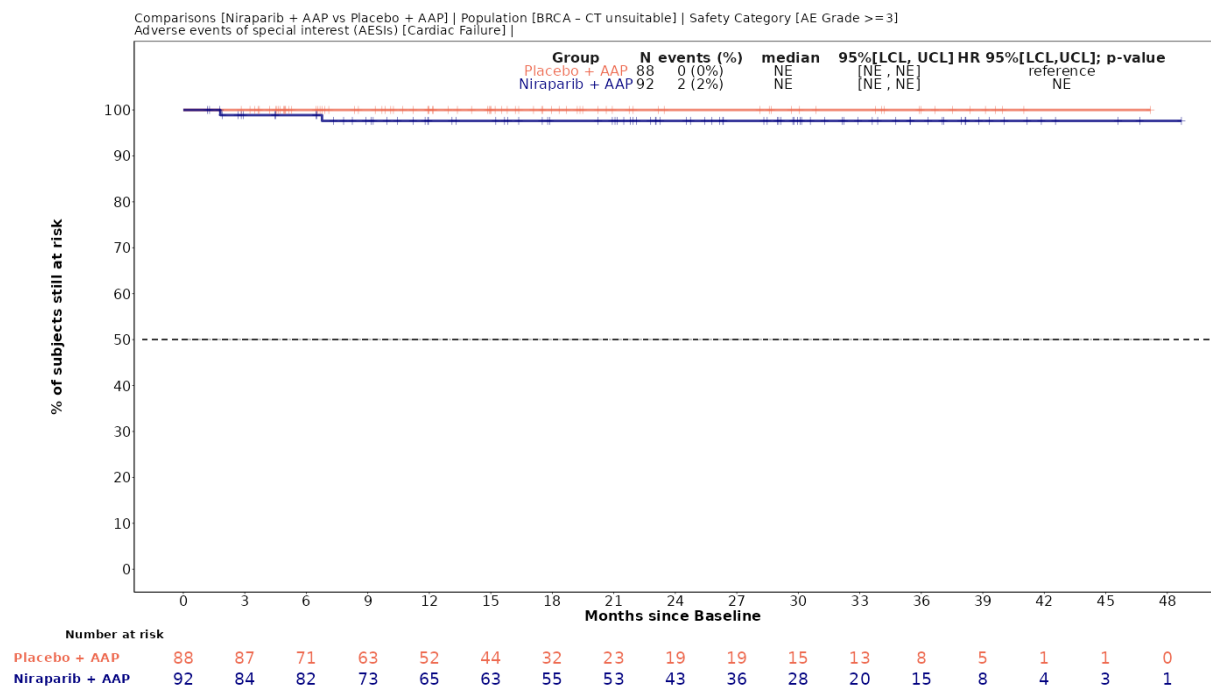


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE

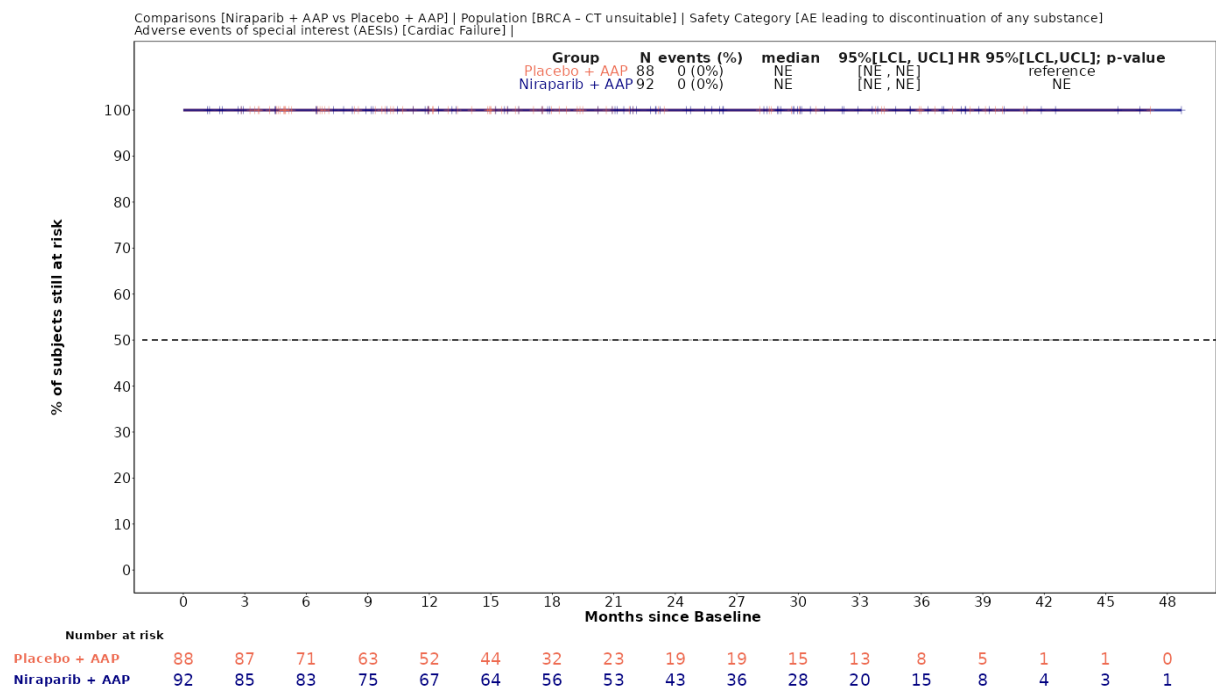


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.12 ArrhythmienTabelle 4-101: Ergebnisse für *Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAGNITUDE

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,07; 7,73] p=0,0309	2,55 [1,05; 6,22] p=0,0395	10,60% [1,20%; 19,90%] p=0,0269	2,45 [0,96; 6,28] p=0,0613
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,24; 8,89] p=0,6876	1,44 [0,25; 8,38] p=0,6885	1,00% [-3,80%; 5,80%] p=0,6855	1,12 [0,19; 6,72] p=0,9032
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/88 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Arrhythmien* im Interventionsarm 16 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (6,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,45 [0,96; 6,28]; p=0,0613).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien* im Interventionsarm 16 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (6,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,45 [0,96; 6,28]; p=0,0613).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Arrhythmien* im Interventionsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,19; 6,72]; p=0,9032).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Arrhythmien* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

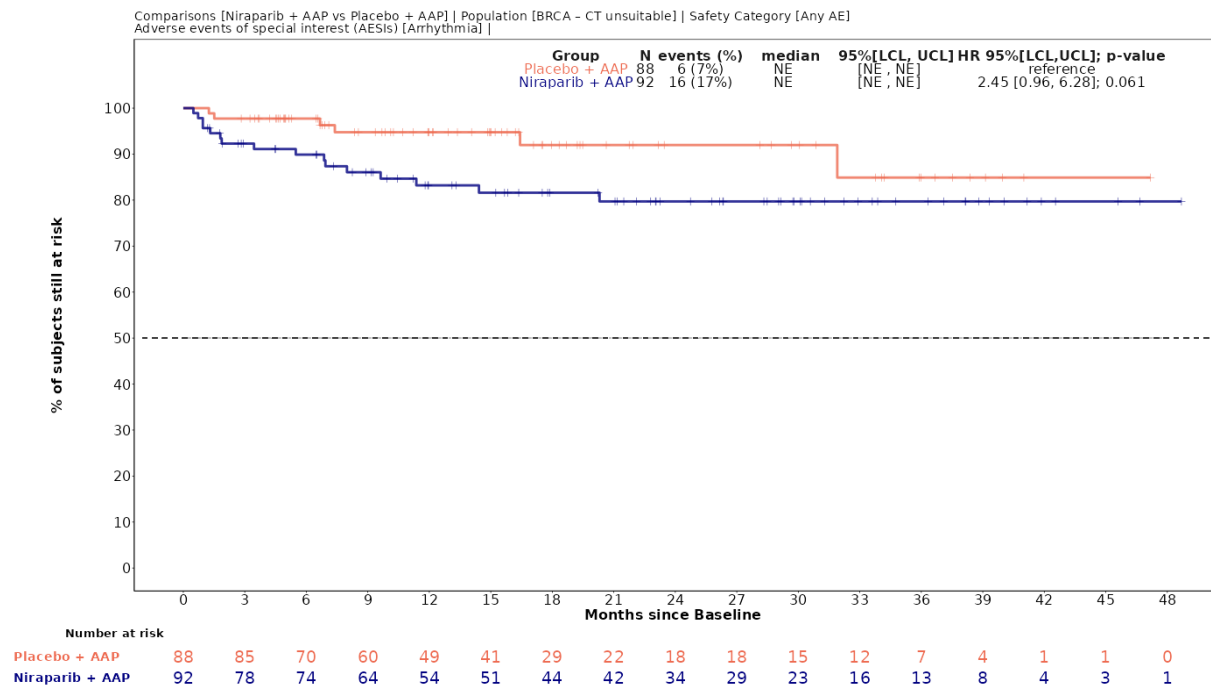


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE

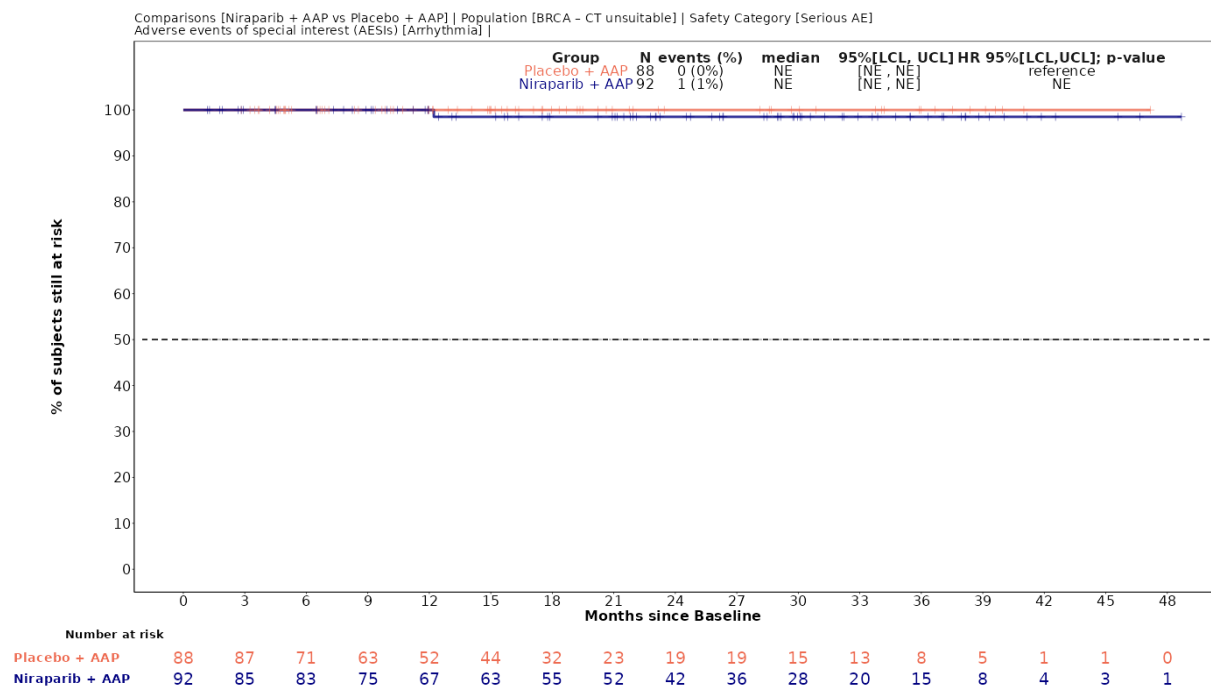


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE

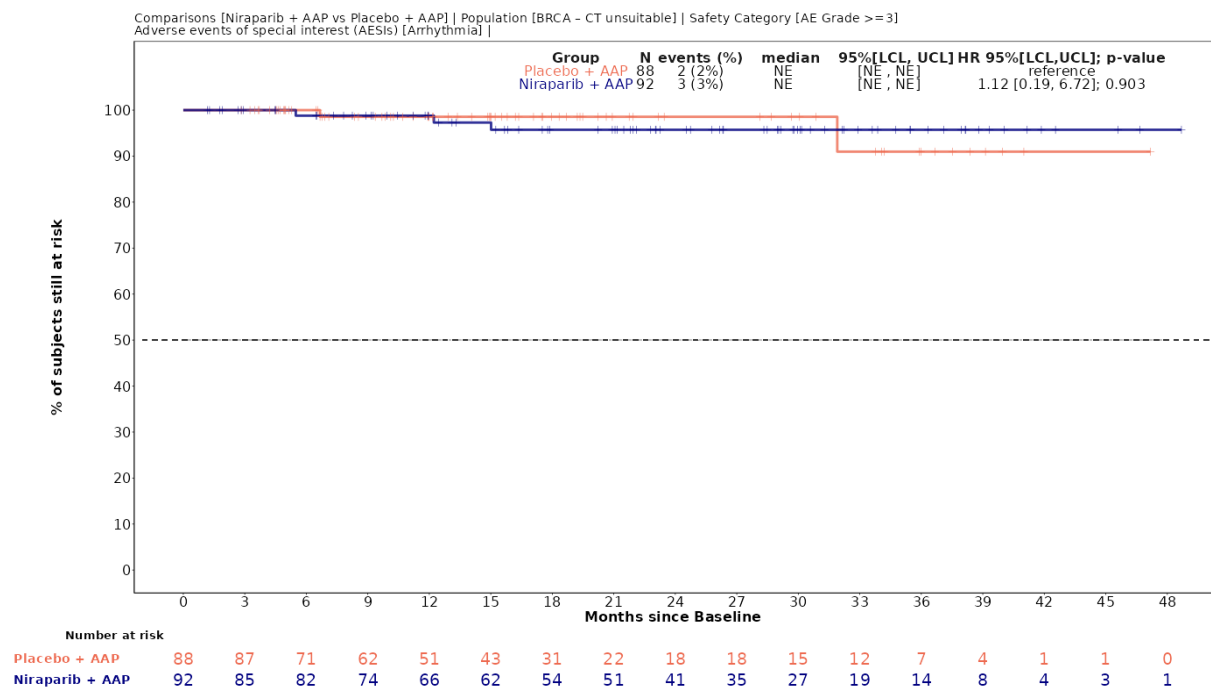


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE

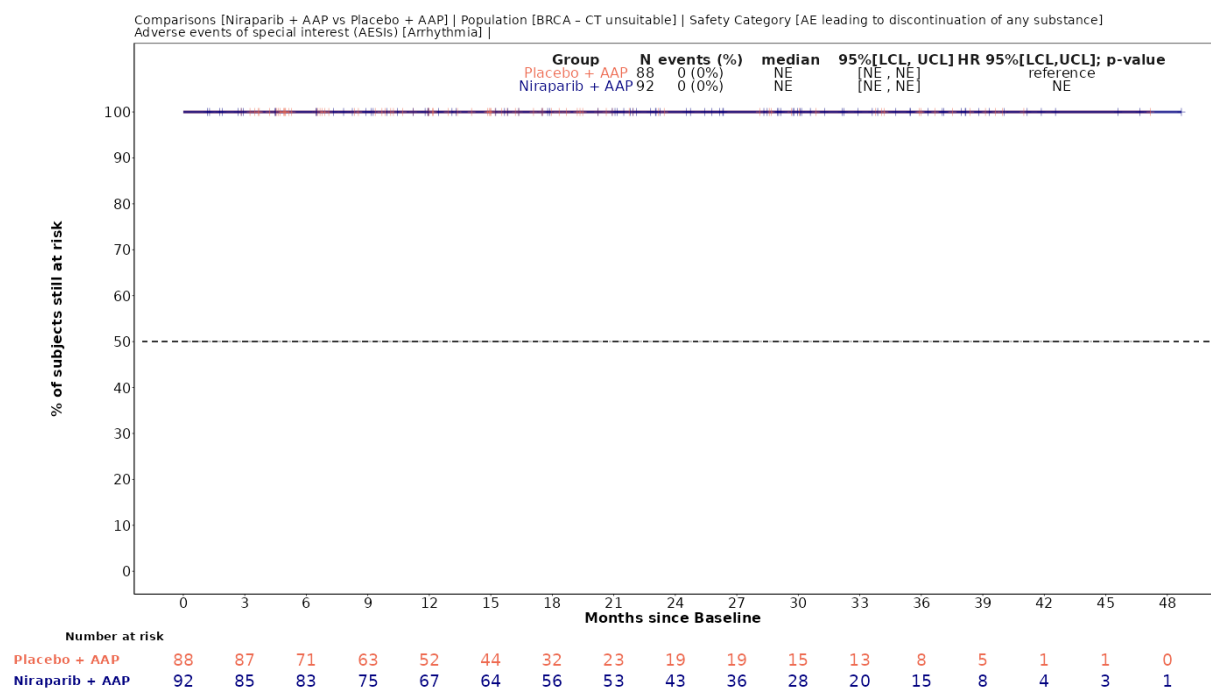


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.13 Zerebrovaskuläre ErkrankungenTabelle 4-102: Ergebnisse für *Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,47; 13,08] p=0,2740	2,39 [0,48; 12,01] p=0,2896	3,20% [-2,40%; 8,70%] p=0,2668	1,98 [0,38; 10,30] p=0,4156
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,31] p=0,5356	0,48 [0,04; 5,18] p=0,5440	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5372	0,42 [0,04; 4,70] p=0,4835
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,31] p=0,5356	0,48 [0,04; 5,18] p=0,5440	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5372	0,42 [0,04; 4,72] p=0,4854
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Zerebrovaskuläre Erkrankungen* im Interventionsarm 5 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,38; 10,30]; p=0,4156).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen* im Interventionsarm 5 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,38; 10,30]; p=0,4156).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen* im Interventionsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,04; 4,72]; p=0,4854).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Zerebrovaskuläre Erkrankungen* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

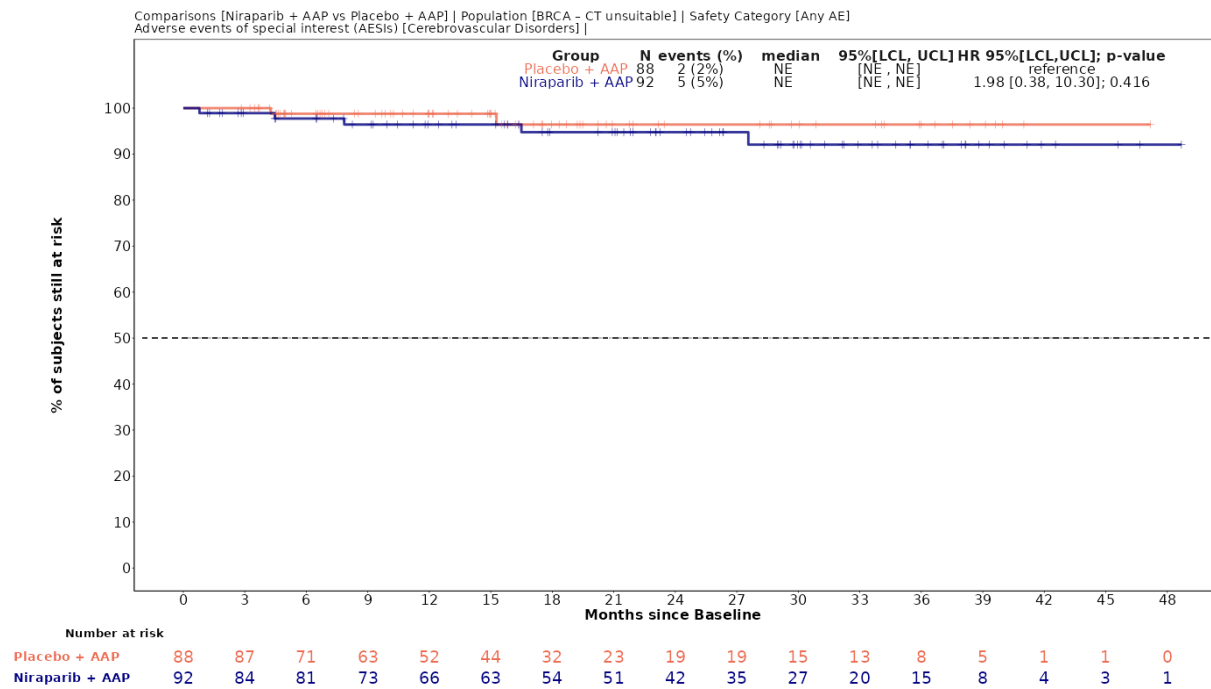


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE

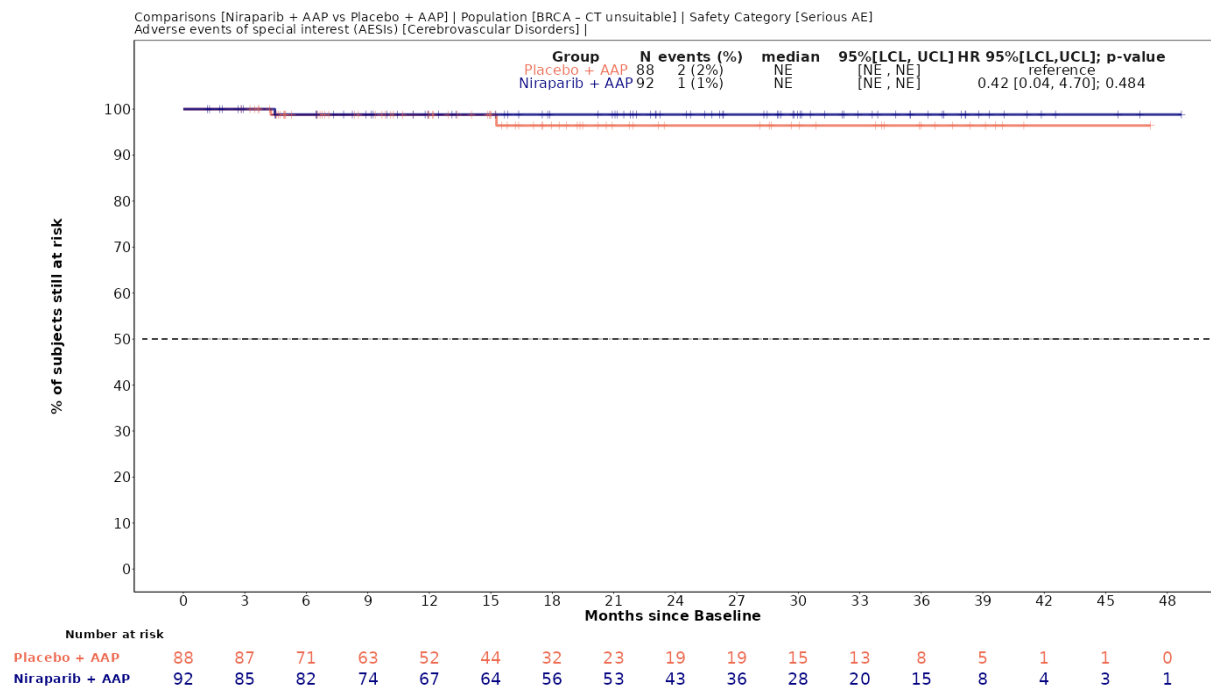


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE

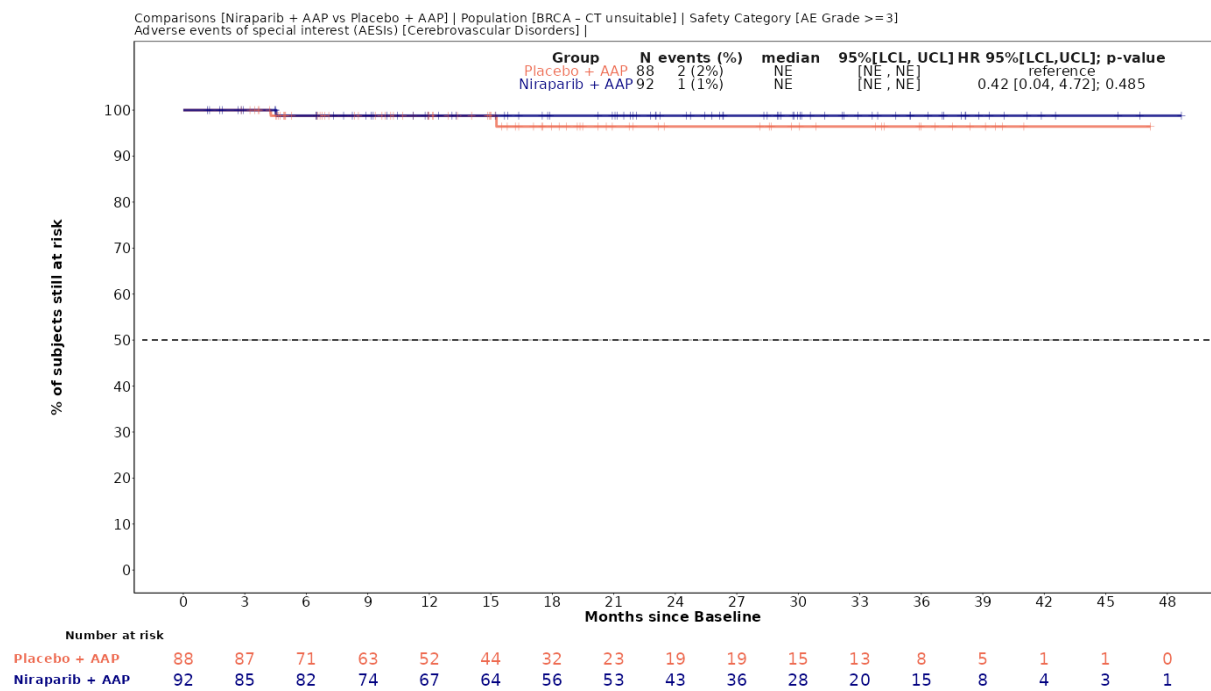


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE

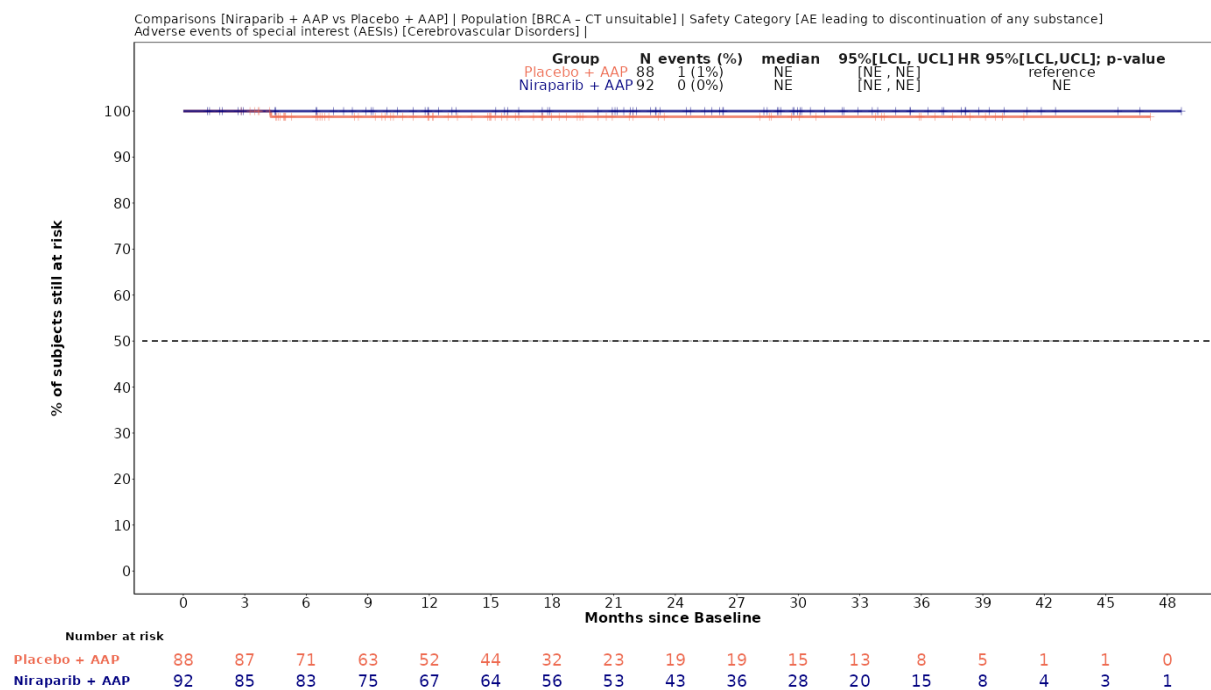


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.1.4.3.14 Akute Myeloische LeukämieTabelle 4-103: Ergebnisse für *Akute myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9975

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

Studie – MAGNITUDE	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
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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 Analyse-Population, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad): Akute myeloische Leukämie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute myeloische Leukämie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Akute myeloische Leukämie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente): Akute myeloische Leukämie* im Interventionsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Interventionsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht berechnet werden.

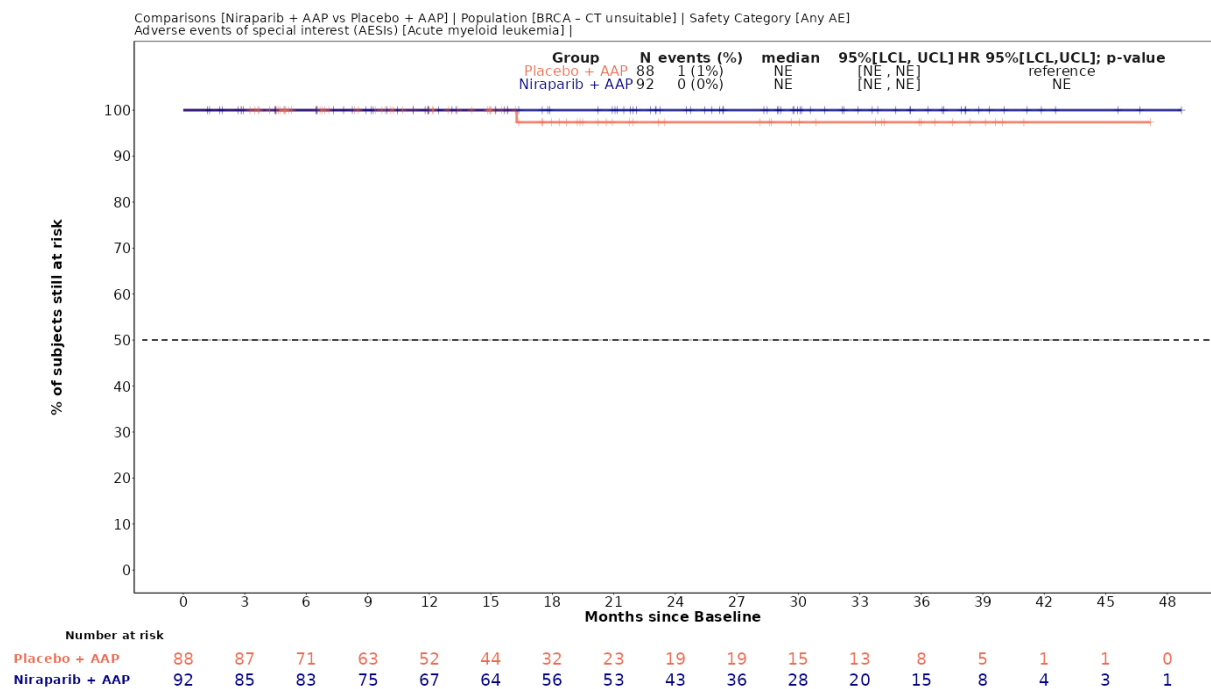


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE* (*unabhängig vom Schweregrad*) – *UE von besonderem Interesse* – *Akute myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE

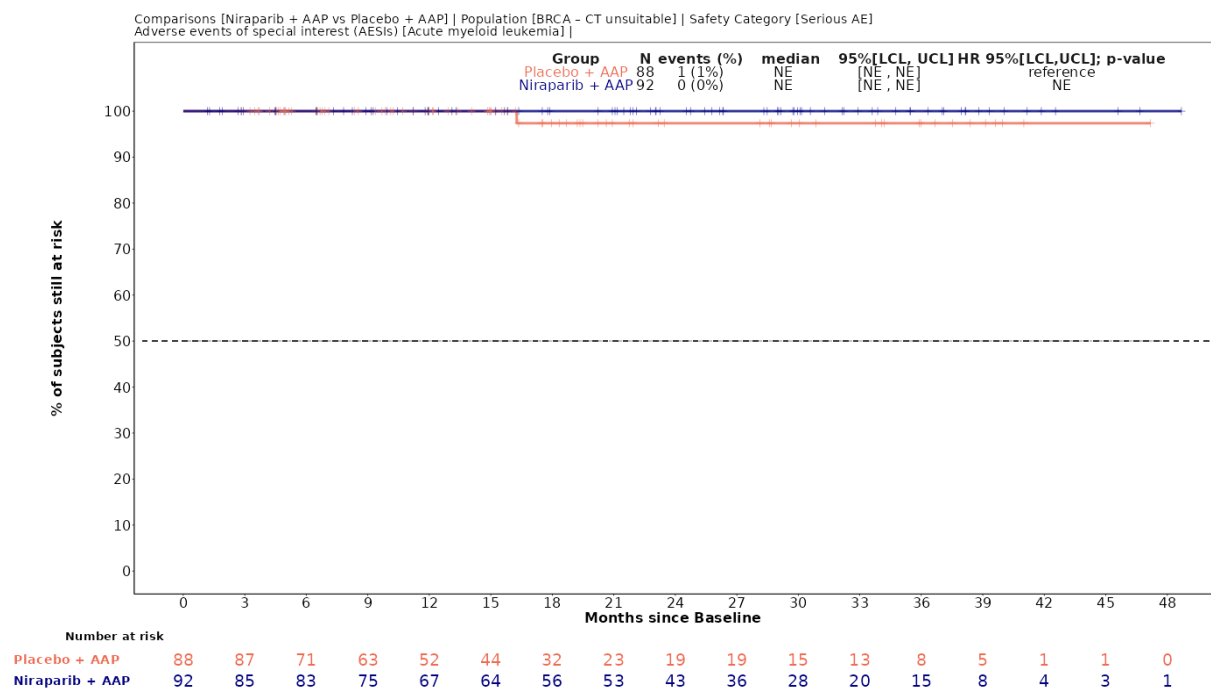


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – *UE von besonderem Interesse* – *Akute myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE

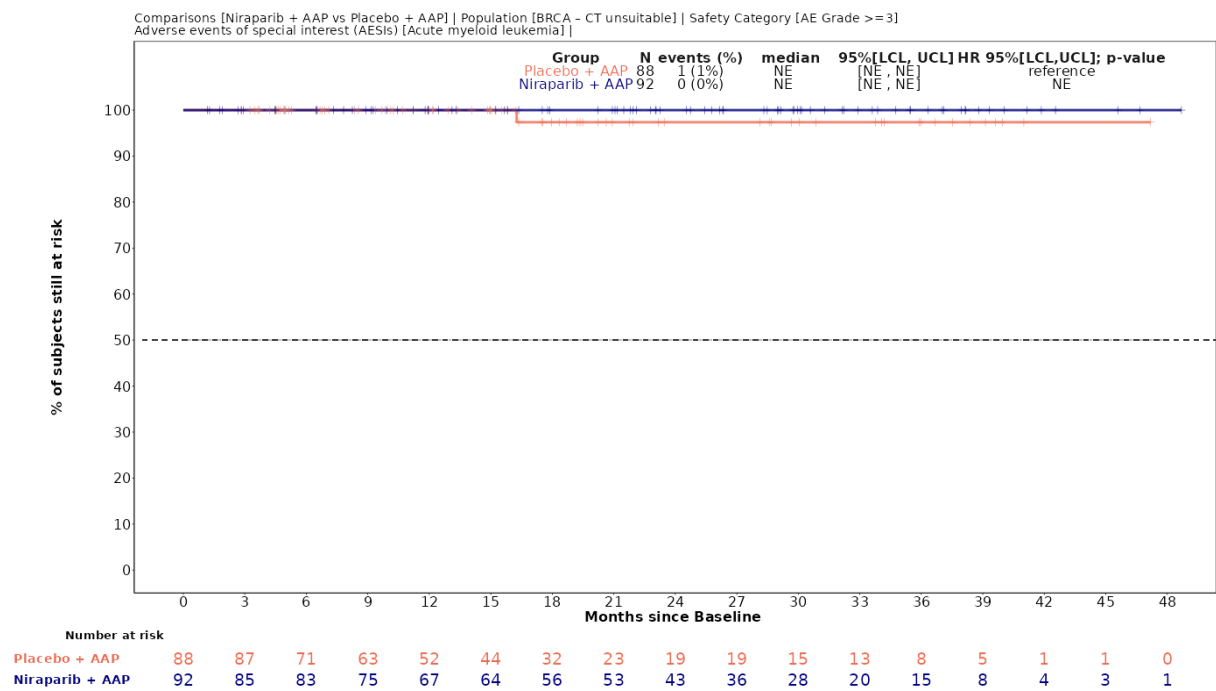


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE

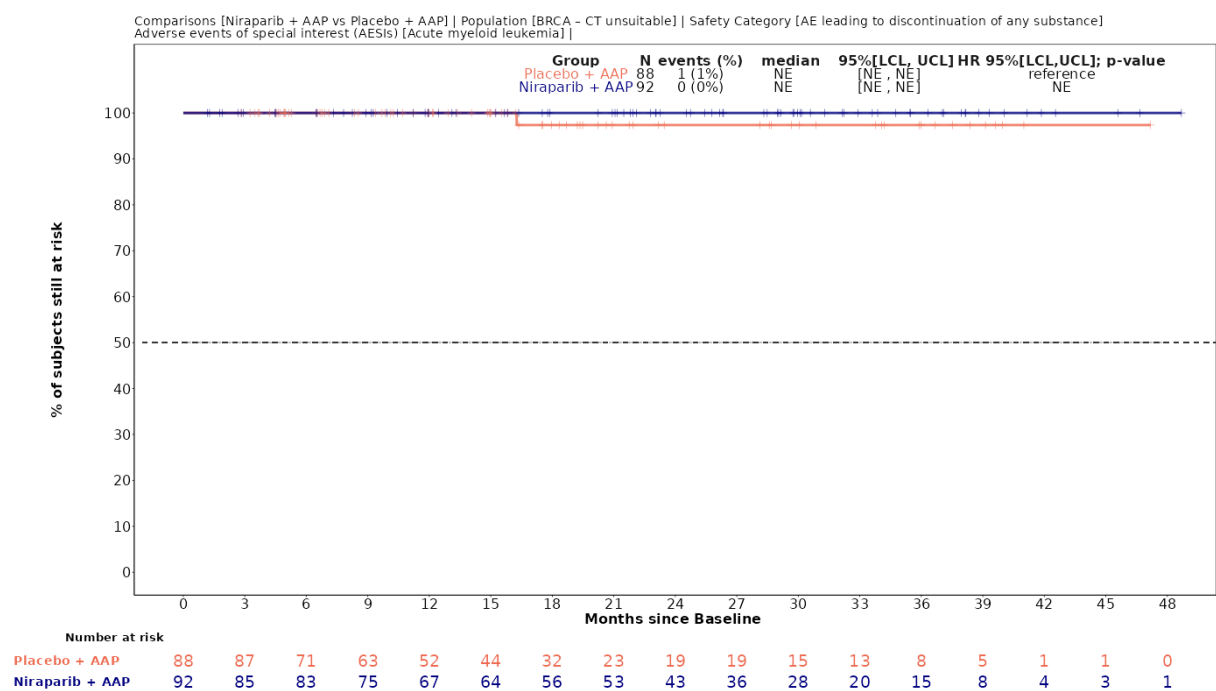


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Akute myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE

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

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁴

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppenanalysen

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studie MAGNITUDE durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in Tabelle 4-4 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-104 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-104 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Mortalität													
Gesamtüberleben (OS)													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität													
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC) (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Schmerz gemäß BPI-SF													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Zeit bis zur Schmerzprogression													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EQ-5D VAS													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
FACT-P													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse													
MAGNITUDE	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N. d.:</p> <p>a: Da die Zielpopulation nur Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen erfasst, sind alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „<i>BRCA1/2</i>-Mutationsstatus“ enthalten und eine Analyse der Subgruppe entfällt.</p> <p>Abkürzungen: <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, mCRPC: 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)</p>													

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-105 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 MAGNITUDE für die Zielpopulation (siehe Tabelle 4-105) 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. In Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p -Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

4.3.1.3.2.2 Interaktion p-Werte Subgruppen

Tabelle 4-105: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien *Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität* für die Studie MAGNITUDE

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Mortalität													
Gesamtüberleben (OS)													
MAGNITUDE	0,8883	0,3751	0,7004	0,5756	NA	0,0291	0,3784	0,0093	0,4144	0,9465	0,7829	0,1018	NA
Morbidität													
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach BICR, erster Datenschnitt (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	0,4141	0,1874	0,7270	0,3751	NA	0,0969	0,2229	0,1924	0,4810	0,2506	0,3656	0,1565	NA
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) nach INV, finaler Datenschnitt (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	0,0973	0,0698	0,2531	0,2209	NA	0,0066	0,2381	0,0369	0,6676	0,1399	0,3844	0,1758	NA
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)													
MAGNITUDE	0,9579	0,6983	0,8107	0,9661	NA	0,8019	0,6126	0,9785	0,8470	0,2999	0,2250	0,2308	NA
<i>Zeit bis zum Auftreten krebsspezifischer morbider Ereignisse</i>													
MAGNITUDE	0,4847	0,6086	0,7282	0,1575	NA	0,7283	0,9903	0,1125	0,5941	0,0397	0,9454	0,0542	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
<i>Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen Symptomen</i>													
MAGNITUDE	0,8505	0,9770	0,1402	0,4249	NA	0,9934	0,4668	0,4774	0,8446	0,7899	0,3470	0,5886	NA
<i>Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff</i>													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebs Schmerzen</i>													
MAGNITUDE	0,9334	0,6875	0,9713	0,9851	NA	0,5520	0,9995	0,8298	0,6635	0,2346	0,0389	0,1990	NA
<i>Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i>													
MAGNITUDE	NA	1,0000	NA	NA	NA	NA	0,9999	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC) (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	0,0237	0,1832	0,1532	0,7780	NA	0,0222	0,8159	0,6357	0,4296	0,5368	0,4050	0,3918	NA
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	0,3083	0,4113	0,5826	0,5799	NA	0,0042	0,6958	0,6886	0,6896	0,8682	0,4568	0,5984	NA
Zeit bis zur Schmerzprogression													
MAGNITUDE	0,7843	0,0844	0,2430	0,8104	NA	0,0234	0,9250	0,3601	0,3684	0,6351	0,2823	0,3075	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Schmerz gemäß BPI-SF													
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,3483	0,5837	0,0966	0,3503	NA	0,1698	0,9915	0,4148	0,3150	0,7009	0,5798	0,0926	NA
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,9431	0,2025	0,5874	0,2853	NA	0,0335	0,9922	0,6402	0,3725	0,0755	0,9654	0,8544	NA
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,4510	0,9999	0,8403	0,3851	NA	0,0378	0,8222	0,5280	0,3865	0,6980	0,8282	0,2021	NA
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	NA	0,9309	NA	0,1267	NA	0,2856	0,9999	0,5926	0,1076	0,8656	0,0382	0,0445	NA
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,5676	0,1570	0,7522	0,0376	NA	0,0225	0,3781	0,7997	0,1601	0,1952	0,5436	0,6840	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,7537	0,9999	0,3373	0,0354	NA	0,0289	0,9907	0,6253	0,9917	0,9583	0,5180	0,1495	NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	NA	1,0000	NA	0,1868	NA	0,8947	0,9894	0,4179	0,3779	0,9326	0,1810	0,1562	NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,1698	0,4836	0,8416	0,8041	NA	0,0082	0,5033	0,5044	0,1983	0,4085	0,8360	0,0585	NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5													
MAGNITUDE	0,9077	0,9999	0,4734	0,5829	NA	0,0136	0,9906	0,5896	0,9911	0,6187	0,9791	0,1755	NA
EQ-5D VAS													
EQ-5D VAS – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15													
MAGNITUDE	0,5241	0,1212	0,0515	0,2196	NA	0,3130	0,7224	0,6985	0,9869	0,4346	0,9574	0,7437	NA
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	0,9930	NA	NA	1,0000	NA	1,0000	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15													
MAGNITUDE	0,1134	0,0361	0,0180	0,8904	0,4087	0,1336	0,2684	0,0072	0,6817	0,6457	0,8342	0,0071	NA
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15													
MAGNITUDE	0,6208	0,5325	0,3685	0,8976	NA	0,0372	0,9979	0,0651	0,9895	0,5346	0,3420	0,0221	NA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
FACT-P													
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4													
MAGNITUDE	NA	1,0000	NA	NA	NA	0,1647	0,9999	0,9921	0,8259	NA	NA	0,0881	NA
Gesamtscore FACT-P dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4													
MAGNITUDE	0,3598	0,5643	0,2946	0,8431	NA	0,6381	0,4226	0,9815	0,5523	0,4873	0,9671	0,0315	NA
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4													
MAGNITUDE	0,5548	0,9697	0,9543	0,4995	NA	0,9876	0,9890	0,4786	0,9885	0,8011	0,9263	0,0148	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
FACT-G und Subskalen (PWB, SWB, FWB, EWB)													
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,9999	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Physical Well-Being (PWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,4962	1,0000	0,9918	0,7013	NA	0,9576	1,0000	0,9940	0,8255	0,7211	0,6925	0,4021	NA
Social Well-Being (SWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,5846	0,5949	0,2533	0,8564	NA	0,5050	0,9998	0,3292	0,9887	0,2746	0,5074	0,5141	NA
Functional Well-Being (FWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,7951	0,4991	0,5716	0,2657	NA	0,7641	0,9999	0,3985	0,5548	0,2120	0,0213	0,6496	NA
Emotional Well-Being (EWB) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6													
MAGNITUDE	NA	1,0000	NA	NA	NA	0,9919	0,9999	0,9931	0,9999	NA	NA	NA	NA
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Physical Well-Being (PWB) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65- < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Social Well-Being (SWB) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Functional Well-Being (FWB) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Emotional Well-Being (EWB) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6													
MAGNITUDE	0,7706	1,0000	0,8902	0,4083	NA	0,9925	0,9935	0,8250	0,9999	0,2608	0,9919	0,6595	NA
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2													
MAGNITUDE	0,6595	0,6893	0,3744	0,5851	NA	0,2176	0,8452	0,3306	0,4770	0,4226	0,8940	0,0520	NA
Physical Well-Being (PWB) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,2610	0,7036	0,8389	0,3921	NA	0,2224	0,3976	0,1749	0,8298	0,6422	0,7398	0,2996	NA
Social Well-Being (SWB) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,1159	0,9130	0,5321	0,1337	NA	0,7887	0,9895	0,0596	0,9743	0,6680	0,7517	0,5799	NA
Functional Well-Being (FWB) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,7471	0,6297	0,3857	0,5652	NA	0,5789	0,2816	0,9826	0,2464	0,6398	0,8432	0,5012	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Emotional Well-Being (EWB) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6													
MAGNITUDE	0,7452	0,0262	0,1483	0,2583	NA	0,7328	0,3190	0,4692	0,4735	0,0573	0,3043	0,0572	NA
Gesamtscore FACT-G -dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2													
MAGNITUDE	0,2852	0,9238	0,9241	0,5436	NA	0,0146	0,9877	0,8795	0,9880	0,6628	0,4524	0,0271	NA
Physical Well-Being (PWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,4499	0,8353	0,8489	0,9683	NA	0,0414	0,9908	0,2038	0,9707	0,5139	0,4499	0,0181	NA
Social Well-Being (SWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	NA	0,5070	0,3770	0,3667	NA	0,1646	1,0000	0,9913	0,9925	NA	0,3240	NA	NA
Functional Well-Being (FWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2													
MAGNITUDE	0,9066	0,7788	0,5766	0,8950	NA	0,0847	0,9895	0,8148	0,9904	0,7824	0,9674	0,1090	NA
Emotional Well-Being (EWB) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6													
MAGNITUDE	0,0438	0,7411	0,2105	0,2056	NA	0,1185	0,9873	0,1598	0,2898	0,4811	0,7176	0,0477	NA
Prostate Cancer Subscale (PCS)													
Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2													
MAGNITUDE	NA	0,9873	NA	0,5963	NA	0,2599	0,9923	0,9909	0,9902	0,7881	0,1110	0,0322	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65- < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Prostate Cancer Subscale (PCS) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2													
MAGNITUDE	0,8987	0,1288	0,2399	0,4036	NA	0,0839	0,9528	0,7032	0,7373	0,7119	0,9632	0,1507	NA
Prostate Cancer Subscale (PCS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2													
MAGNITUDE	0,2653	0,5546	0,8464	0,4500	NA	0,4574	0,9918	0,1384	0,9919	0,7690	0,5021	0,0510	NA
Trial-Outcome-Index (TOI)													
Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trial-Outcome-Index (TOI) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6													
MAGNITUDE	0,9816	0,0585	0,5568	0,7411	NA	0,2594	0,6826	0,6554	0,3767	0,2519	0,1074	0,1228	NA
Trial-Outcome-Index (TOI) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6													
MAGNITUDE	0,9238	0,9725	0,9546	0,4251	NA	0,9863	0,9911	0,5327	0,9867	0,5195	0,6738	0,0310	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Pain Related Scale (PRS)													
Pain Related Subscale (PRS) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 2,4													
MAGNITUDE	0,8593	0,9999	0,0670	0,7036	NA	0,5838	0,7262	0,4244	0,9894	0,8824	0,8462	0,5694	NA
Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 2,4													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pain Related Subscale (PRS) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4													
MAGNITUDE	0,4082	0,9813	0,8131	0,2410	NA	0,0576	0,8429	0,9910	0,0137	0,0625	0,3190	0,1943	NA
Pain Related Subscale (PRS) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4													
MAGNITUDE	0,7518	0,4088	0,5140	0,8640	NA	0,0222	0,9889	0,4314	0,9844	0,8367	0,8750	0,0535	NA
FAPSI-8													
FAPSI-8 – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8													
MAGNITUDE	NA	0,7700	NA	0,5828	NA	0,3939	0,9928	0,4716	0,6904	0,9008	0,0839	0,2373	NA
FAPSI-8 – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
FAPSI-8 – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8													
MAGNITUDE	0,4419	0,0743	0,3200	0,5350	NA	0,0595	0,4723	0,0335	0,3060	0,2731	0,7911	0,1233	NA
FAPSI-8 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8													
MAGNITUDE	0,9531	0,6042	0,6956	0,4802	NA	0,1916	0,9915	0,5143	0,4662	0,7801	0,3612	0,0965	NA
Unerwünschte Ereignisse													
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)													
MAGNITUDE	0,1925	0,8168	0,7456	0,5155	NA	0,0488	0,5434	0,0940	0,2226	0,6322	0,2505	0,1961	NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse													
MAGNITUDE	0,1835	0,8807	0,6452	0,1521	NA	0,7831	0,6017	0,0599	0,2683	0,8891	0,6666	0,0139	NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	0,7846	0,7588	0,8315	0,6964	NA	0,0734	0,8690	0,4306	0,9053	0,3931	0,4347	0,1296	NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	0,6923	0,9208	0,4683	0,2955	NA	0,9897	0,2861	0,3888	0,9999	0,9197	0,9972	0,0078	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Signifikante SOC													
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	0,1391	0,6206	0,4462	0,8119	NA	0,9783	0,6528	0,734	0,1392	0,3861	0,6527	0,1774	NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	0,4344	0,5999	0,1134	0,2564	NA	0,03	0,2037	0,3733	0,0133	0,2582	0,1996	0,0331	NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))													
MAGNITUDE	0,2174	0,8259	0,5468	0,8174	NA	0,571	0,9892	0,4427	0,7579	0,4324	0,1286	0,2088	NA
Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	1,0000	1,0000	1,0000	0,994	NA	0,9943	0,9954	0,9934	0,9936	0,9946	0,9956	0,9942	NA
Signifikante PT													
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	0,0135	0,4769	0,827	0,4168	NA	0,6447	0,1796	0,6193	0,0104	0,8203	0,9858	0,682	NA
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	0,4175	0,8589	0,7489	0,3061	NA	0,0539	0,382	0,0822	0,0011	0,5787	0,9203	0,1262	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))													
MAGNITUDE	0,0899	0,7623	0,8505	0,8265	NA	0,2378	0,5365	0,257	0,138	0,5545	0,9895	0,6899	NA
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt))													
MAGNITUDE	0,6727	0,9999	0,4382	0,3773	NA	0,5215	0,7902	0,1317	0,1568	0,9885	0,99	0,7278	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse													
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	0,4175	0,8589	0,7489	0,3061	NA	0,1262	0,9203	0,5787	0,3820	0,0539	0,0822	0,0011	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	0,0899	0,7623	0,8505	0,8265	NA	0,6899	0,9895	0,5545	0,5365	0,2378	0,2570	0,1380	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	NA	1,0000	0,9993	0,9999	0,9990	0,9987	1,0000	0,9986	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	1,0000	1,0000	0,2967	NA	0,7074	0,9998	0,9928	0,9933	0,6213	0,0404	0,2614	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	0,6727	0,9999	0,4382	0,3773	NA	0,7278	0,9900	0,9885	0,7902	0,5215	0,1317	0,1568	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	0,9936	0,9997	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	0,9794	0,7893	0,2026	0,2401	NA	0,1888	0,8974	0,0130	0,5630	0,5319	0,9762	0,7744	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	0,9544	0,8973	0,0625	0,2448	NA	0,1816	0,6701	0,0231	0,5322	0,1392	0,5411	0,1990	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	0,7241	0,4516	0,6693	NA	0,4493	0,9999	0,6991	0,8344	0,8714	0,0254	0,0212	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus ^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	0,1875	0,5482	0,5448	0,7917	NA	0,8129	0,9887	0,5037	0,9052	0,3812	0,6424	0,2784	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	0,7206	0,7217	0,5859	0,3592	NA	0,0479	0,5533	0,3158	0,9901	0,7157	0,2420	0,7598	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65- < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheiten auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheiten auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheiten auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheiten auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	0,9796	0,8594	0,5631	NA	0,8853	0,9997	0,5171	0,9998	0,2821	0,4613	0,9976	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Erkrankungen auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65- < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere)	Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Amerika)	ECOG-Status (0 vs. 1)	Schmerz gemäß BPI-SF (0 vs. 1-3 vs. > 3)	Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)	Vorherige AR-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Abirateron und Prednison im mCRPC (ja vs. Nein)	Viszerale Metastasen (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)	Anzahl Knochenläsionen (≤ 10 vs. > 10)	PSA-Wert über Median (ja vs. nein)	BRCA1/2-Mutationsstatus^a (BRCA vs. Nicht-BRCA)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)													
MAGNITUDE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<p>a: Da die Zielpopulation nur Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen erfasst, sind alle Patienten in der Kategorie „BRCA“ der Subgruppe „<i>BRCA1/2</i>-Mutationsstatus“ enthalten und eine Analyse der Subgruppe entfällt.</p> <p>Abkürzungen: <i>BRCA1/2</i>: BRest 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), EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FWB: Functional Well-Being (Funktionales Wohlbefinden), k. A. :keine Angabe, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), NA: nicht abschätzbar, PCS: Prostate Cancer Subscale, PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden), PSA: Prostata-spezifisches Antigen, rPFS: radiographischen progressionsfreien Überleben, SWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden), 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)</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Mortalität

4.3.1.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	0,0147
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0291						
Ja	18/26 (69,2%)	25,40 [14,92; 41,86]	15/27 (55,6%)	31,31 [20,24; NA]	1,19 [0,59; 2,41] p=0,6249	0,6247
Nein	26/66 (39,4%)	NA [30,36; NA]	43/61 (70,5%)	28,29 [19,48; 32,95]	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0019	0,0014
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0093						
Ja	14/23 (60,9%)	29,27 [14,98; NA]	9/18 (50,0%)	32,39 [24,74; NA]	1,60 [0,67; 3,83] p=0,2889	0,2846
Nein	30/69 (43,5%)	41,86 [29,70; NA]	49/70 (70,0%)	23,82 [19,48; 32,39]	0,47 [0,29; 0,74] p=0,0011	0,0008
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CANCER Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0291. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,59; 2,41]; p=0,6249). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46

[0,28; 0,75]; p=0,0019). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0093. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [0,67; 3,83]; p=0,2889). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,29; 0,74]; p=0,0011). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

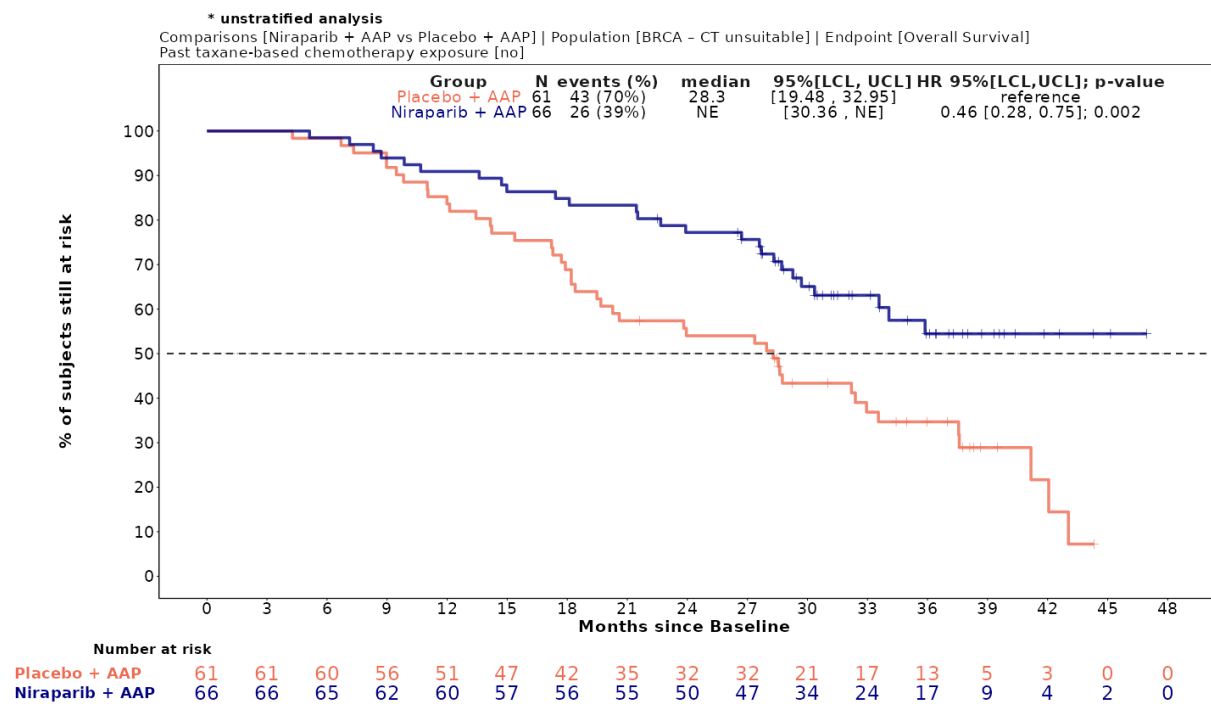


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

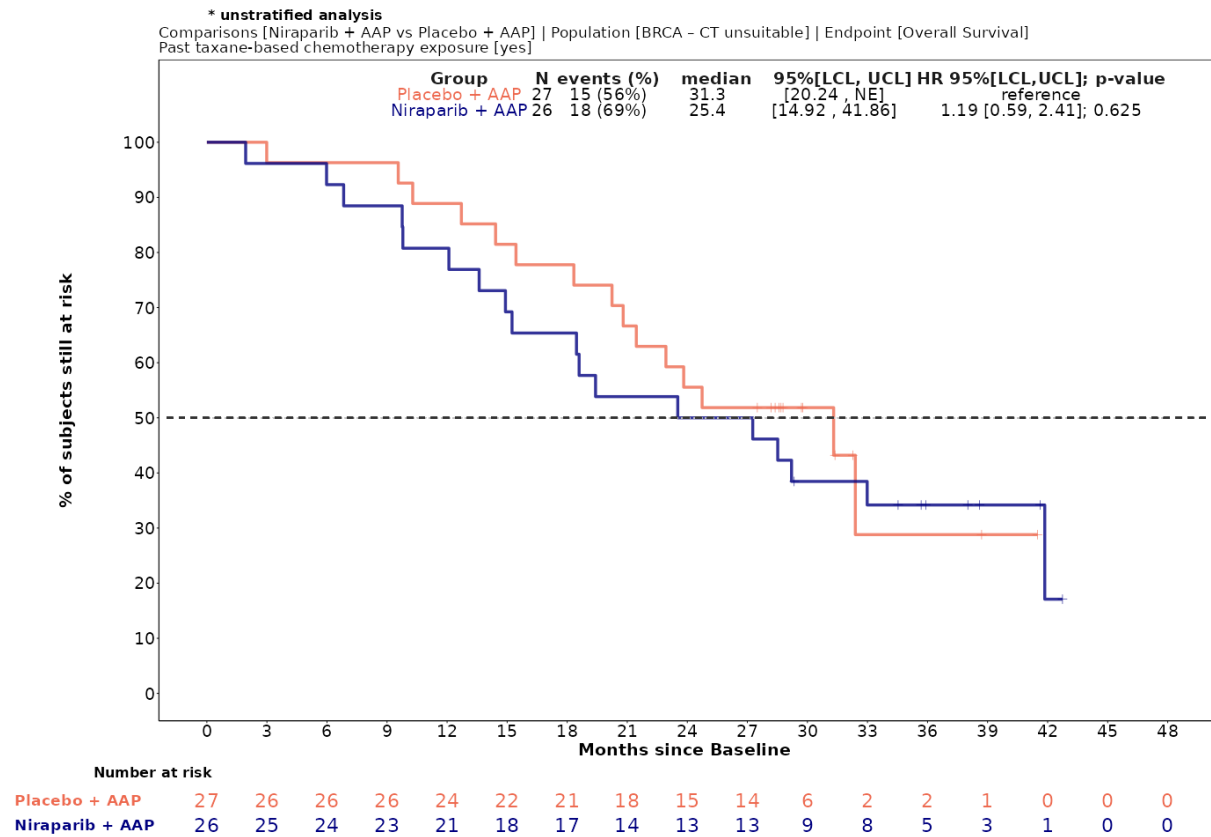


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

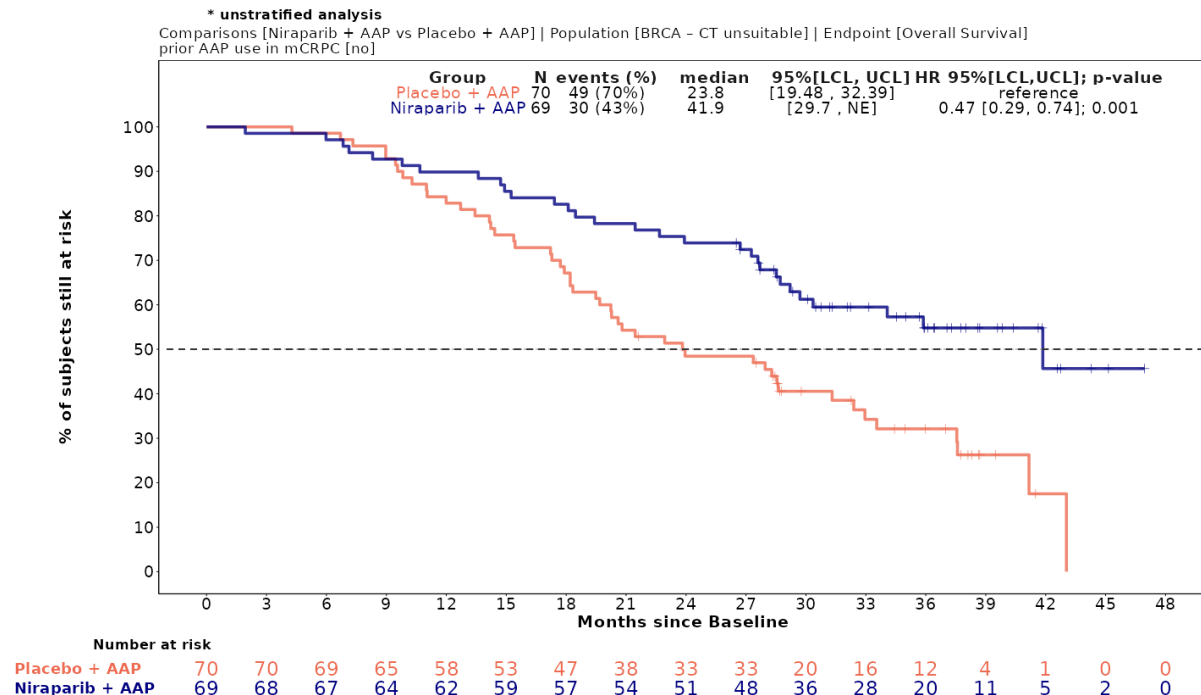


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, *Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

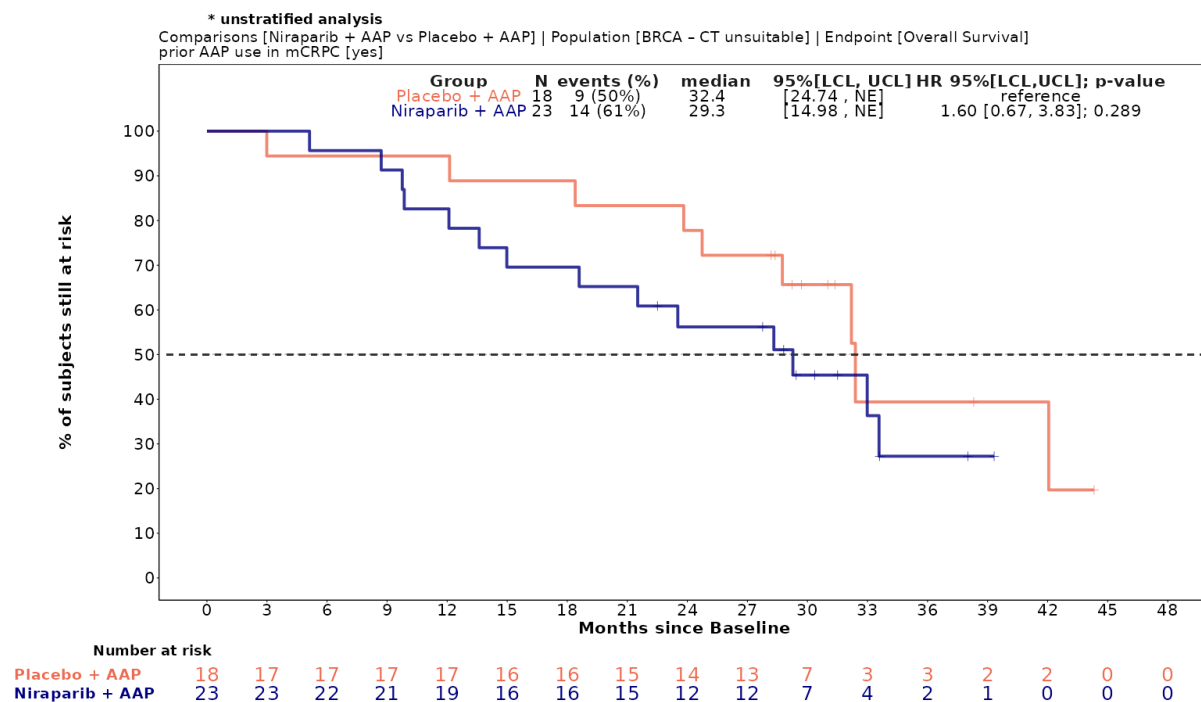


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, *Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0066. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,53; 2,08]; p=0,8938). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,22; 0,54]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0369. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,40; 1,95]; p=0,7509). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,25; 0,58]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

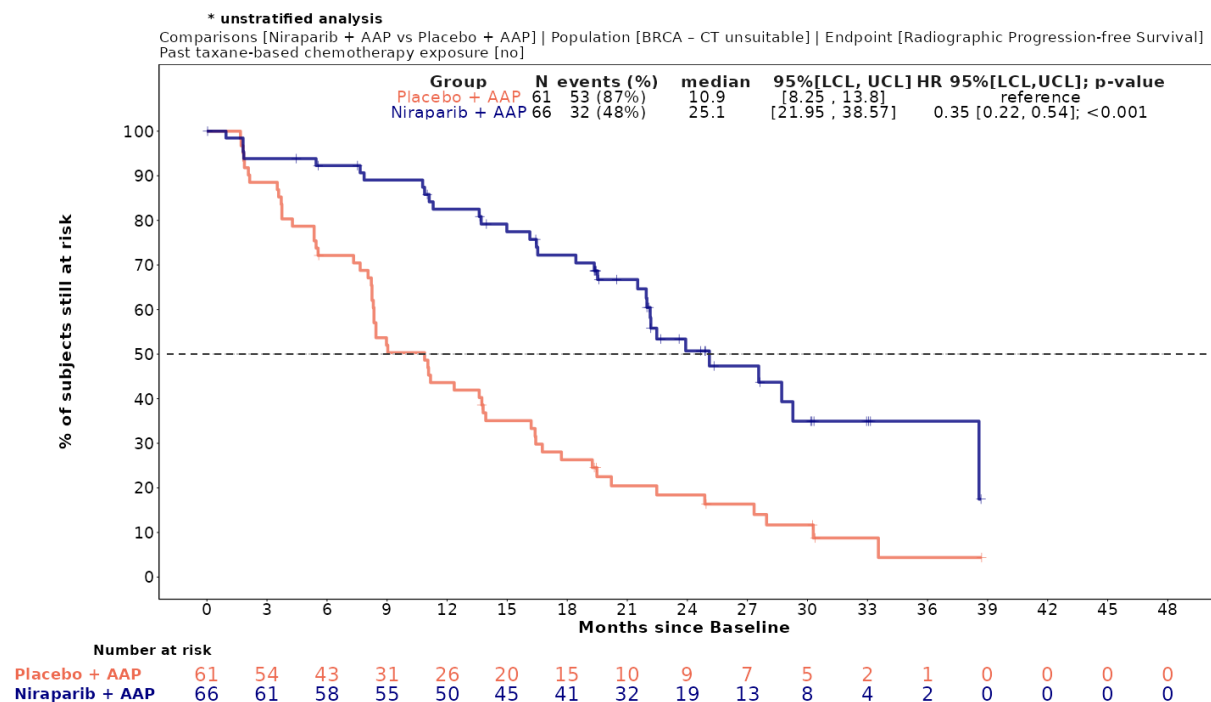


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

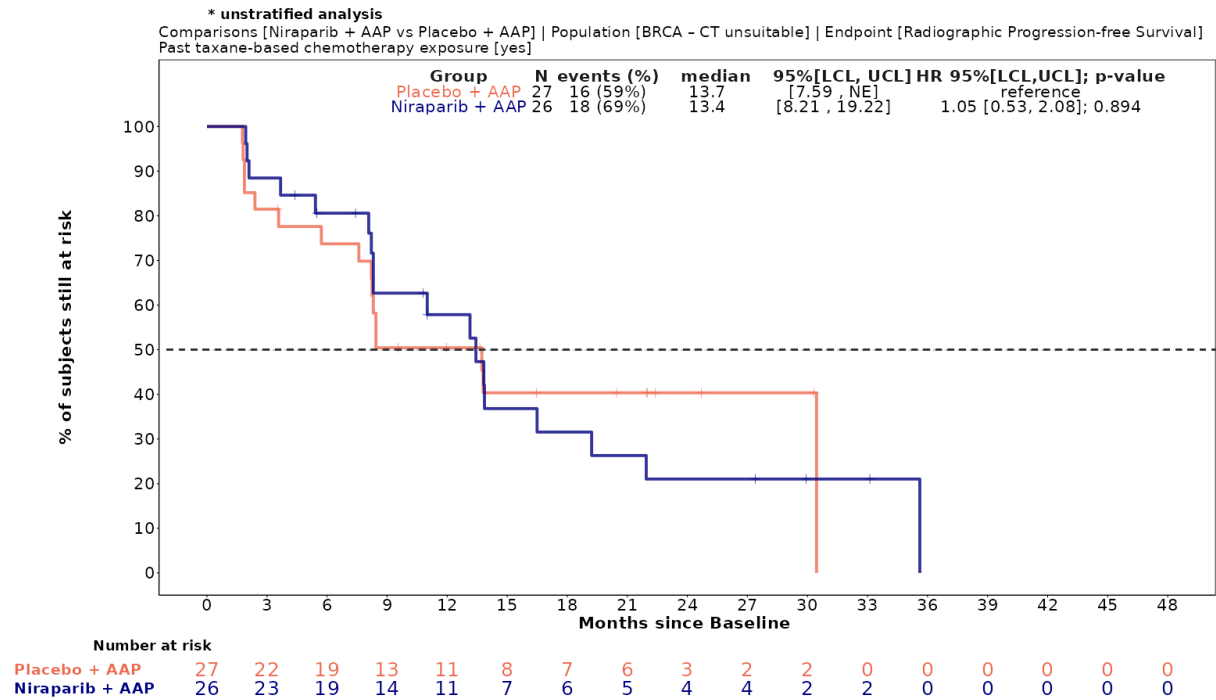


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

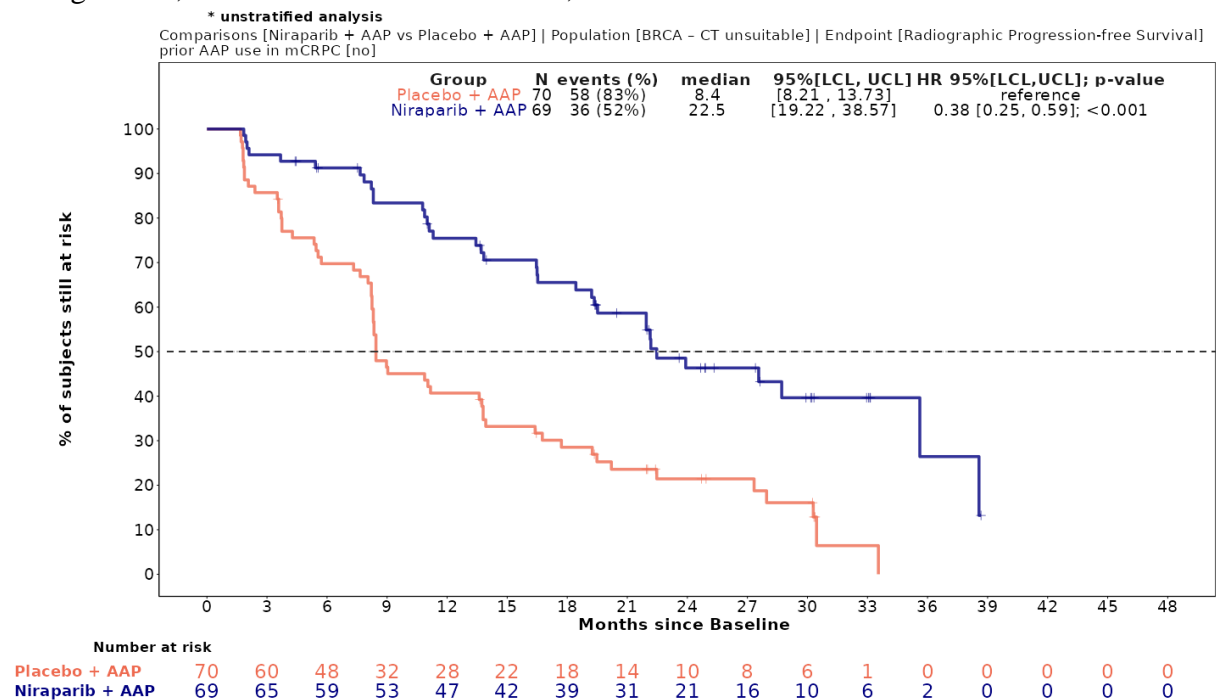


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

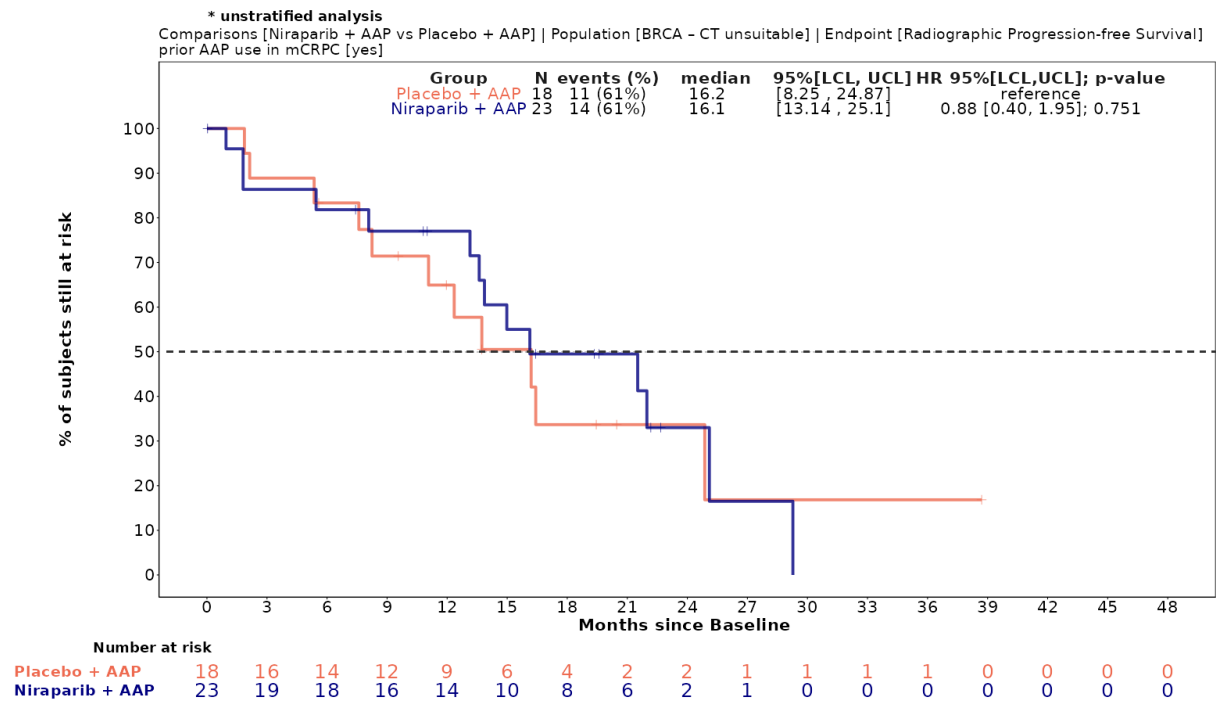


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (INV)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE, finaler Datenschnitt

4.3.1.3.2.4.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich nur für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* und den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* für den finalen Datenschnitt signifikante Interaktionen in den Subgruppen.

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402	0,5395
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0397						
Ja	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,63; 5,65] p=0,2533	0,2453
Nein	7/55 (12,7%)	NA [37,81; NA]	12/49 (24,5%)	NA [23,56; NA]	0,41 [0,16; 1,04] p=0,0610	0,0531
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAnCER Gene 1/2, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), 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, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0397. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [0,63; 5,65]; p=0,2533). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,16; 1,04]; p=0,0610). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

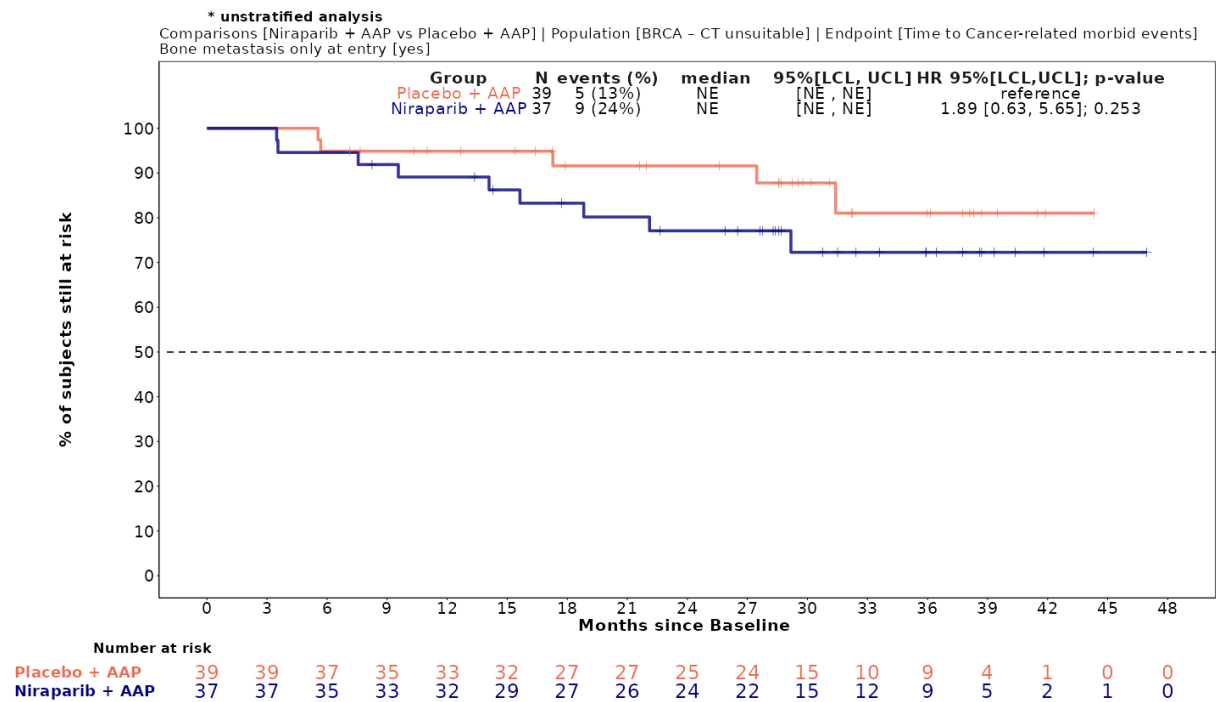


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

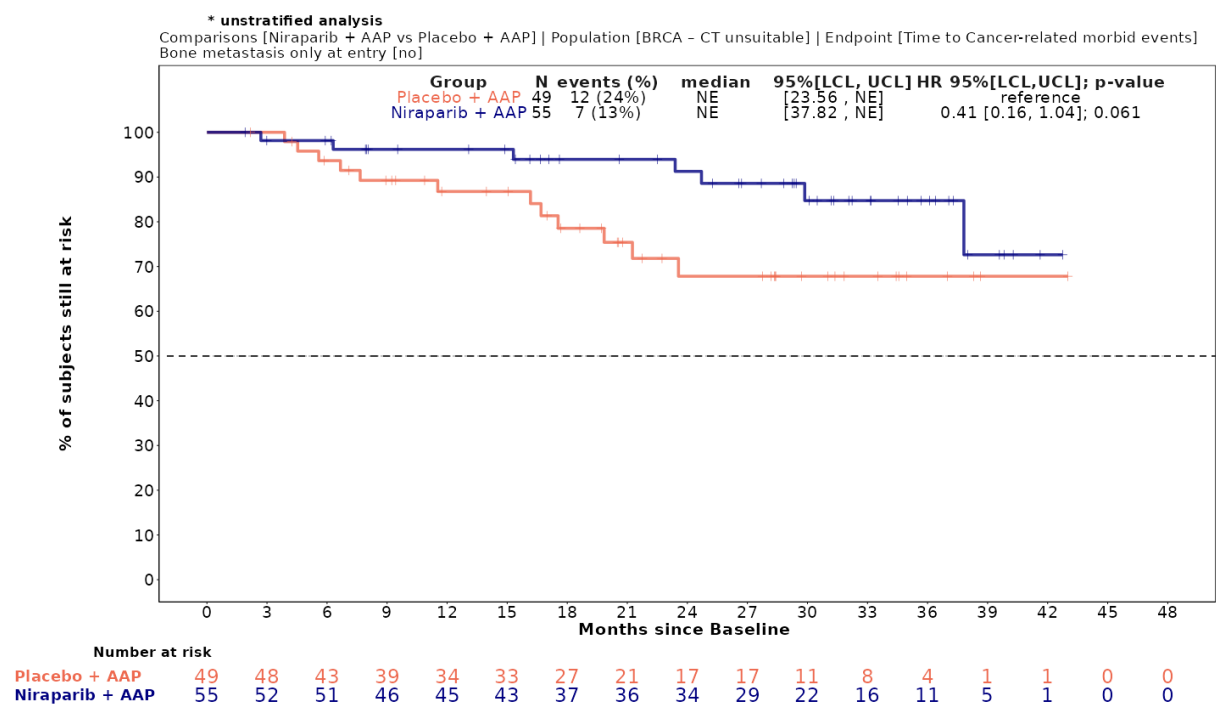


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	0,0004
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0389						
≤ 10	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	16/54 (29,6%)	NA [35,81; NA]	0,09 [0,02; 0,41] p=0,0016	<0,0001
> 10	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	NA [19,02; NA]	0,60 [0,23; 1,57] p=0,2967	0,2915
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CANCER Gene 1/2, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), 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, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression), vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,09 [0,02; 0,41]; p=0,0016). In der Kategorie > 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,23; 1,57]; p=0,2967). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

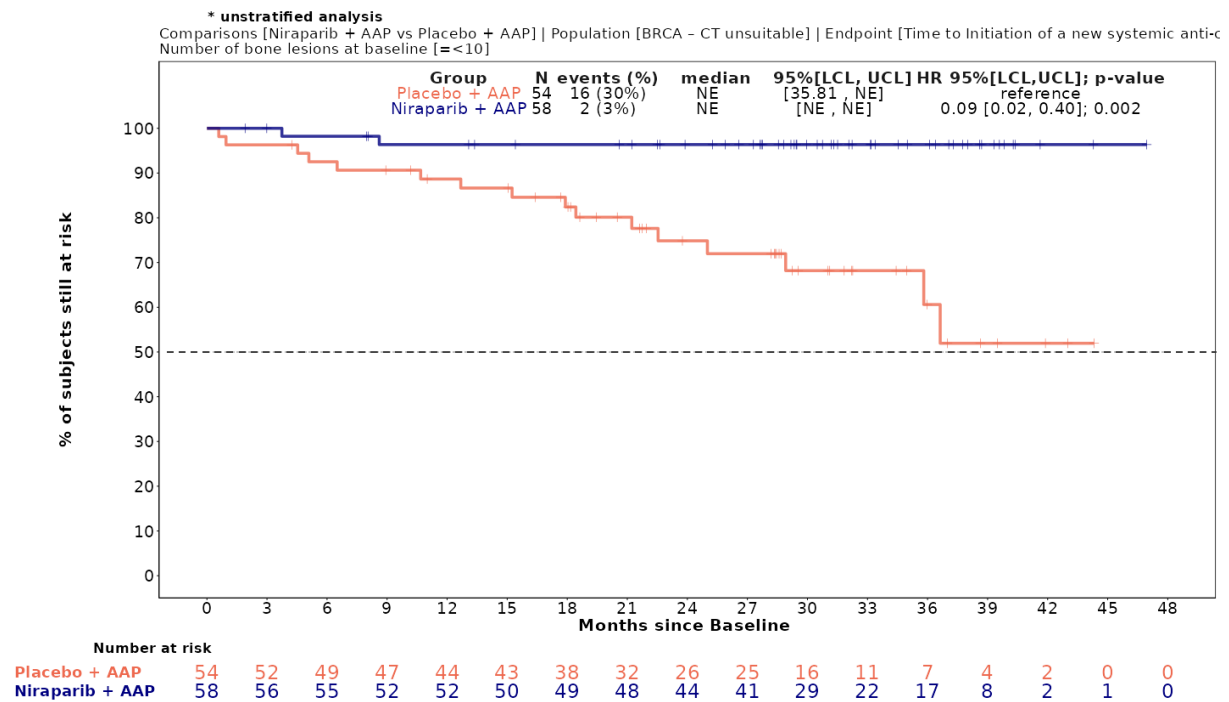


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie ≤ 10*, für die Studie MAGNITUDE

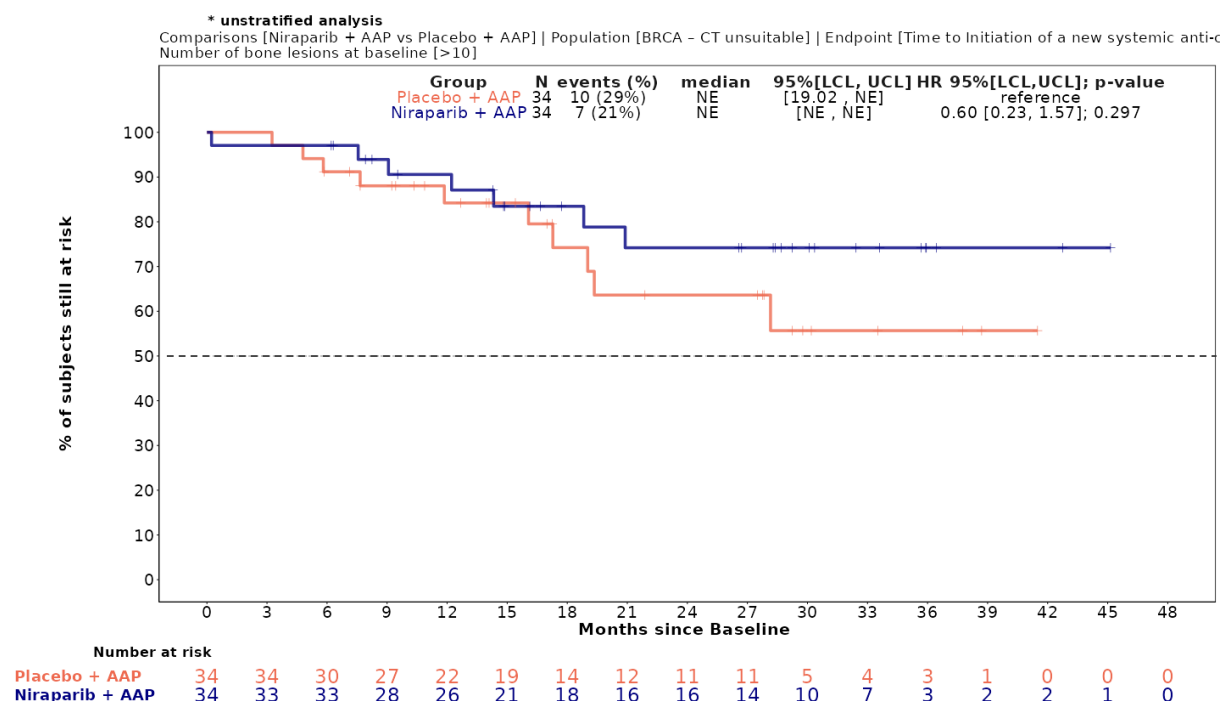


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.4.3 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110	0,0099
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0237						
< 65 Jahre	15/32 (46,9%)	NA [15,84; NA]	13/29 (44,8%)	28,16 [14,13; NA]	0,98 [0,47; 2,06] p=0,9612	0,9612
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	24/41 (58,5%)	20,73 [15,24; 32,89]	0,21 [0,09; 0,50] p=0,0004	0,0001
≥ 75 Jahre	9/24 (37,5%)	30,62 [22,60; NA]	6/18 (33,3%)	NA [8,87; NA]	0,88 [0,31; 2,49] p=0,8129	0,8128
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0222						
Ja	14/26 (53,8%)	18,56 [11,24; NA]	13/27 (48,1%)	23,10 [13,60; NA]	1,18 [0,55; 2,52] p=0,6701	0,6703
Nein	17/66 (25,8%)	NA [NA; NA]	30/61 (49,2%)	25,00 [17,22; NA]	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0013	0,0008
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *Altersgruppe* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0237. In der Kategorie *< 65 Jahre* zeigt sich im HR kein

signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,47; 2,06]; p=0,9612). In der Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,09; 0,50]; p=0,0004). In der Kategorie ≥ 75 Jahre zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,31; 2,49]; p=0,8129). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0222. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,55; 2,52]; p=0,6701). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,20; 0,68]; p=0,0013). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

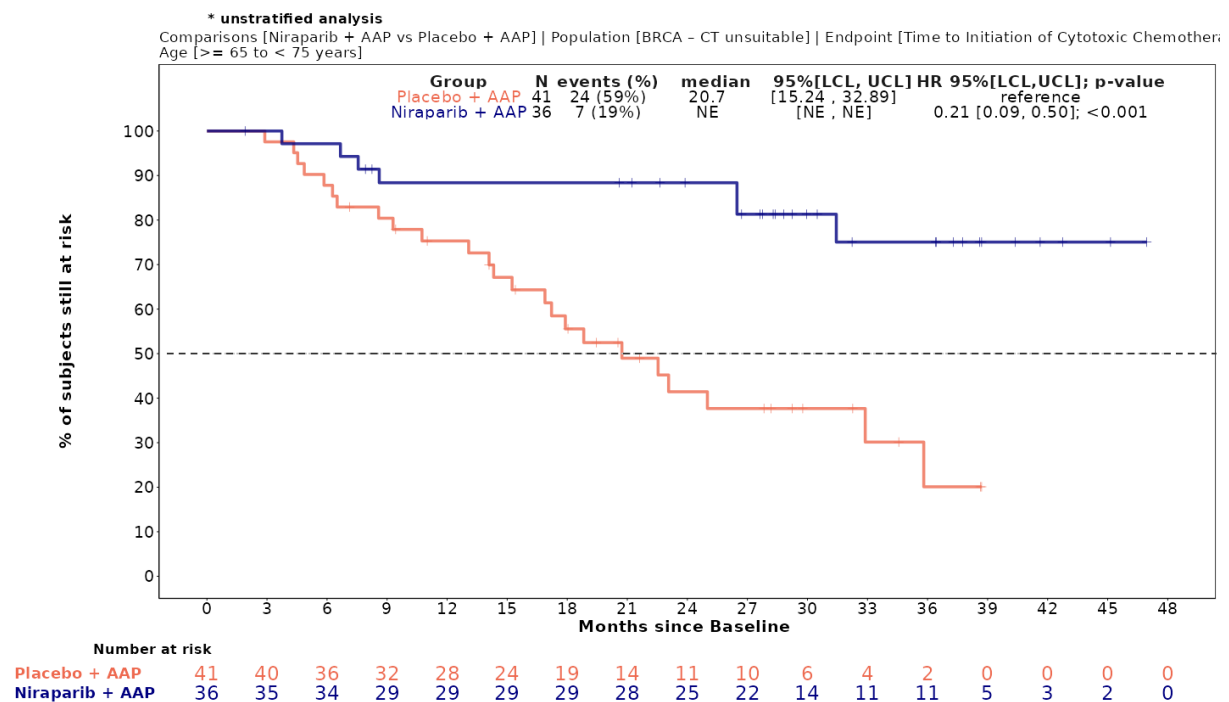


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

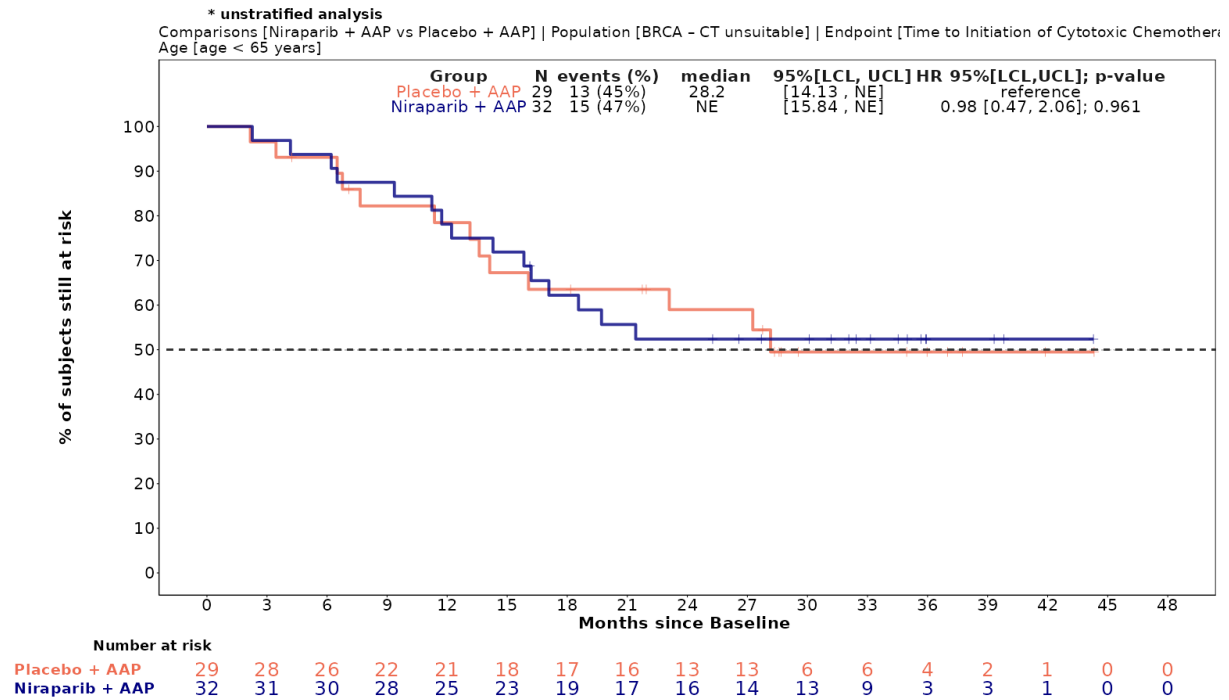


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie < 65 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

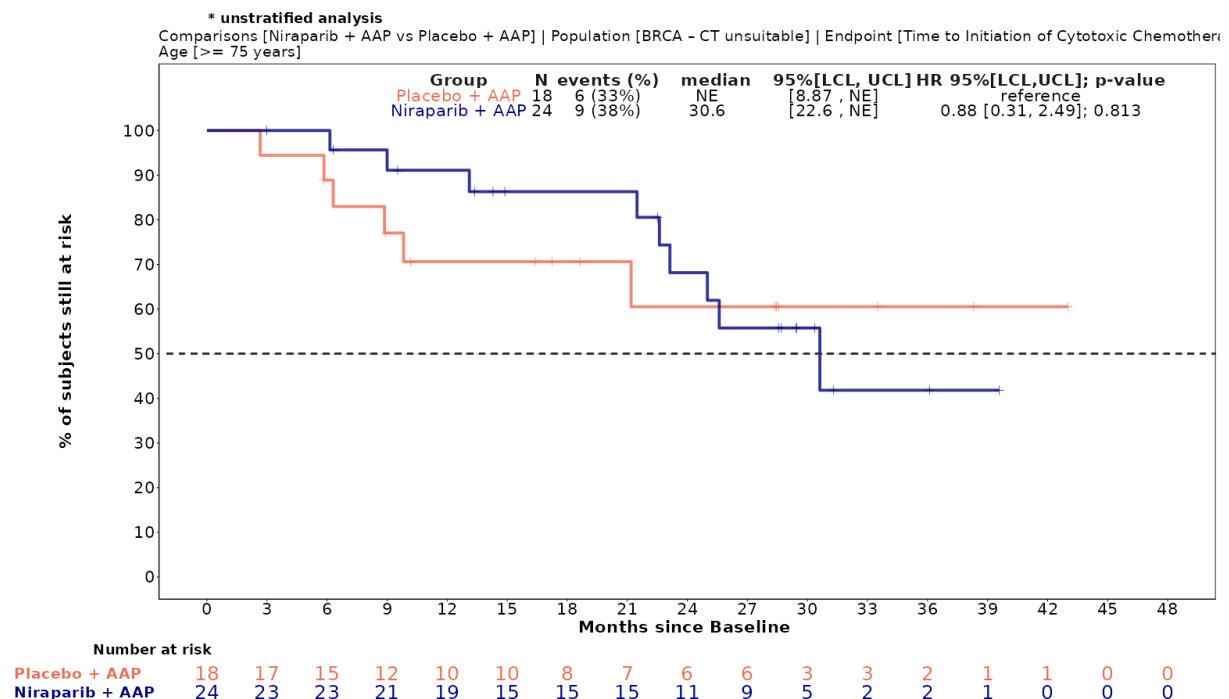


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 75 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

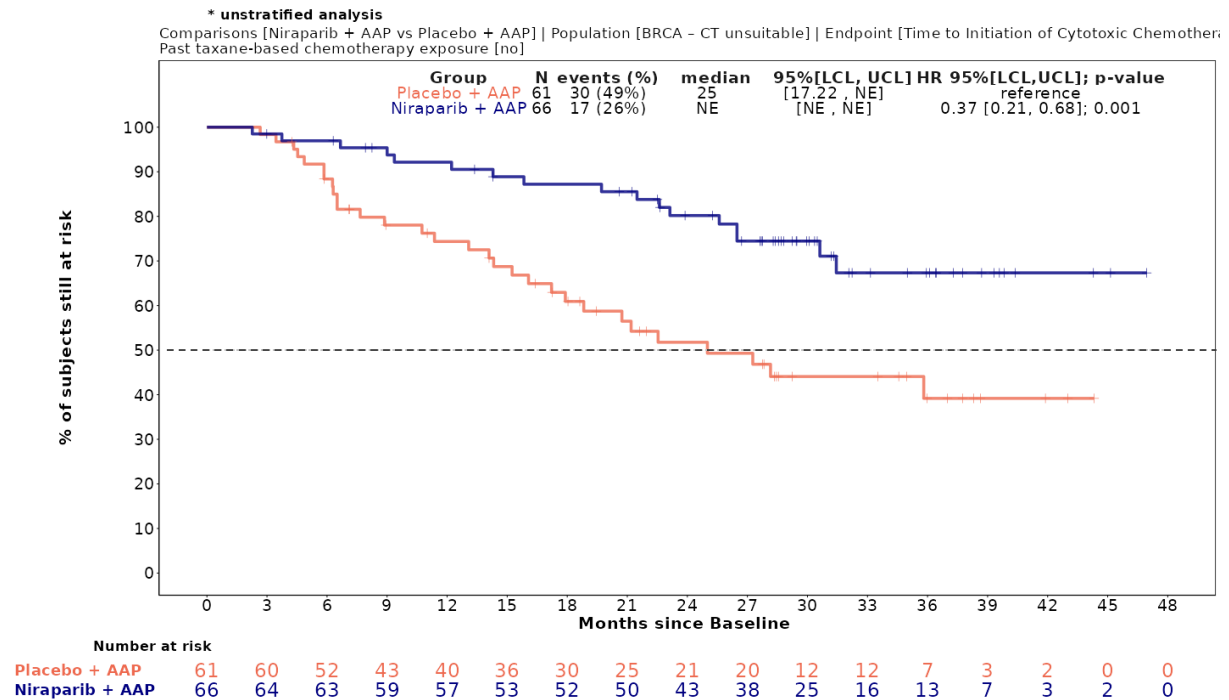


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

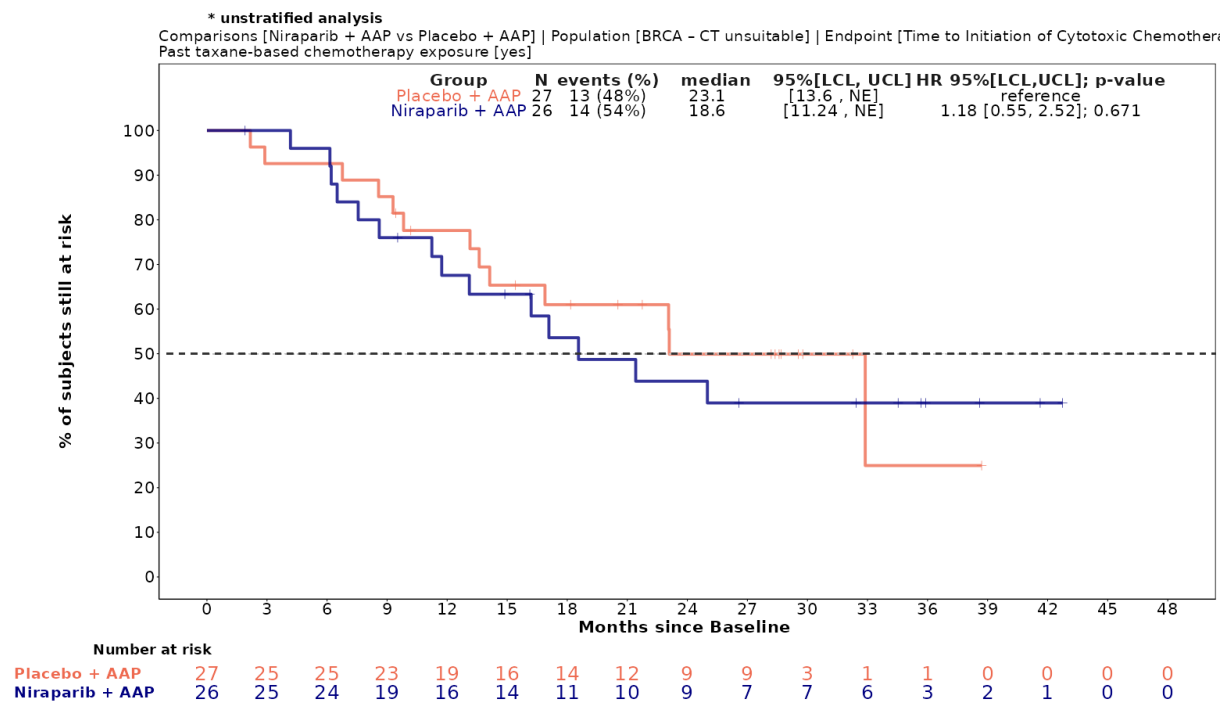


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

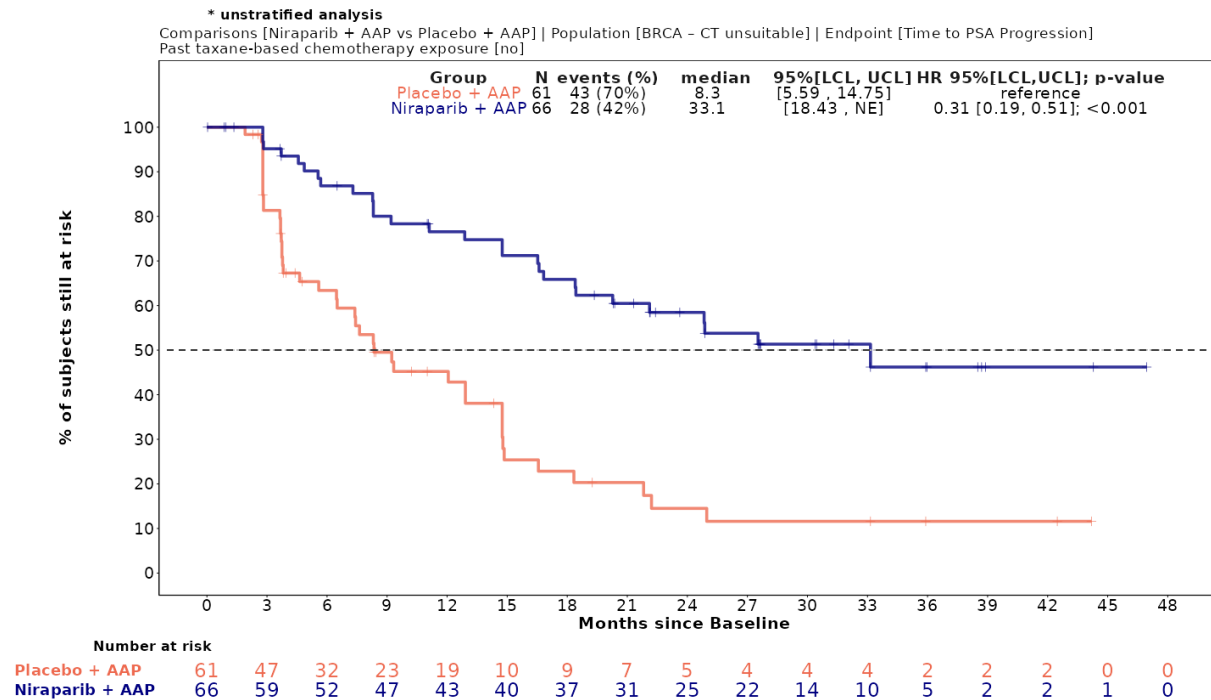


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

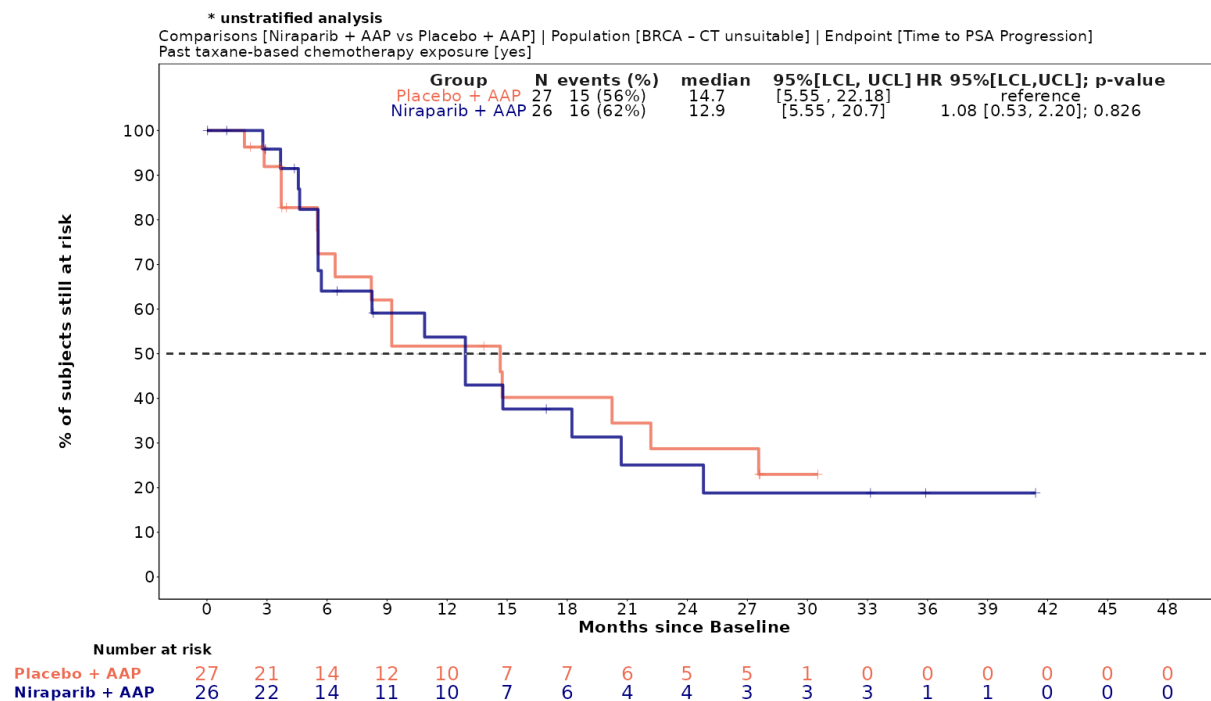


Abbildung-4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.4.5 Zeit bis zur Schmerzprogression

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558	0,1540
Zeit bis zur Schmerzprogression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0234						
Ja	10/26 (38,5%)	NA [3,75; NA]	8/27 (29,6%)	32,20 [16,59; NA]	1,81 [0,70; 4,63] p=0,2183	0,2120
Nein	24/66 (36,4%)	NA [26,81; NA]	33/61 (54,1%)	13,50 [11,07; 35,05]	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0121	0,0106
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, <i>BRCA1/2</i>: BReast CAncer Gene 1/2, FA: Finale Analyse, 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0234. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [0,70; 4,63]; p=0,2183). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,30; 0,86]; p=0,0121). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

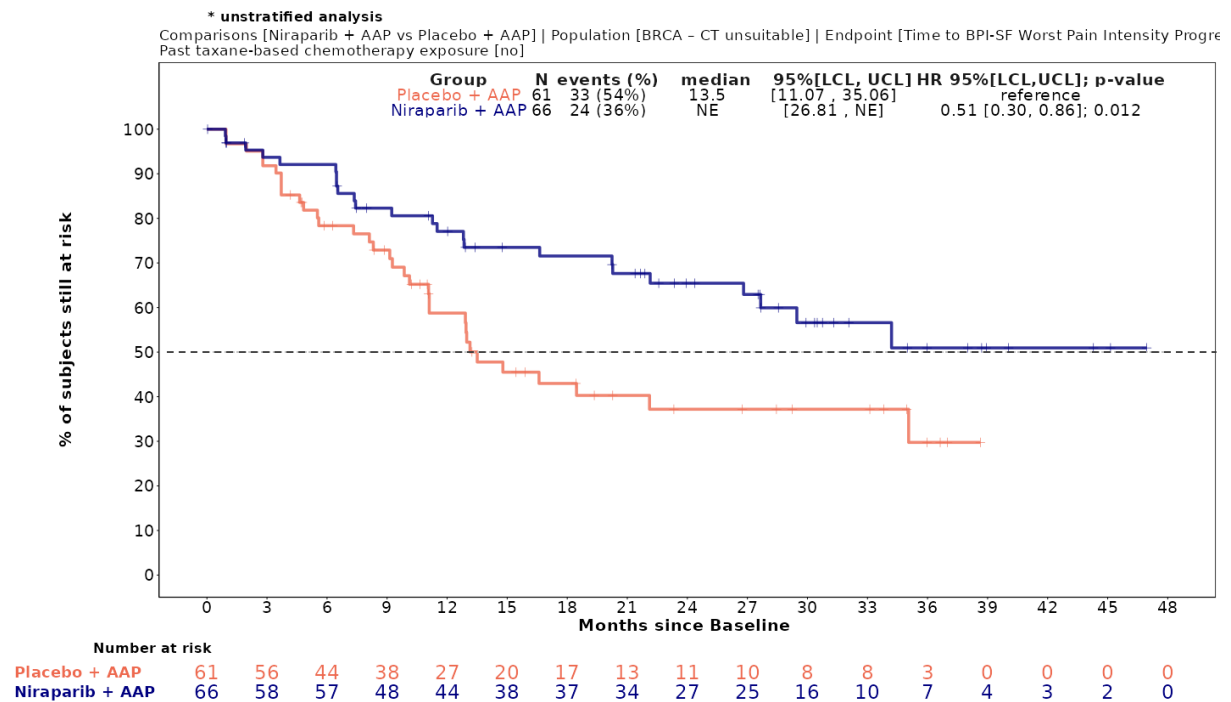


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

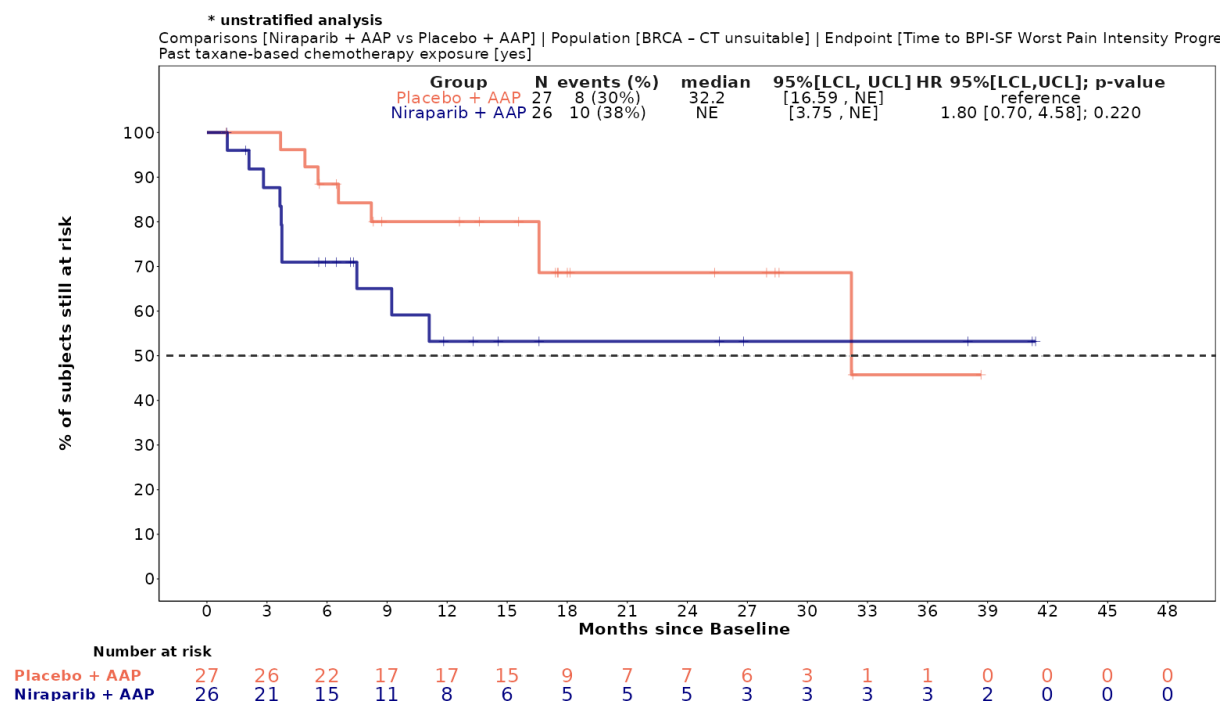


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Schmerzprogression*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.4.6 Schmerz gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)BPI-SF (Stärkster Schmerz)Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *BPI-SF (Stärkster Schmerz)* - *Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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								
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/92 (66,3%)	11,27 [8,31; 20,11]	65/88 (73,9%)	8,44 [6,37; 12,95]	0,70 [0,37; 1,32] p=0,2699	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2691	-7,60% [-20,90%; 5,80%] p=0,2662	0,75 [0,52; 1,07] p=0,1099
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0335								
Ja	18/26 (69,2%)	8,31 [3,75; 16,59]	16/27 (59,3%)	16,39 [6,57; NA]	1,55 [0,50; 4,80] p=0,4535	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4509	10,00% [-15,70%; 35,60%] p=0,4462	1,36 [0,68; 2,71] p=0,3845
Nein	43/66 (65,2%)	12,91 [8,31; 22,57]	49/61 (80,3%)	6,93 [4,70; 9,86]	0,46 [0,20; 1,03] p=0,0568	0,81 [0,65; 1,01] p=0,0571	-15,20% [-30,40%; 0,00%] p=0,0507	0,60 [0,39; 0,91] p=0,0170
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,42 [0,20; 0,85] p=0,0150	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0182	-15,50% [-27,80%; -3,20%] p=0,0136	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0378								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [30,46; NA]	4/27 (14,8%)	35,55 [35,55; NA]	1,37 [0,32; 5,79] p=0,6716	1,30 [0,39; 4,31] p=0,6699	4,40% [-15,80%; 24,60%] p=0,6687	1,34 [0,35; 5,10] p=0,6688

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

Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	24/61 (39,3%)	34,00 [21,29; NA]	0,28 [0,12; 0,64] p=0,0022	0,39 [0,20; 0,74] p=0,0040	-24,20% [-39,20%; -9,20%] p=0,0016	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0010
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,68; 2,71]; p=0,3845). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,39; 0,91]; p=0,0170). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0378. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,35; 5,10]; p=0,6688). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,14; 0,61]; p=0,0010). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

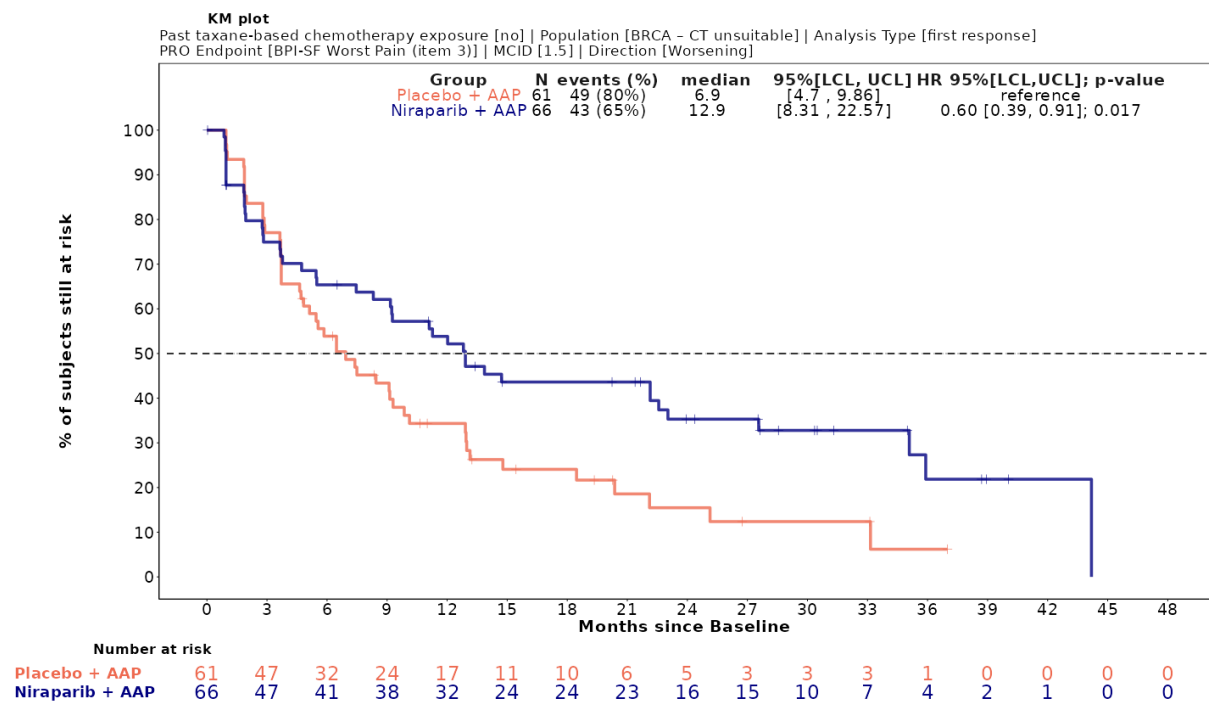


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

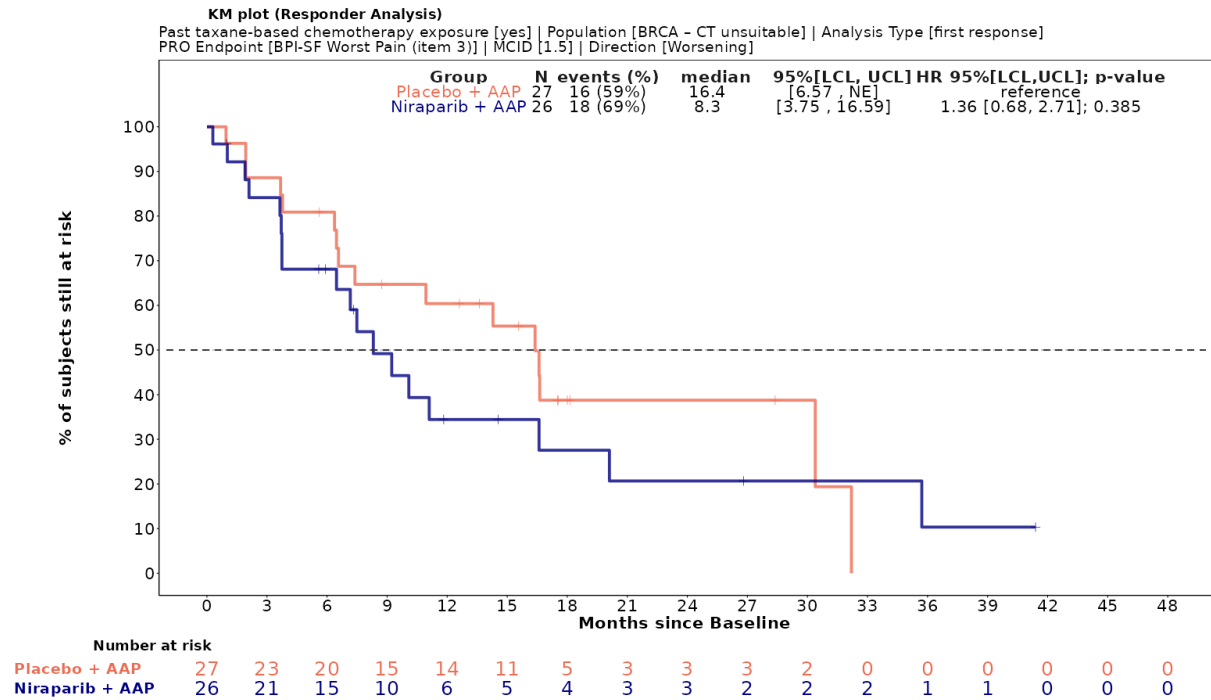


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

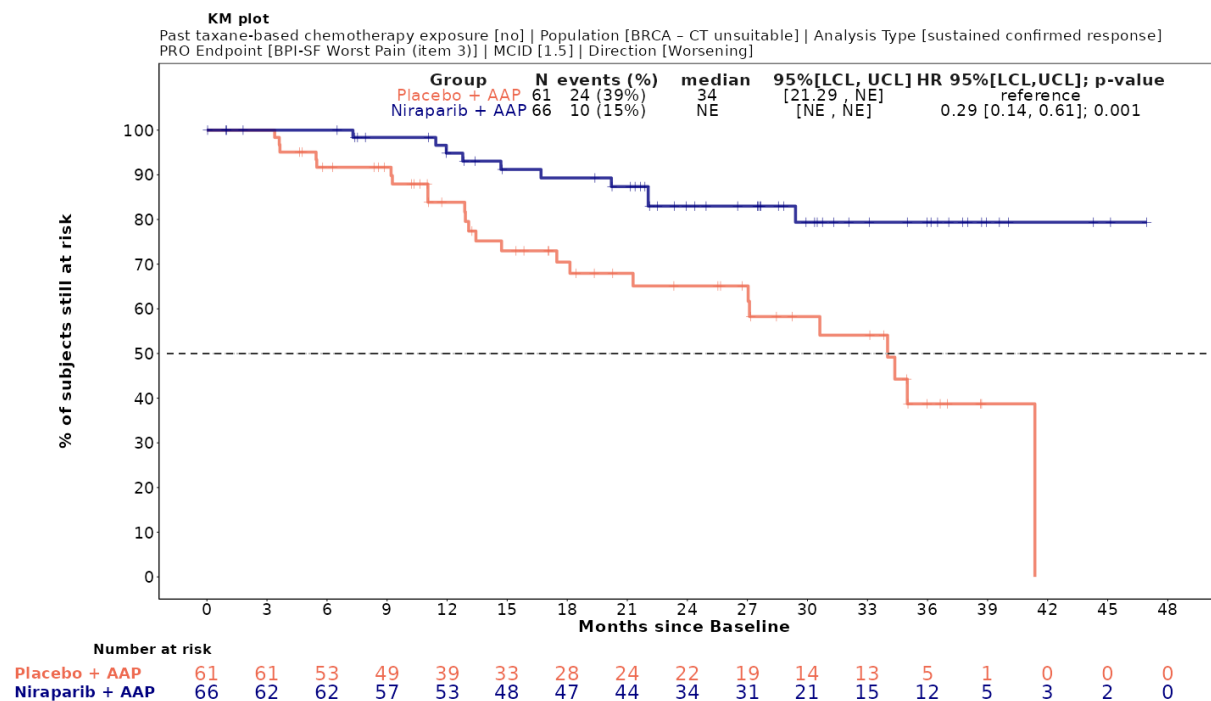


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

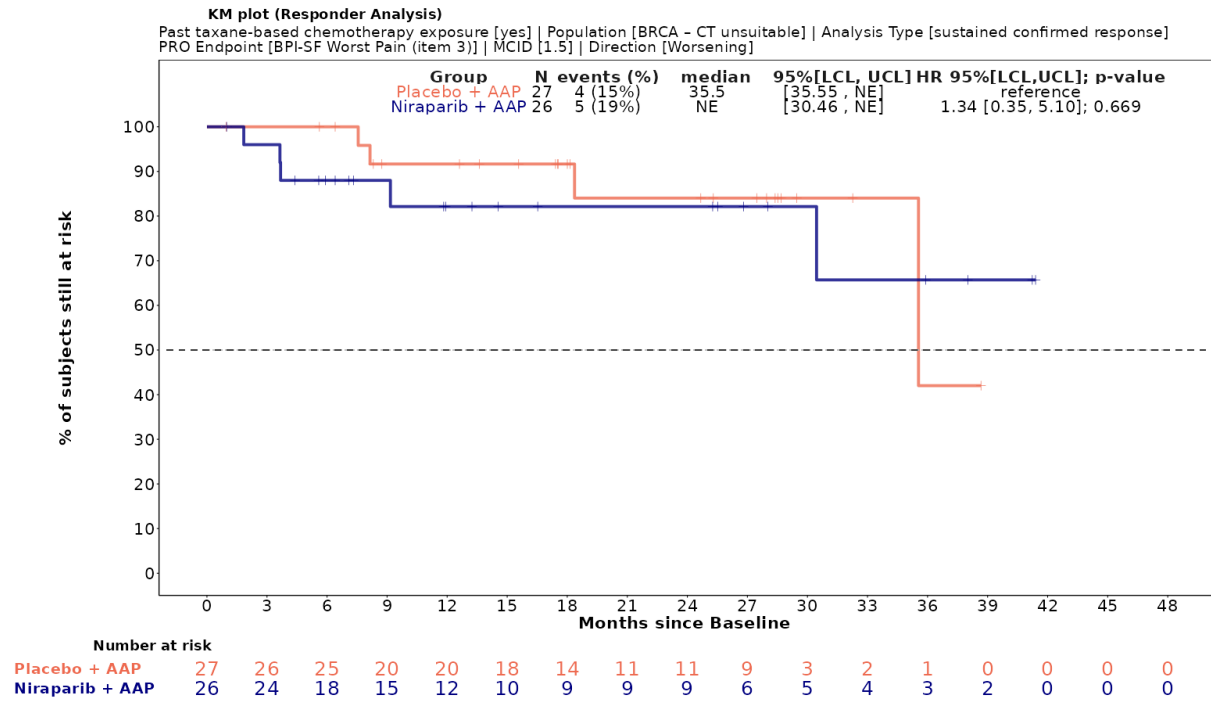


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz)Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,47; 3,03] p=0,7129	1,17 [0,51; 2,68] p=0,7125	1,70% [-7,40%; 10,90%] p=0,7116	1,20 [0,49; 2,88] p=0,6914
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0382								
≤ 10	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,84] p=0,2501	0,47 [0,12; 1,77] p=0,2618	-5,90% [-16,10%; 4,20%] p=0,2508	0,42 [0,11; 1,70] p=0,2271
> 10	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	3,18 [0,76; 13,23] p=0,1022	2,67 [0,77; 9,20] p=0,1207	14,70% [-2,40%; 31,90%] p=0,0929	3,15 [0,83; 11,87] p=0,0904
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0445								
Ja	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,82; 59,83] p=0,0449	6,02 [0,78; 46,73] p=0,0858	13,60% [1,40%; 25,80%] p=0,0293	6,34 [0,78; 51,56] p=0,0841
Nein	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,13; 1,70] p=0,2495	0,52 [0,17; 1,62] p=0,2591	-7,50% [-20,10%; 5,10%] p=0,2414	0,53 [0,16; 1,75] p=0,2957
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>								

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BPI-SF: 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, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,11; 1,70]; p=0,2271). In der Kategorie > 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,15 [0,83; 11,87]; p=0,0904). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0445. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,34 [0,78; 51,56]; p=0,0841). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,16; 1,75]; p=0,2957). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

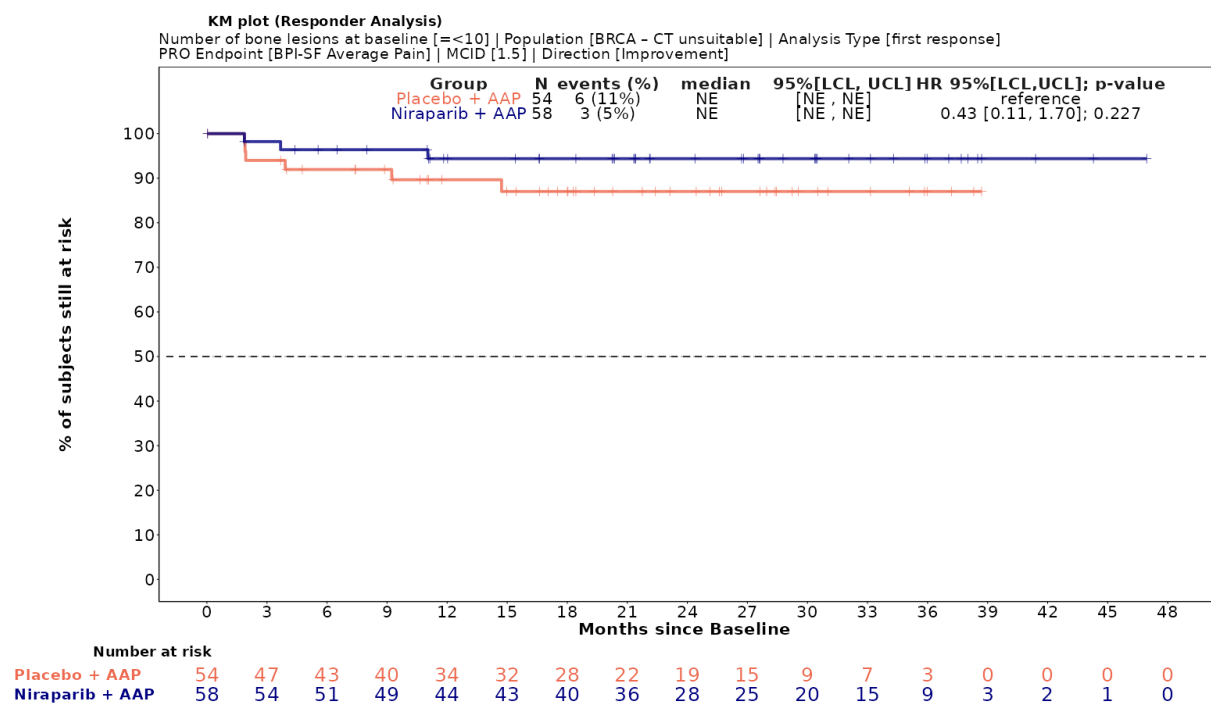


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline*, Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE

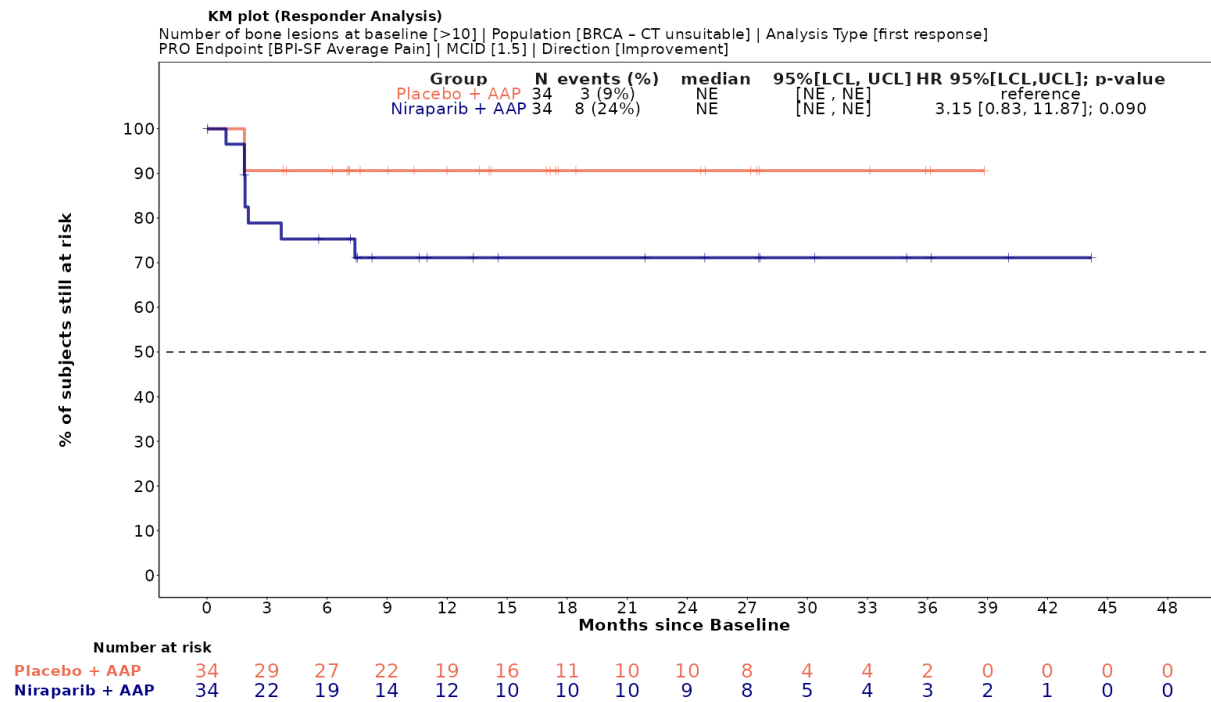


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10* , für die Studie MAGNITUDE

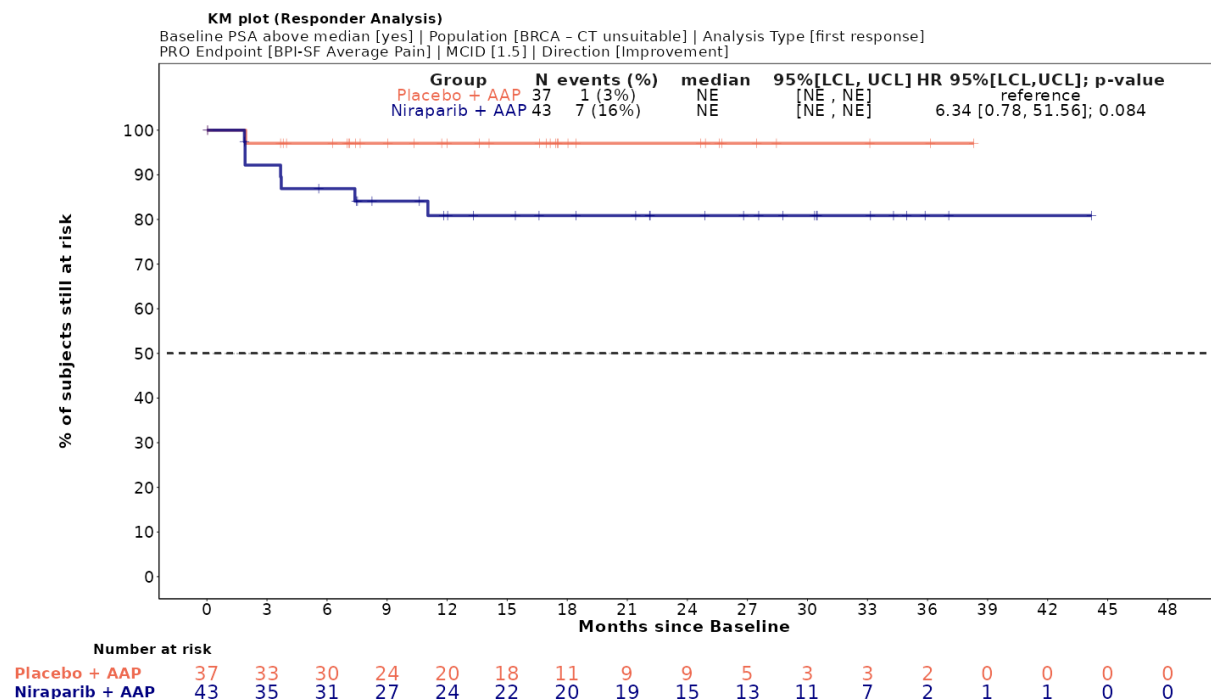


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

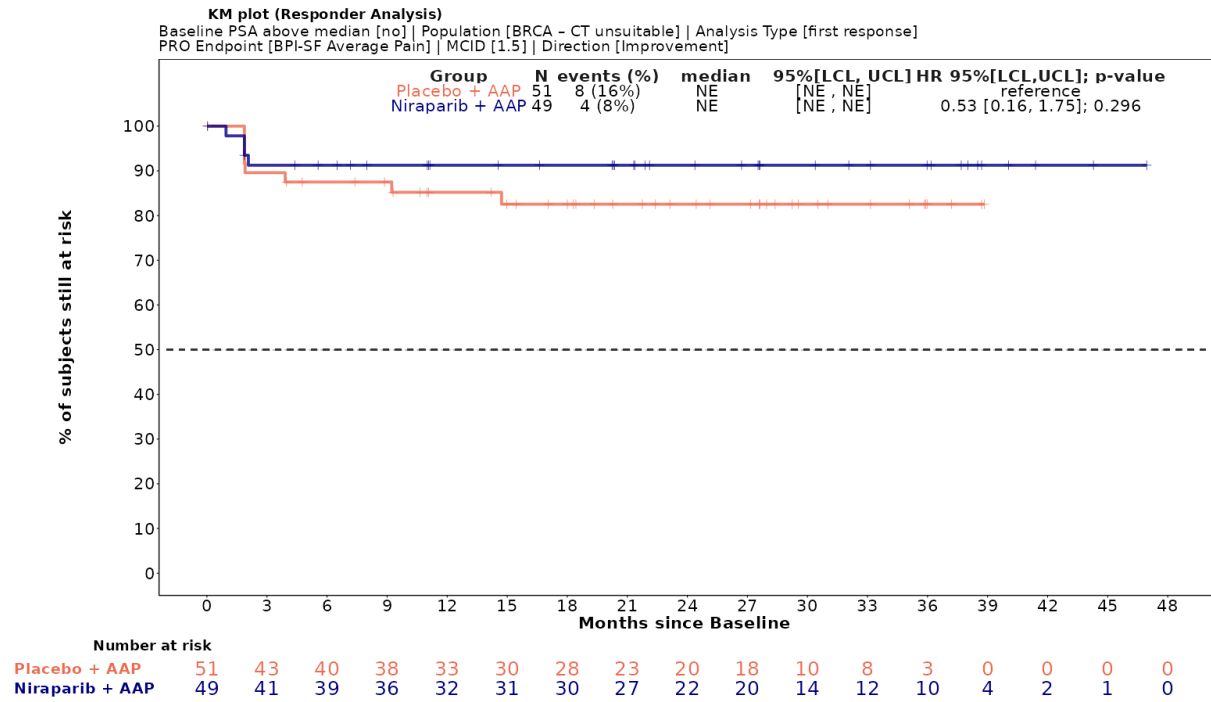


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,76 [0,42; 1,37] p=0,3607	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3600	-6,80% [-21,40%; 7,70%] p=0,3581	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0376								
0	26/57 (45,6%)	30,39 [12,81; NA]	38/61 (62,3%)	12,98 [9,10; 16,62]	0,51 [0,24; 1,06] p=0,0703	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0759	-16,70% [-34,40%; 1,10%] p=0,0655	0,47 [0,28; 0,78] p=0,0035
1	20/35 (57,1%)	14,72 [7,98; 27,57]	12/27 (44,4%)	18,46 [5,58; NA]	1,67 [0,61; 4,59] p=0,3251	1,29 [0,77; 2,14] p=0,3342	12,70% [-12,20%; 37,60%] p=0,3176	1,21 [0,59; 2,48] p=0,6082
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0225								
Ja	12/26 (46,2%)	12,21 [3,75; 35,71]	12/27 (44,4%)	22,18 [10,94; NA]	1,07 [0,36; 3,16] p=0,9015	1,04 [0,57; 1,88] p=0,9005	1,70% [-25,10%; 28,50%] p=0,9005	1,45 [0,64; 3,27] p=0,3698
Nein	34/66 (51,5%)	22,14 [12,85; 35,09]	38/61 (62,3%)	11,11 [8,12; 16,95]	0,64 [0,32; 1,30] p=0,2224	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2218	-10,80% [-27,90%; 6,30%] p=0,2173	0,49 [0,31; 0,79] p=0,0031
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,40; 2,24] p=0,9071	0,96 [0,45; 2,02] p=0,9069	-0,60% [-10,50%; 9,30%] p=0,9069	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8381

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

BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0354								
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,66; 6,69] p=0,2044	1,93 [0,69; 5,41] p=0,2130	7,60% [-4,10%; 19,30%] p=0,2036	1,80 [0,60; 5,37] p=0,2934
1	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	32,79 [12,88; NA]	0,27 [0,06; 1,16] p=0,0677	0,33 [0,09; 1,16] p=0,0841	-17,40% [-36,30%; 1,60%] p=0,0727	0,33 [0,08; 1,26] p=0,1035
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0289								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [14,78; NA]	1/27 (3,7%)	NA [32,79; NA]	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,49] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	5,96 [0,69; 51,96] p=0,1058
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [34,37; NA]	0,54 [0,20; 1,50] p=0,2324	0,59 [0,24; 1,42] p=0,2379	-7,40% [-19,60%; 4,70%] p=0,2319	0,49 [0,19; 1,27] p=0,1418
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, NA: nicht abschätzbar, n: Anzahl gültiger Ereignisse, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0376. In der Kategorie *0* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,28; 0,78]; p=0,0035). In der Kategorie *1* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,59; 2,48]; p=0,6082). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0225. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,64; 3,27]; p=0,3698). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,31; 0,79]; p=0,0031). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0354. In der Kategorie *0* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [0,60; 5,37]; p=0,2934). In der Kategorie *1* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,08; 1,26]; p=0,1035). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0289. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,96 [0,69; 51,96]; p=0,1058). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,19; 1,27]; p=0,1418). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

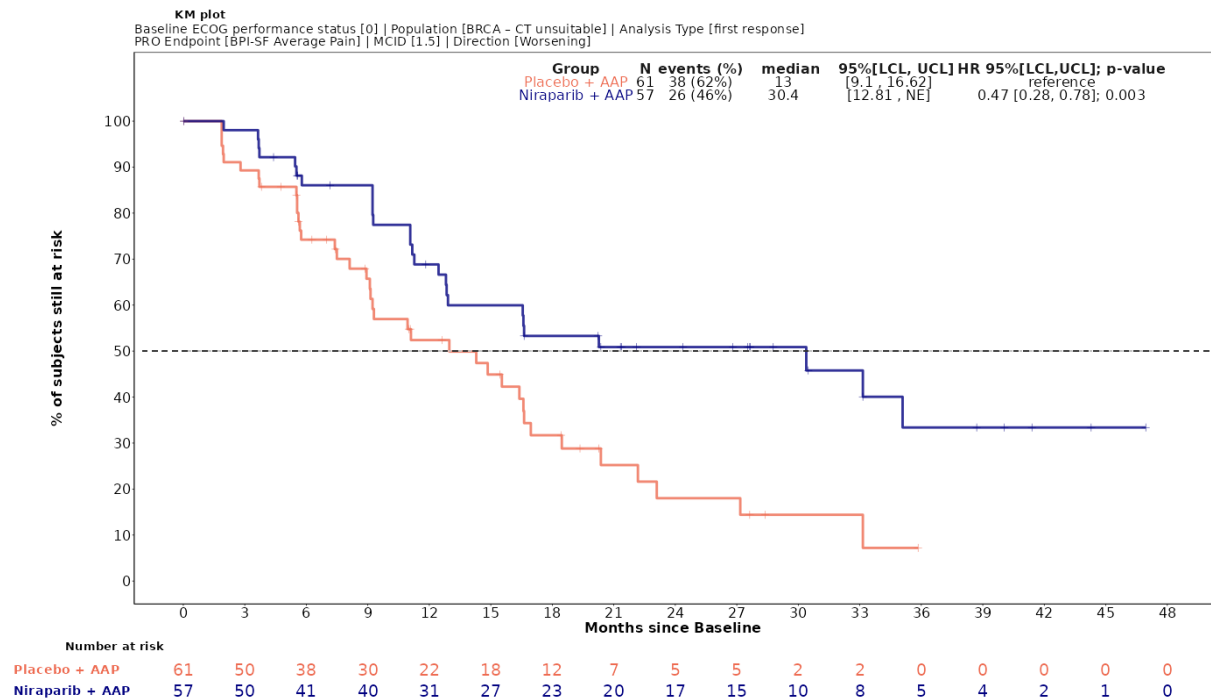


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, für die Studie MAGNITUDE

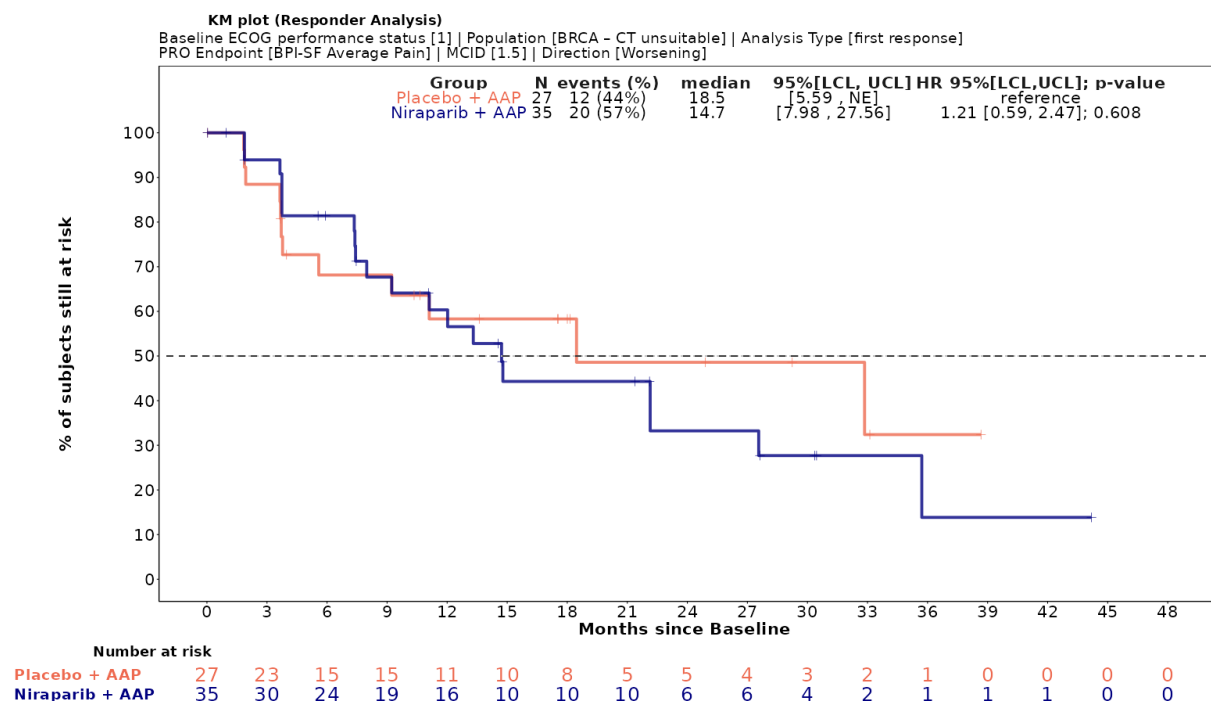


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, für die Studie MAGNITUDE

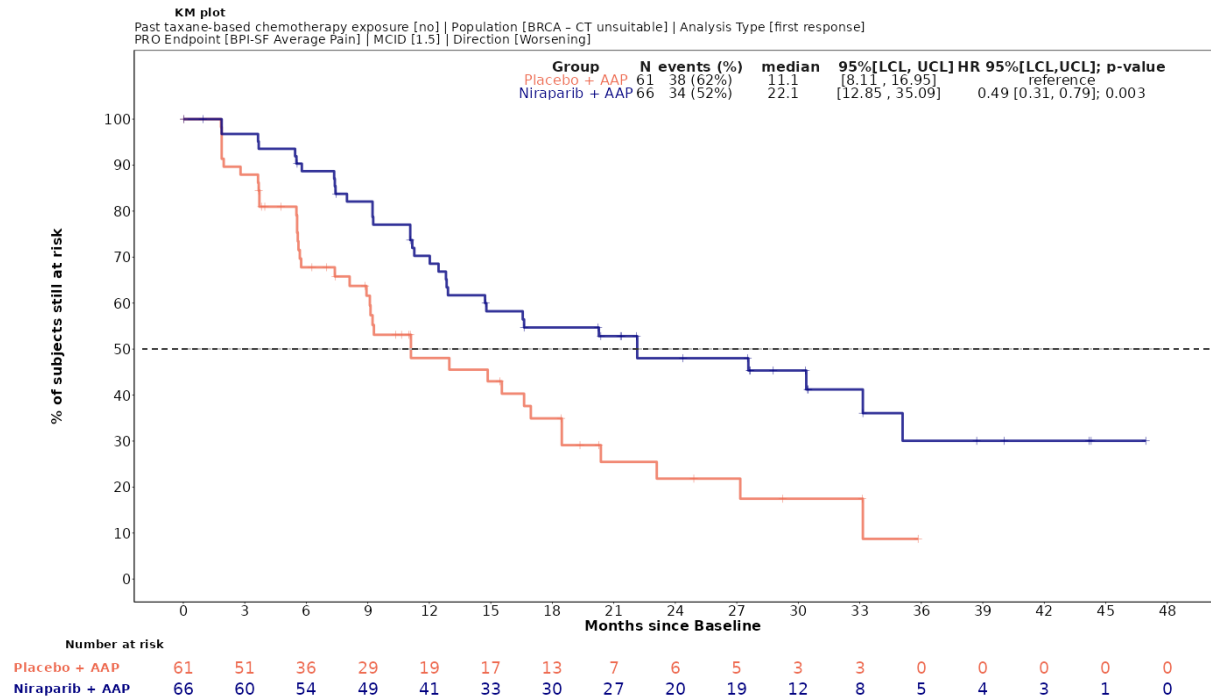


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

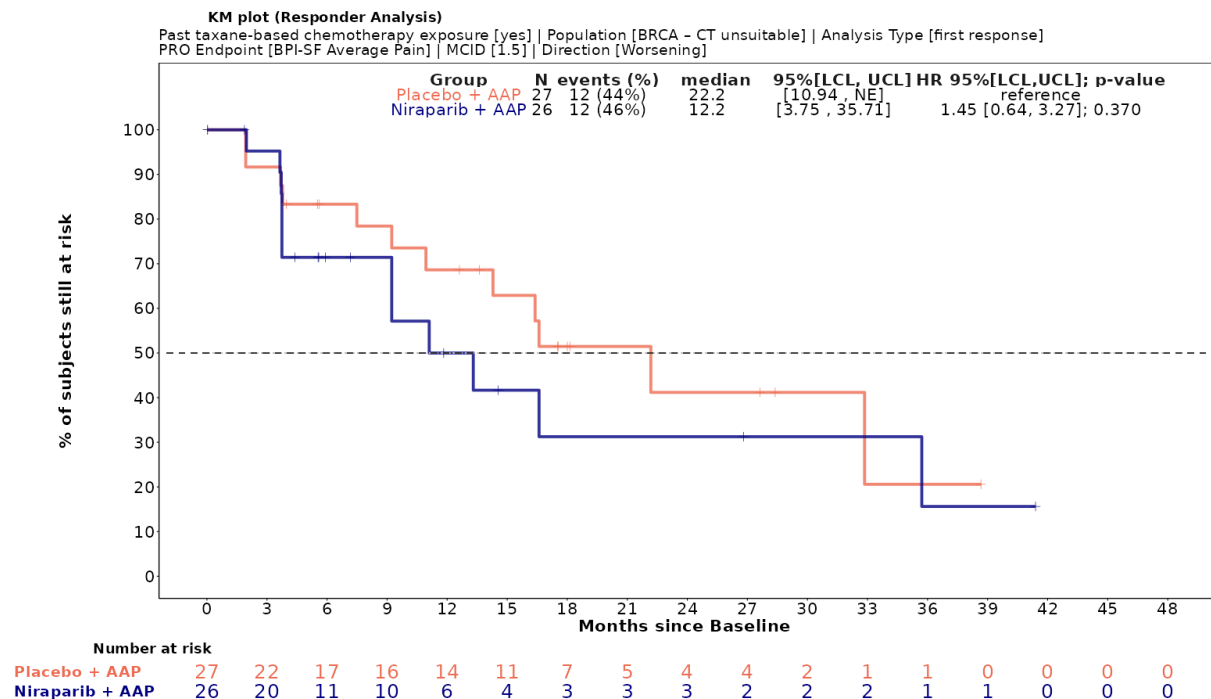


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

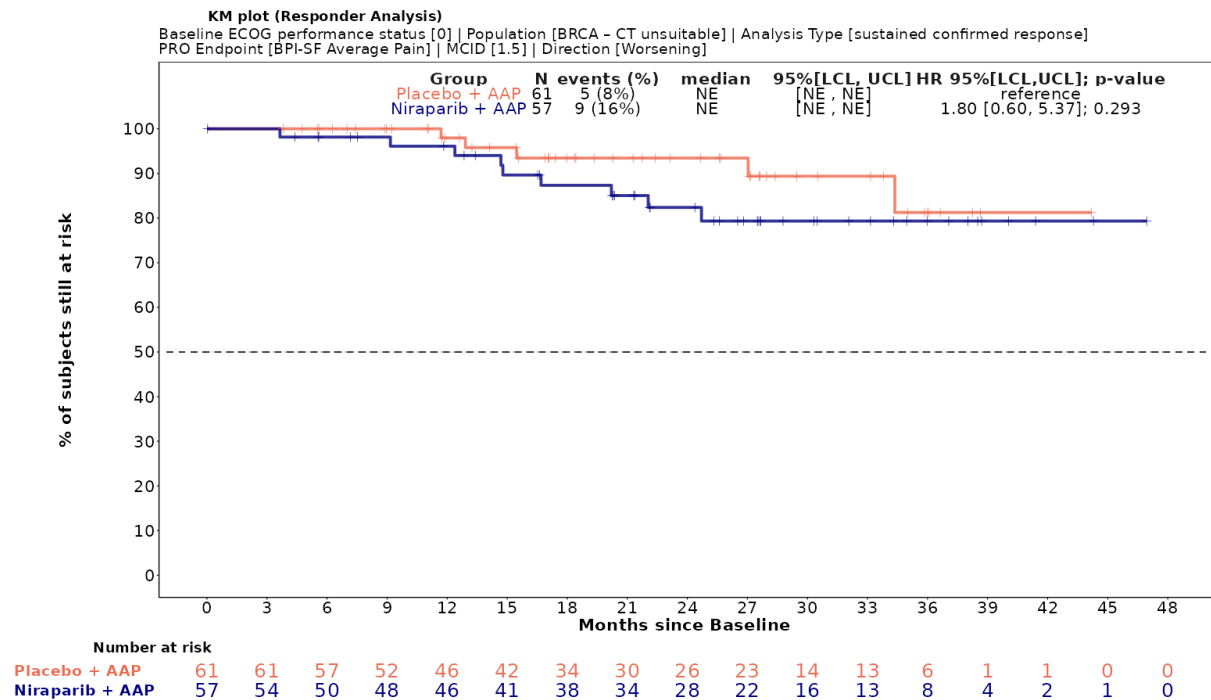


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, für die Studie MAGNITUDE

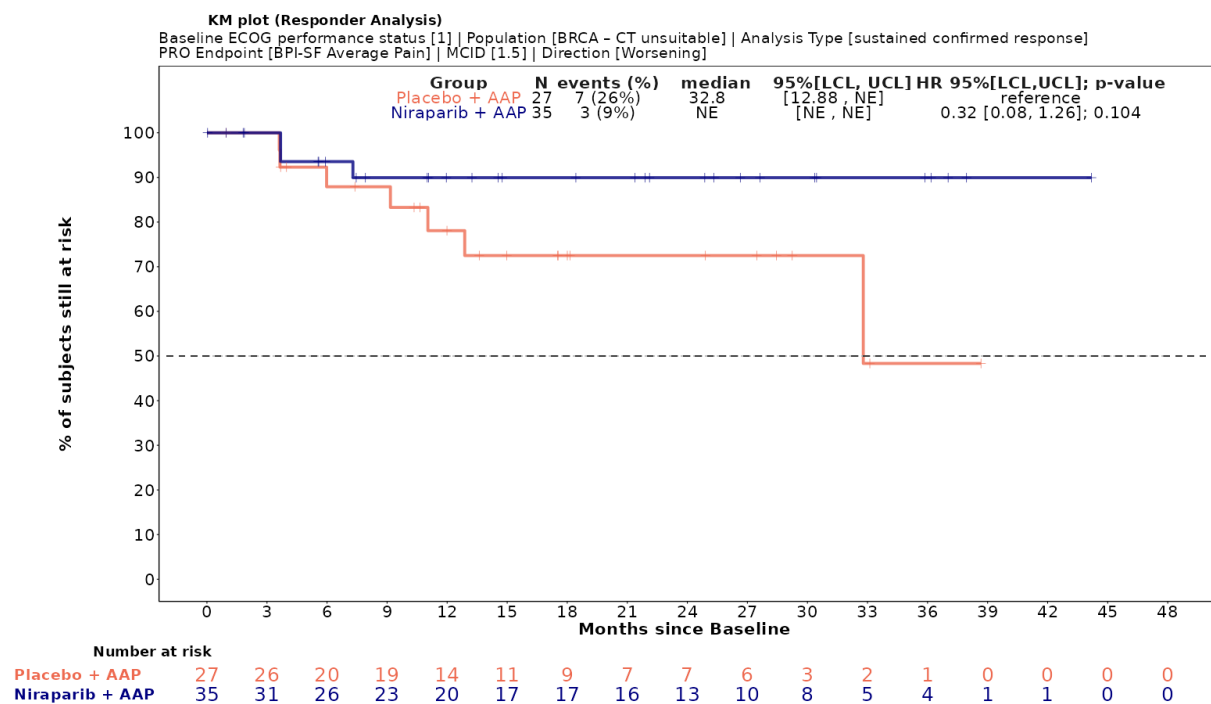


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, für die Studie MAGNITUDE

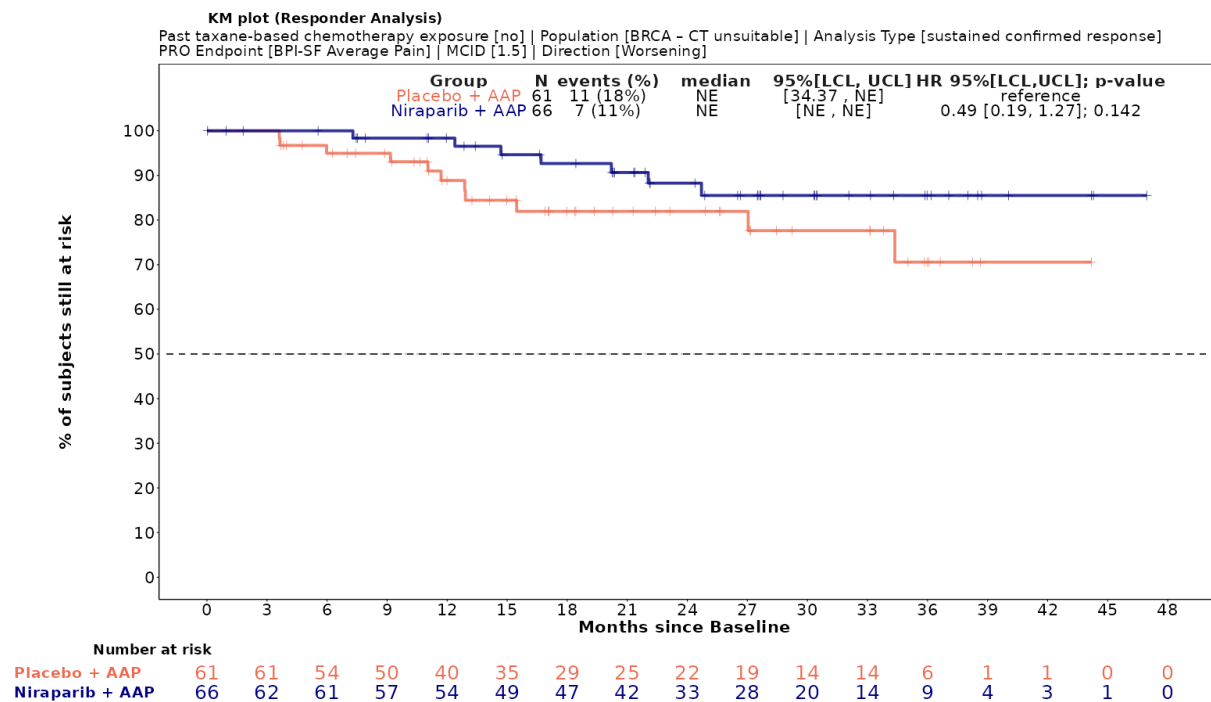


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

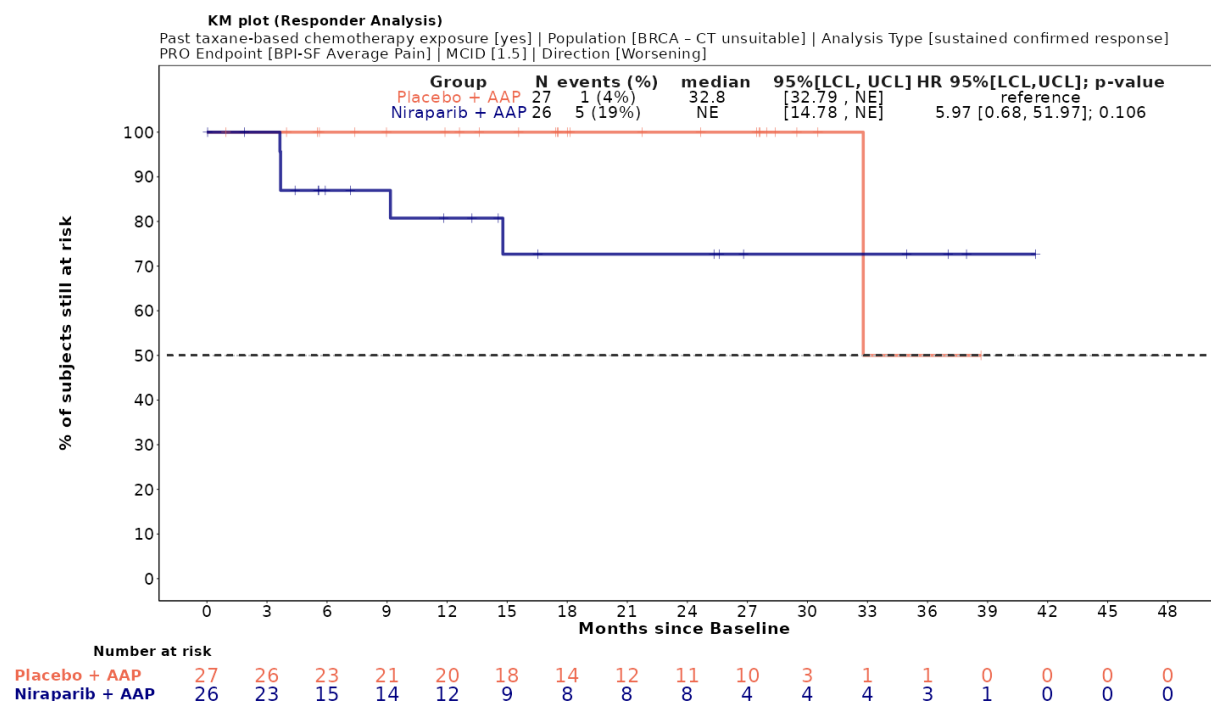


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 \geq Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	41/92 (44,6%)	22,14 [16,56; 35,09]	44/88 (50,0%)	22,11 [12,95; 30,39]	0,80 [0,45; 1,45] p=0,4666	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4657	-5,40% [-20,00%; 9,10%] p=0,4647	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2834
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0082								
Ja	11/26 (42,3%)	16,59 [6,50; NA]	8/27 (29,6%)	32,85 [16,59; NA]	1,74 [0,56; 5,42] p=0,3406	1,43 [0,69; 2,98] p=0,3418	12,70% [-13,00%; 38,30%] p=0,3324	2,45 [0,97; 6,19] p=0,0572
Nein	30/66 (45,5%)	30,39 [16,62; 35,09]	36/61 (59,0%)	12,95 [8,12; 23,10]	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1279	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1289	-13,60% [-30,80%; 3,70%] p=0,1227	0,56 [0,34; 0,91] p=0,0201
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [34,37; NA]	0,63 [0,28; 1,40] p=0,2537	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2567	-6,30% [-17,00%; 4,50%] p=0,2523	0,61 [0,29; 1,29] p=0,1986
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0136								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [30,46; NA]	1/27 (3,7%)	NA [32,79; NA]	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,49] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	4,94 [0,57; 43,09] p=0,1486
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	16/61 (26,2%)	NA [27,53; NA]	0,33 [0,13; 0,88] p=0,0229	0,40 [0,18; 0,92] p=0,0299	-15,60% [-28,90%; -2,30%] p=0,0214	0,33 [0,14; 0,80] p=0,0141

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0082. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,45 [0,97; 6,19]; p=0,0572). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,34; 0,91]; p=0,0201). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0136. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,94 [0,57; 43,09]; p=0,1486). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,14; 0,80]; p=0,0141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

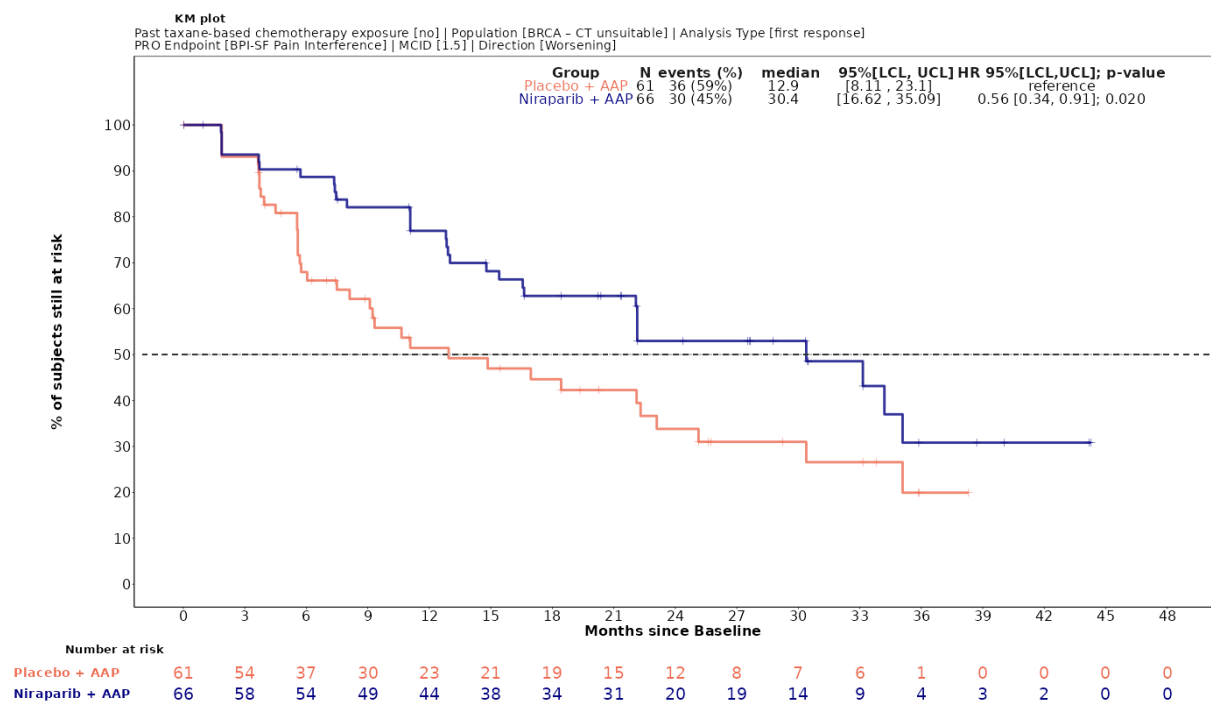


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

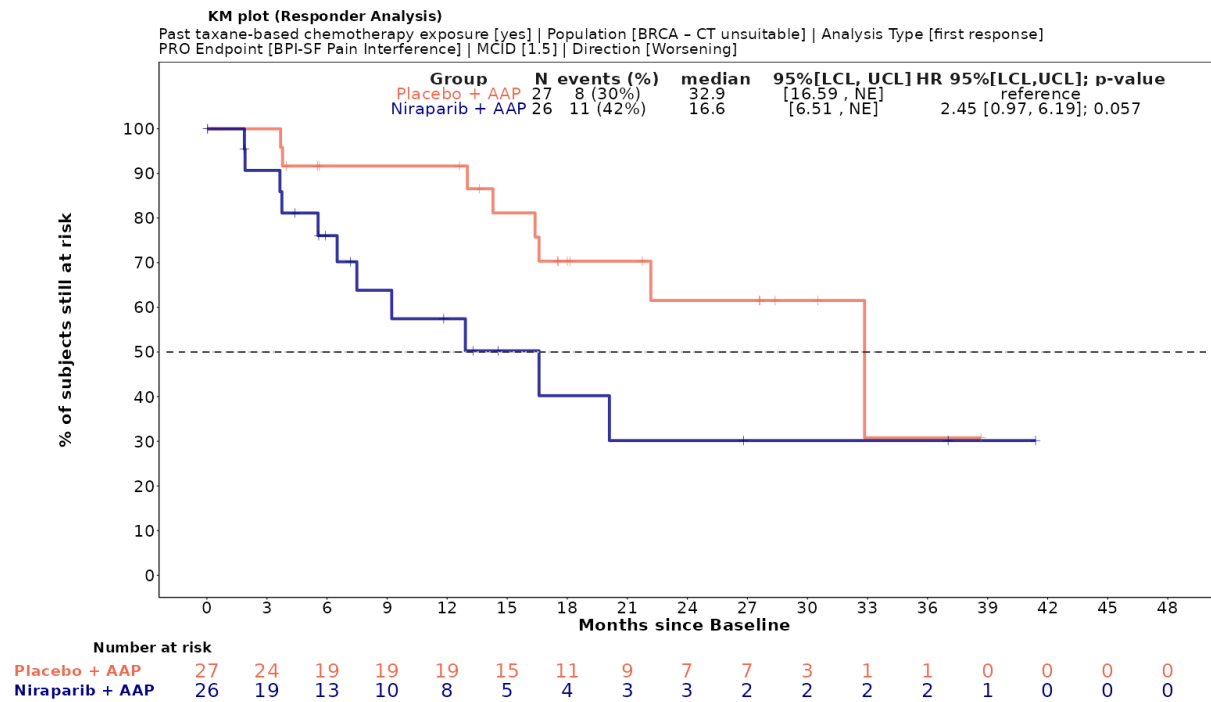


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung* – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

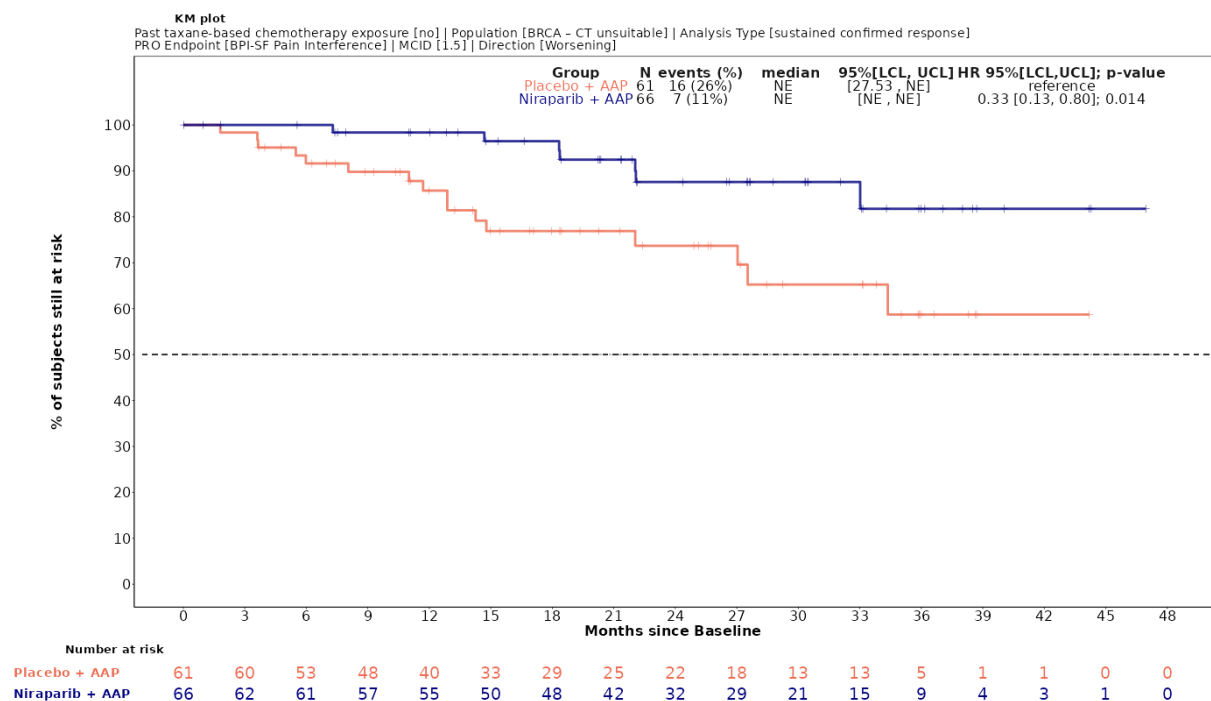


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung* – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE

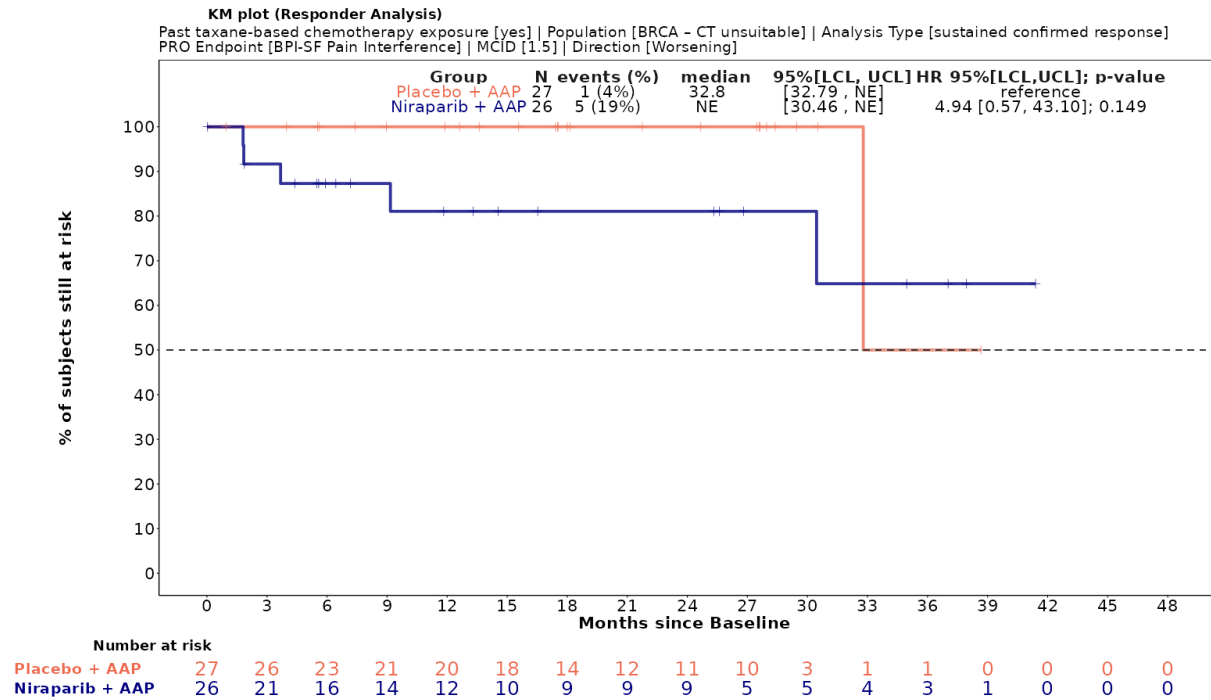


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.4.7 EQ-5D VAS

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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								
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/92 (48,9%)	18,43 [8,25; 35,09]	51/88 (58,0%)	14,09 [5,95; 16,85]	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2255	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2256	-9,00% [-23,60%; 5,50%] p=0,2221	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4174
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0361								
Kaukasisch	31/63 (49,2%)	16,59 [8,25; 35,09]	40/69 (58,0%)	14,29 [6,47; 23,49]	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3149	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3175	-8,80% [-25,70%; 8,20%] p=0,3114	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8594
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,95; NA]	10/13 (76,9%)	5,68 [1,84; 16,59]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0110	0,33 [0,12; 0,91] p=0,0315	-51,90% [-85,50%; -18,40%] p=0,0024	0,20 [0,05; 0,75] p=0,0170
Andere	11/17 (64,7%)	5,72 [1,84; 22,11]	1/6 (16,7%)	NA [3,78; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	2,53 [0,32; 20,17] p=0,3798
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0180								
Asien/Pazifik	5/19 (26,3%)	NA [16,49; NA]	13/19 (68,4%)	5,95 [2,56; 20,20]	0,17 [0,04; 0,67] p=0,0103	0,39 [0,17; 0,87] p=0,0211	-42,10% [-70,90%; -13,30%] p=0,0042	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0274
Europa	31/52 (59,6%)	9,46 [4,53; 18,66]	24/48 (50,0%)	14,29 [4,21; NA]	1,48 [0,67; 3,26] p=0,3367	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3391	9,60% [-9,80%; 29,10%] p=0,3323	1,39 [0,81; 2,37] p=0,2302
Amerika	9/21 (42,9%)	20,11 [2,79; NA]	14/21 (66,7%)	12,95 [3,75; NA]	0,38 [0,11; 1,31] p=0,1256	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1348	-23,80% [-53,00%; 5,40%] p=0,1104	0,69 [0,30; 1,61] p=0,3913

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

EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0072								
Ja	14/23 (60,9%)	12,03 [1,84; 20,11]	7/18 (38,9%)	35,09 [3,75; NA]	2,44 [0,69; 8,66] p=0,1675	1,56 [0,81; 3,04] p=0,1869	22,00% [-8,10%; 52,10%] p=0,1521	2,88 [1,08; 7,65] p=0,0341
Nein	31/69 (44,9%)	21,42 [8,31; NA]	44/70 (62,9%)	10,12 [5,06; 15,44]	0,48 [0,24; 0,95] p=0,0346	0,71 [0,52; 0,98] p=0,0380	-17,90% [-34,20%; -1,60%] p=0,0311	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0525
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0071								
Ja	17/43 (39,5%)	NA [8,31; NA]	24/37 (64,9%)	9,00 [3,71; 14,09]	0,35 [0,14; 0,88] p=0,0247	0,61 [0,39; 0,95] p=0,0271	-25,30% [-46,50%; -4,10%] p=0,0193	0,43 [0,23; 0,82] p=0,0105
Nein	28/49 (57,1%)	12,91 [3,71; 22,11]	27/51 (52,9%)	16,85 [6,57; 35,09]	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6744	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6729	4,20% [-15,30%; 23,70%] p=0,6725	1,35 [0,80; 2,30] p=0,2638
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [32,79; NA]	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0615	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0669	-10,80% [-22,10%; 0,40%] p=0,0595	0,50 [0,24; 1,01] p=0,0530
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0372								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [24,77; NA]	2/27 (7,4%)	32,79 [32,79; NA]	2,27 [0,38; 13,63] p=0,3641	2,08 [0,41; 10,39] p=0,3735	8,00% [-9,00%; 25,00%] p=0,3585	1,92 [0,34; 10,74] p=0,4571
Nein	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	19/61 (31,1%)	NA [20,24; NA]	0,30 [0,12; 0,76] p=0,0091	0,39 [0,18; 0,82] p=0,0135	-19,00% [-33,10%; -5,00%] p=0,0079	0,32 [0,14; 0,74] p=0,0075
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0221								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	13/37 (35,1%)	NA [14,49; NA]	0,19 [0,06; 0,65] p=0,0051	0,27 [0,09; 0,74] p=0,0115	-25,80% [-43,50%; -8,20%] p=0,0041	0,20 [0,07; 0,63] p=0,0058
Nein	8/49 (16,3%)	NA [32,23; NA]	8/51 (15,7%)	NA [32,79; NA]	1,05 [0,36; 3,06] p=0,9308	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9304	0,60% [-13,70%; 15,00%] p=0,9304	1,05 [0,39; 2,80] p=0,9221
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								

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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: 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, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0361. In der Kategorie *Kaukasisch* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,60; 1,53]; p=0,8594). In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,05; 0,75]; p=0,0170). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,53 [0,32; 20,17]; p=0,3798). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0180. In der Kategorie *Asien/Pazifik* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,11; 0,88]; p=0,0274). In der Kategorie *Europa* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,81; 2,37]; p=0,2302). In der Kategorie *Amerika* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,30; 1,61]; p=0,3913). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0072. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,88 [1,08; 7,65]; p=0,0341). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,40; 1,00]; p=0,0525). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0071. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0105). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,80; 2,30]; p=0,2638). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0372. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,92 [0,34; 10,74]; p=0,4571). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,14; 0,74]; p=0,0075). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0221. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,07; 0,63]; p=0,0058). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,39; 2,80]; p=0,9221). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

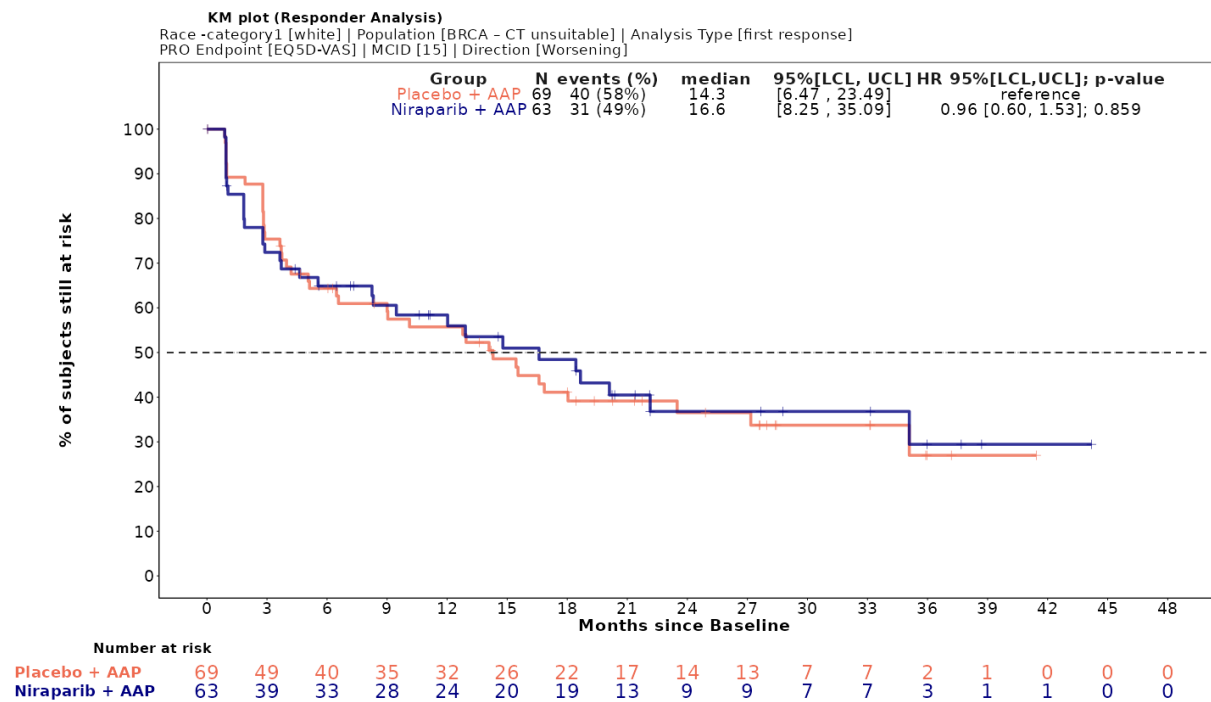


Abbildung 4-4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15*, Subgruppe: *Abstammung, Kategorie Kaukasisch*, für die Studie MAGNITUDE

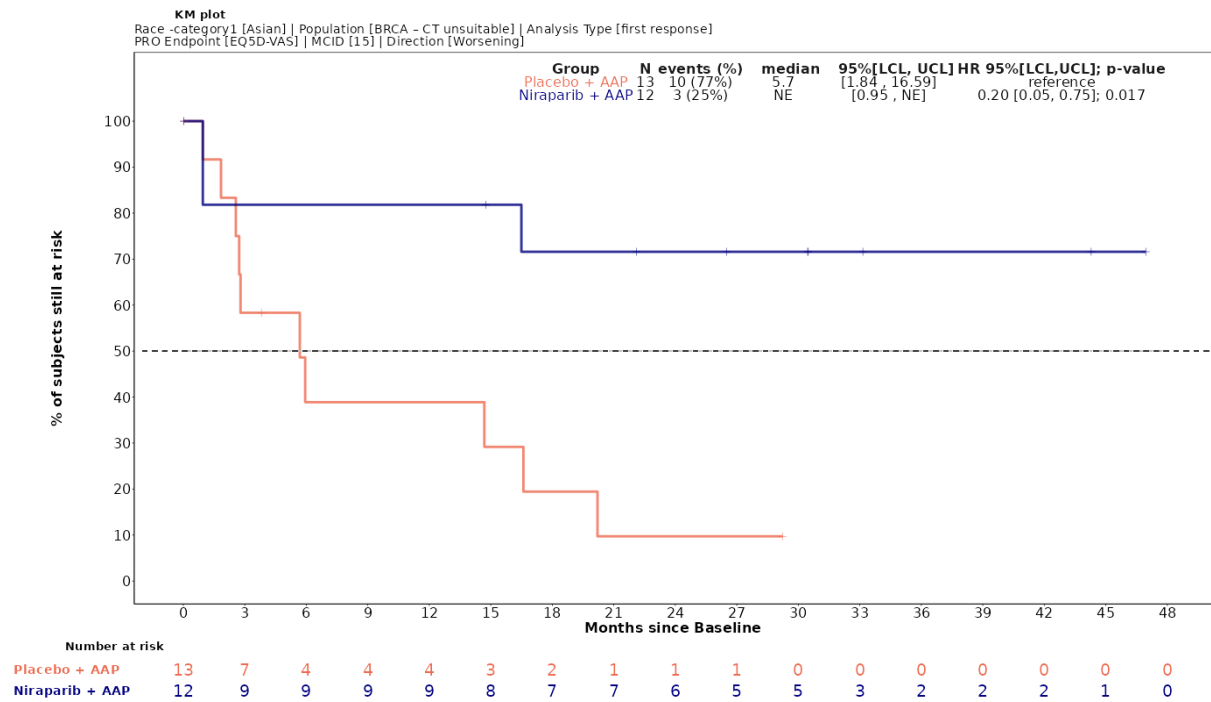


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Asiatisch, für die Studie MAGNITUDE

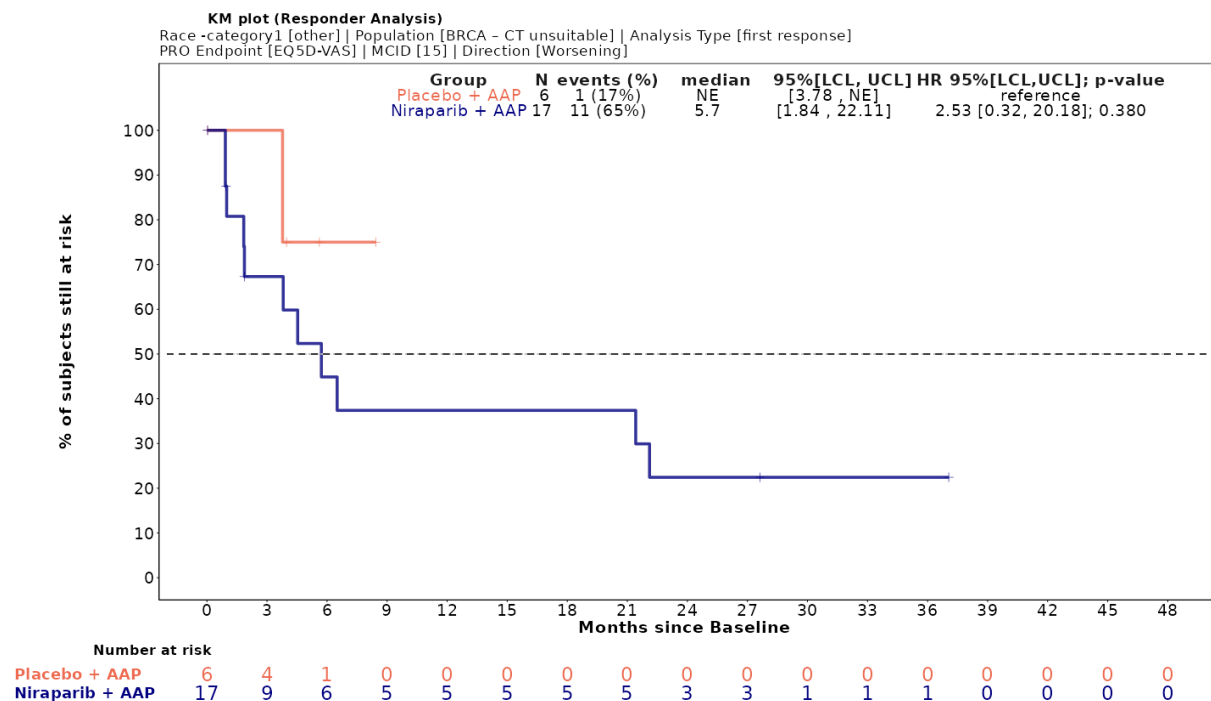


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Andere, für die Studie MAGNITUDE

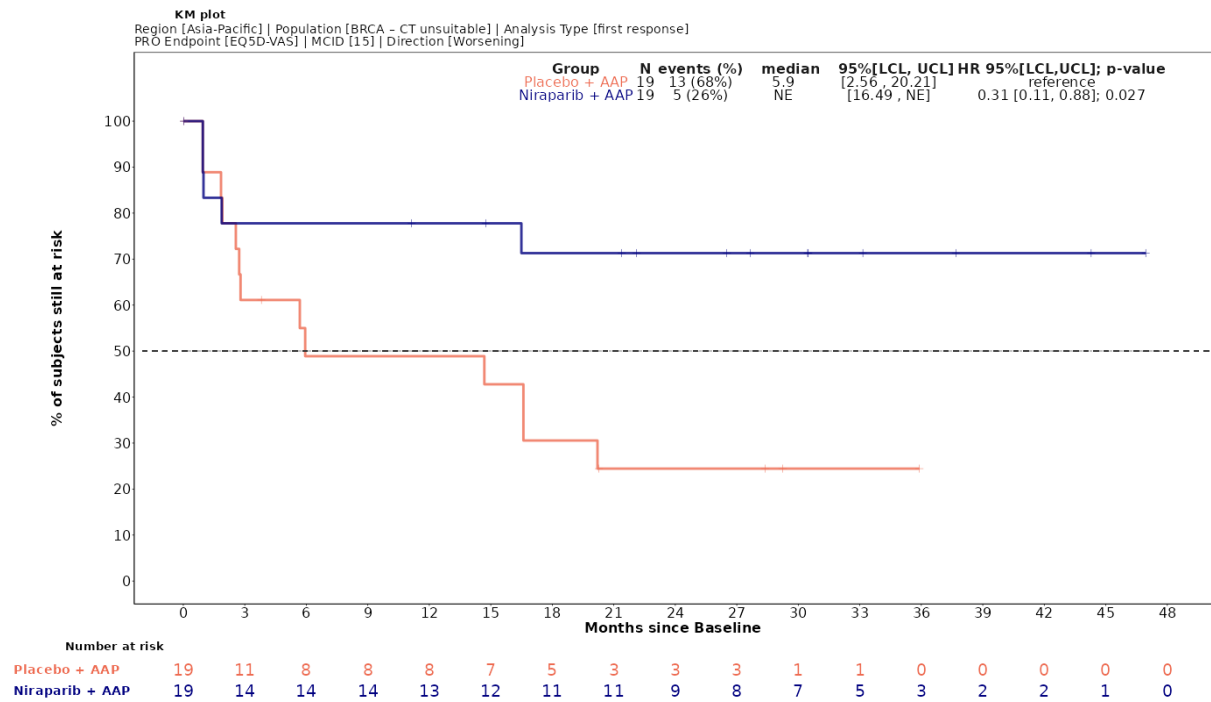


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Asien/Pazifik, für die Studie MAGNITUDE

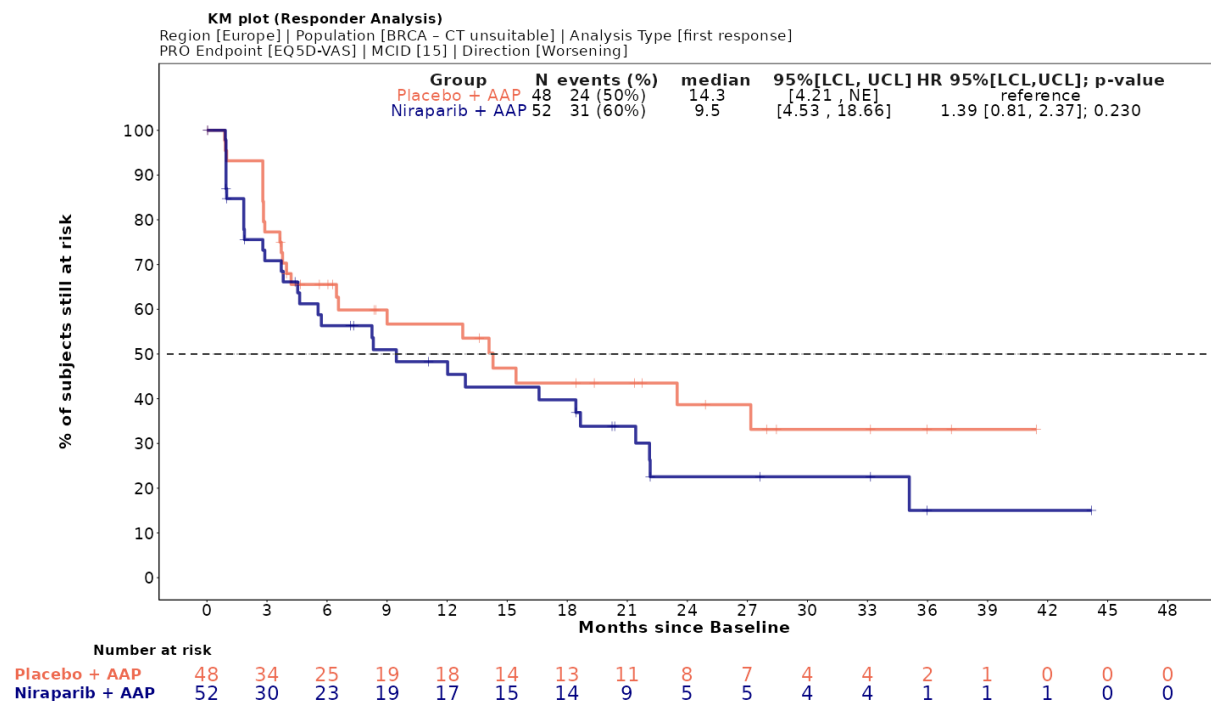


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, für die Studie MAGNITUDE

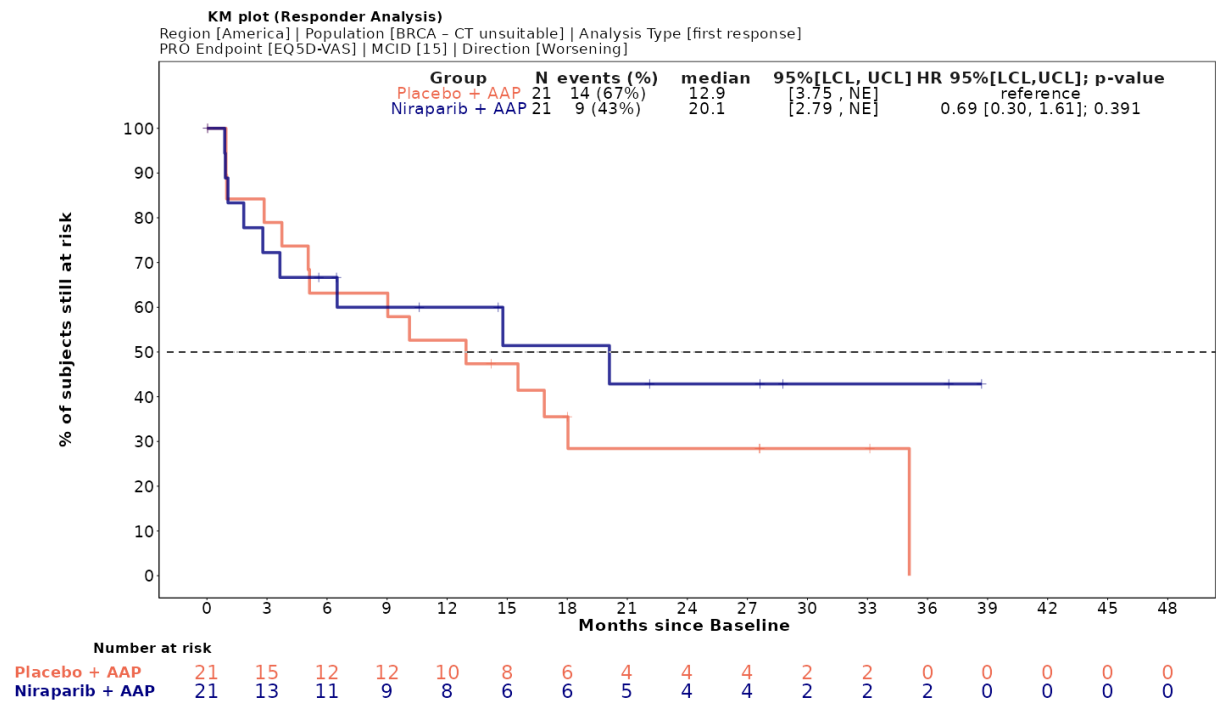


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Kategorie Amerika, für die Studie MAGNITUDE

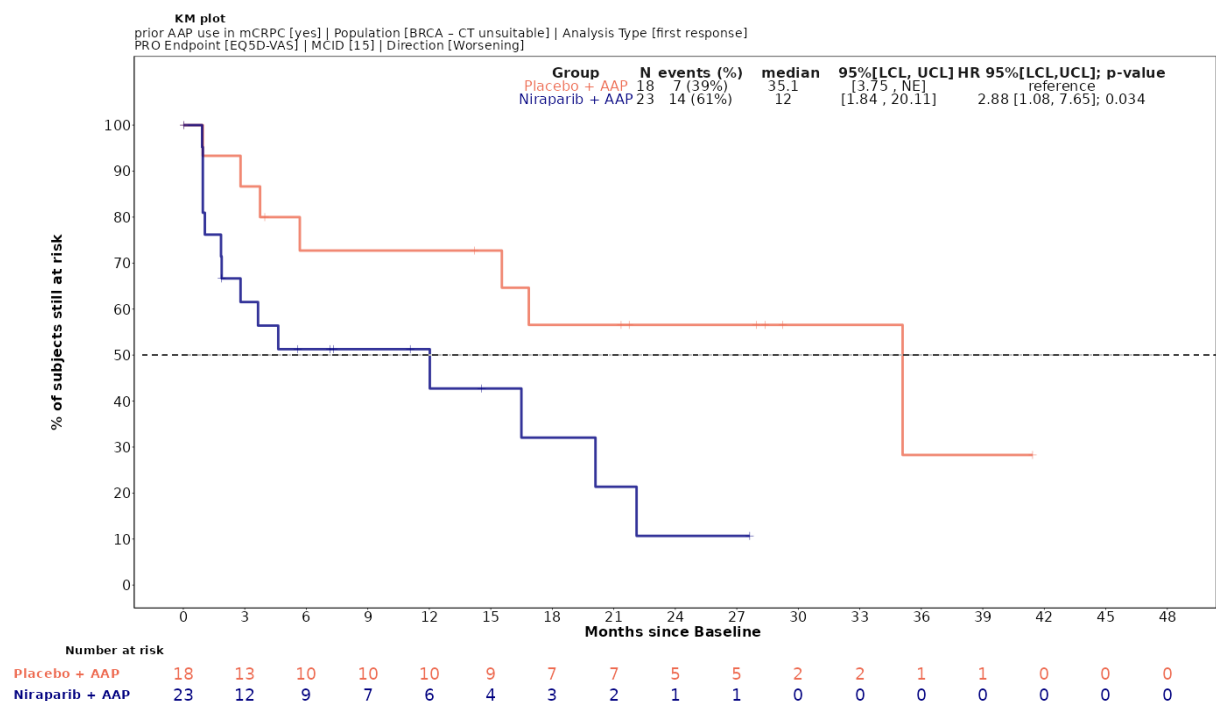


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

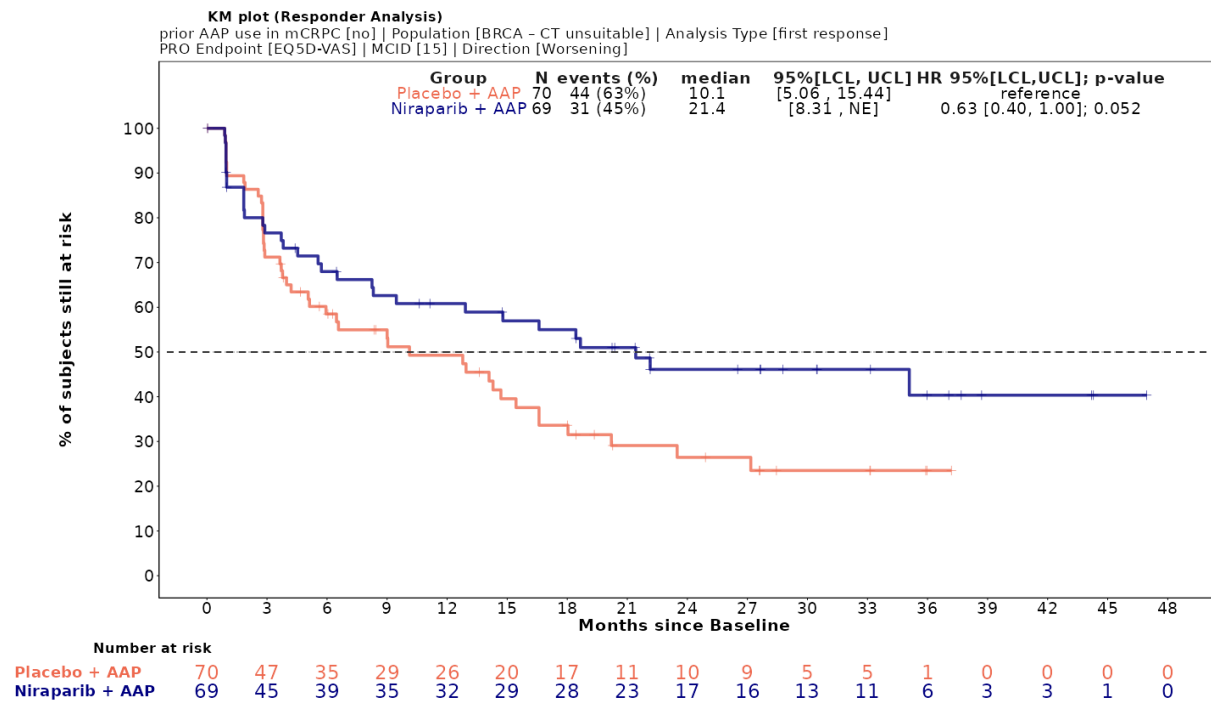


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE

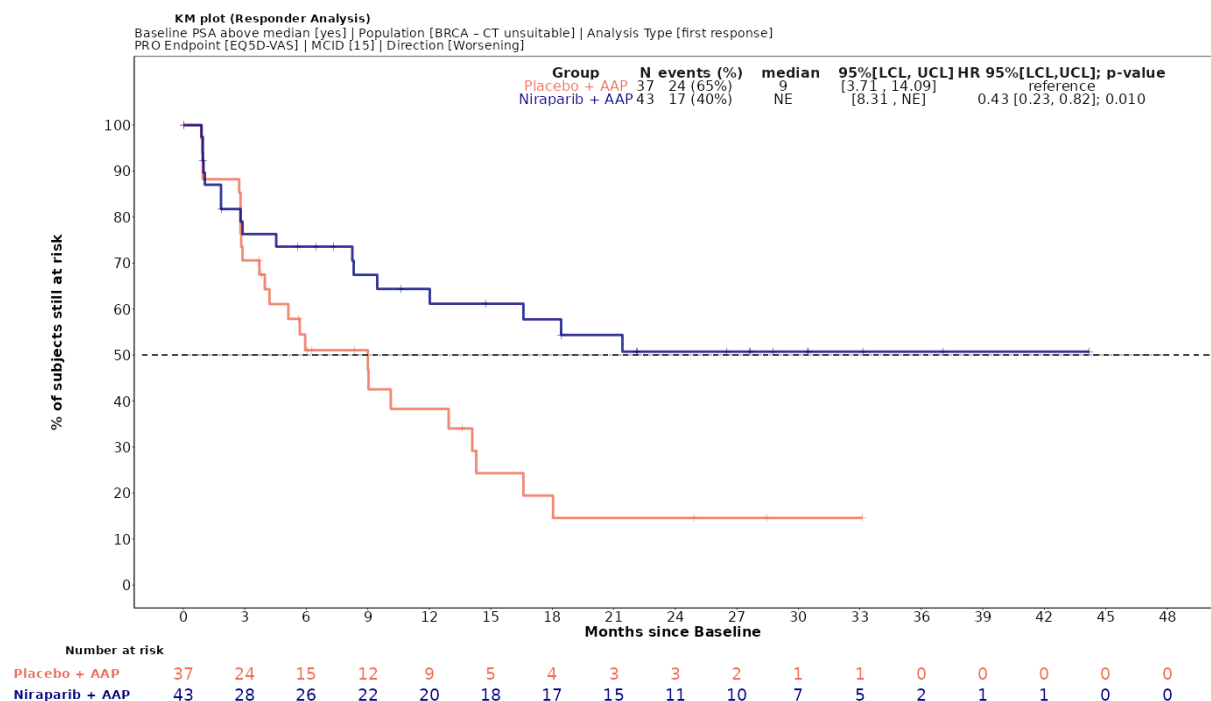


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

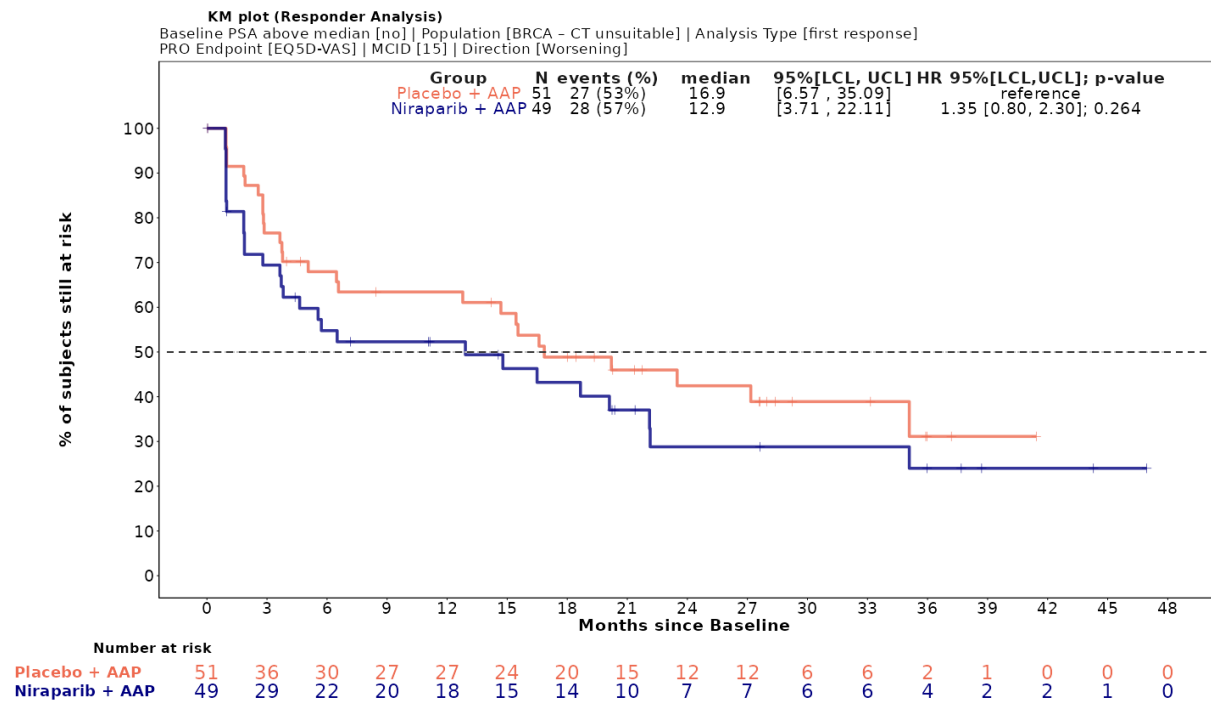


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie *MAGNITUDE*

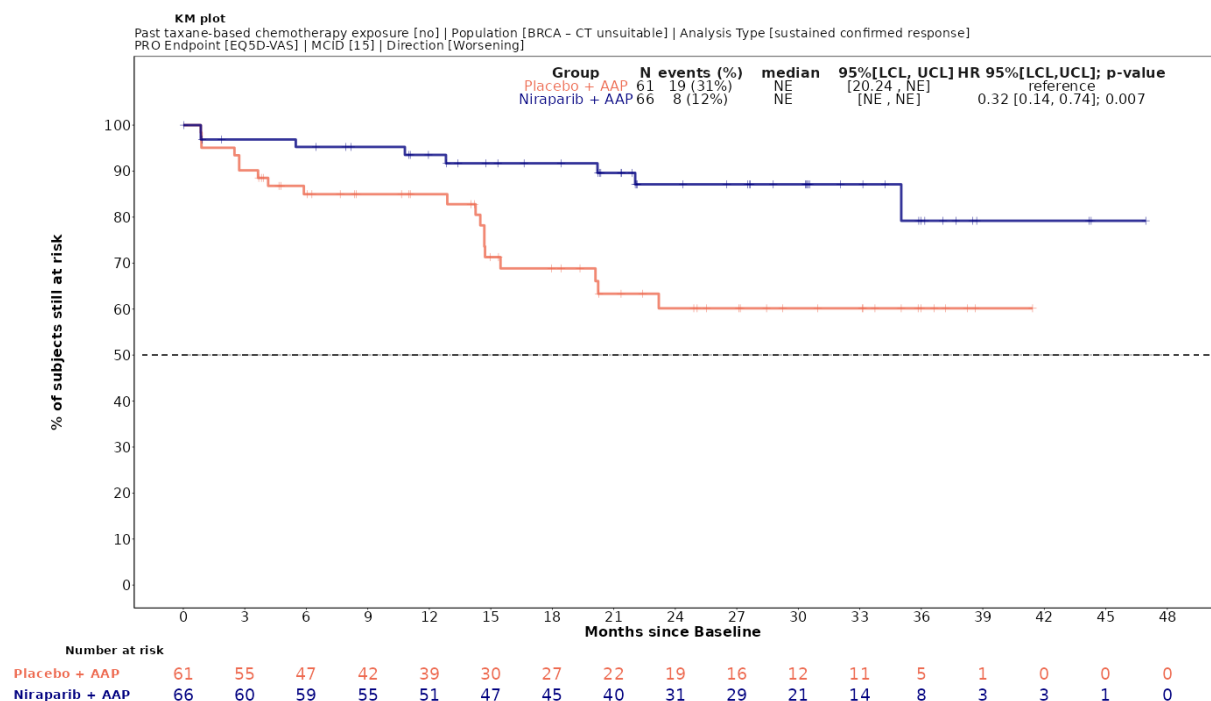


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie *MAGNITUDE*

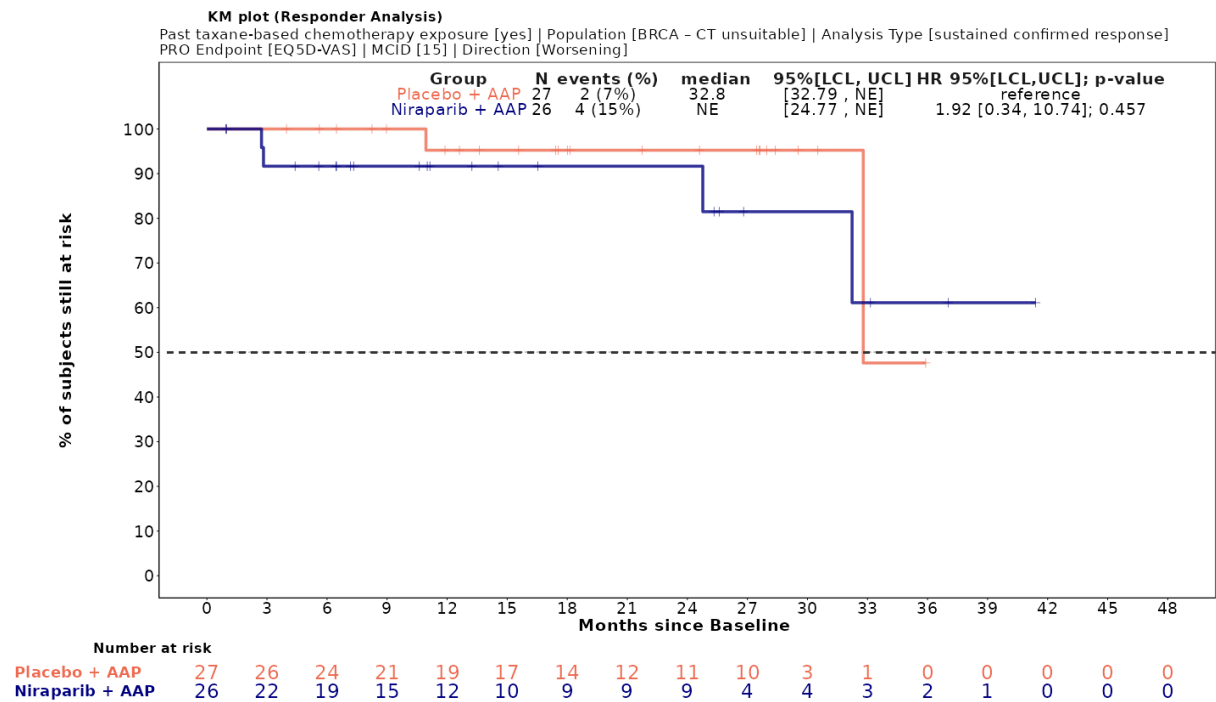


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *dauerhafte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15*, *Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

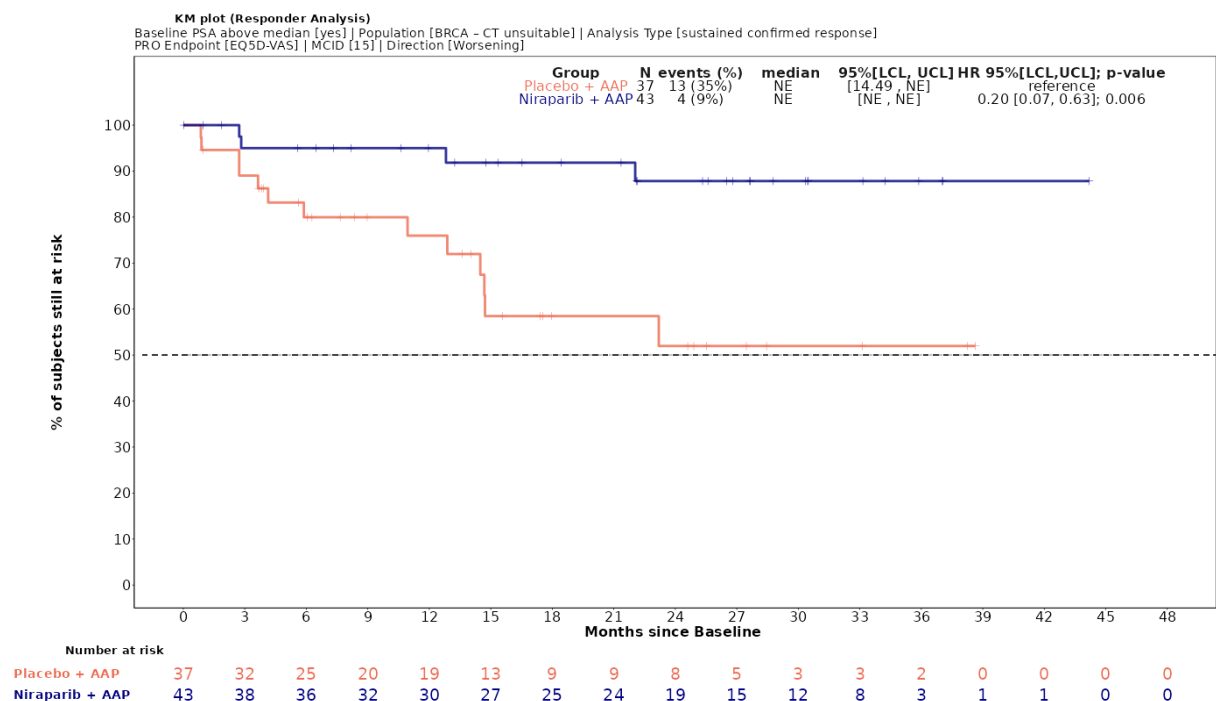


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15*, *Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

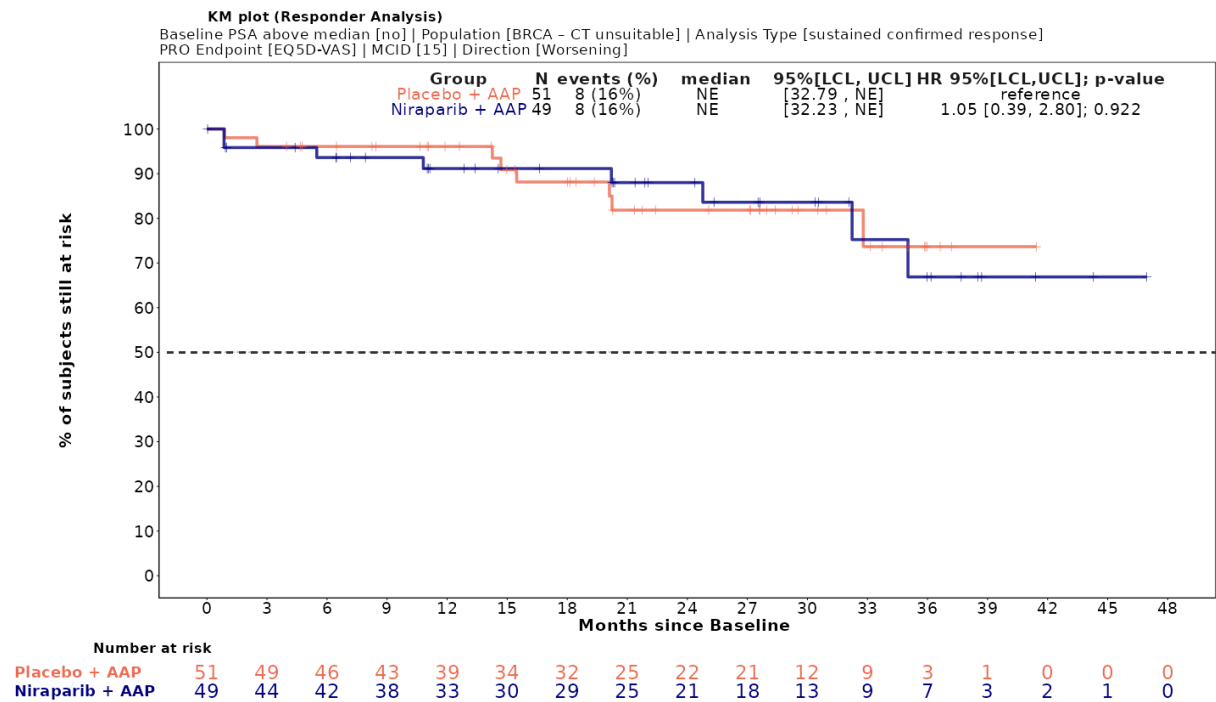


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**4.3.1.3.2.5.1 FACT-P**FACT-P (Gesamtscore)

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FACT-P (Gesamtscore) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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								
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	22,11 [14,75; 33,15]	41/88 (46,6%)	16,46 [11,11; 17,51]	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2471	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2476	-8,50% [-22,90%; 5,80%] p=0,2443	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0560
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0315								
Ja	12/43 (27,9%)	26,81 [11,07; NA]	21/37 (56,8%)	11,11 [3,71; 16,59]	0,29 [0,12; 0,75] p=0,0094	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0124	-28,80% [-49,70%; -8,00%] p=0,0067	0,36 [0,18; 0,74] p=0,0057
Nein	23/49 (46,9%)	20,24 [7,56; 35,09]	20/51 (39,2%)	16,59 [12,95; 22,18]	1,37 [0,62; 3,03] p=0,4378	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4369	7,70% [-11,60%; 27,10%] p=0,4343	0,98 [0,53; 1,79] p=0,9406
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4								
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [35,84; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,34; 1,82] p=0,5856	0,82 [0,40; 1,67] p=0,5854	-2,90% [-13,10%; 7,40%] p=0,5850	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4026

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

Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: $p=0,0148$								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	8/37 (21,6%)	33,08 [22,47; NA]	0,27 [0,07; 1,11] $p=0,0595$	0,32 [0,09; 1,13] $p=0,0766$	-14,60% [-29,90%; 0,60%] $p=0,0606$	0,23 [0,06; 0,87] $p=0,0301$
Nein	9/49 (18,4%)	NA [32,23; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,55; 5,16] $p=0,3577$	1,56 [0,60; 4,06] $p=0,3609$	6,60% [-7,40%; 20,60%] $p=0,3550$	1,58 [0,56; 4,46] $p=0,3832$
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,18; 0,74]; p=0,0057). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,53; 1,79]; p=0,9406). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0148. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,06; 0,87]; p=0,0301). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,56; 4,46]; p=0,3832). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

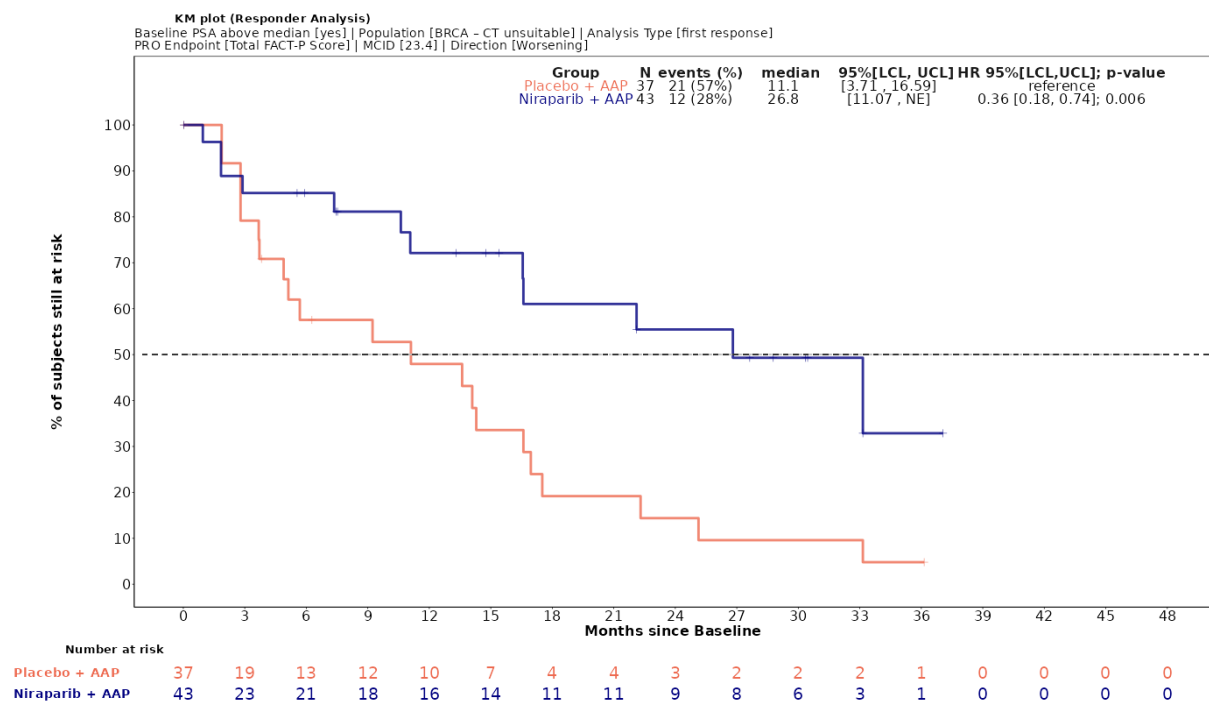


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

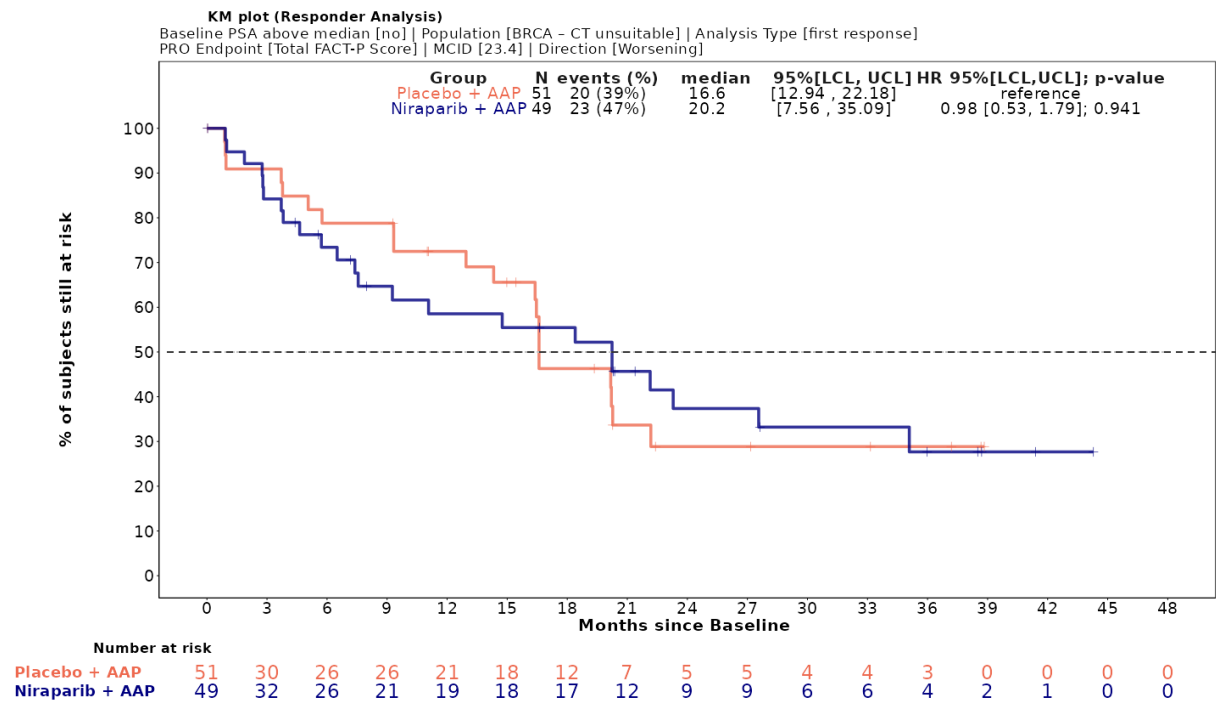


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

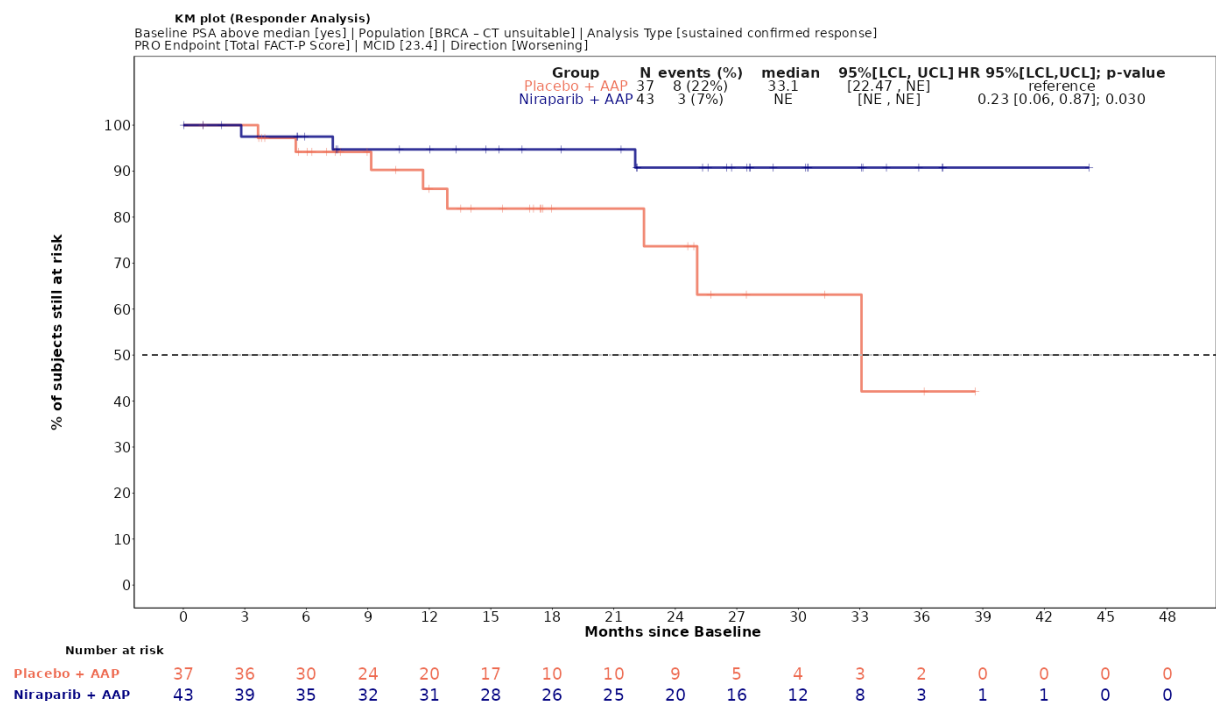


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

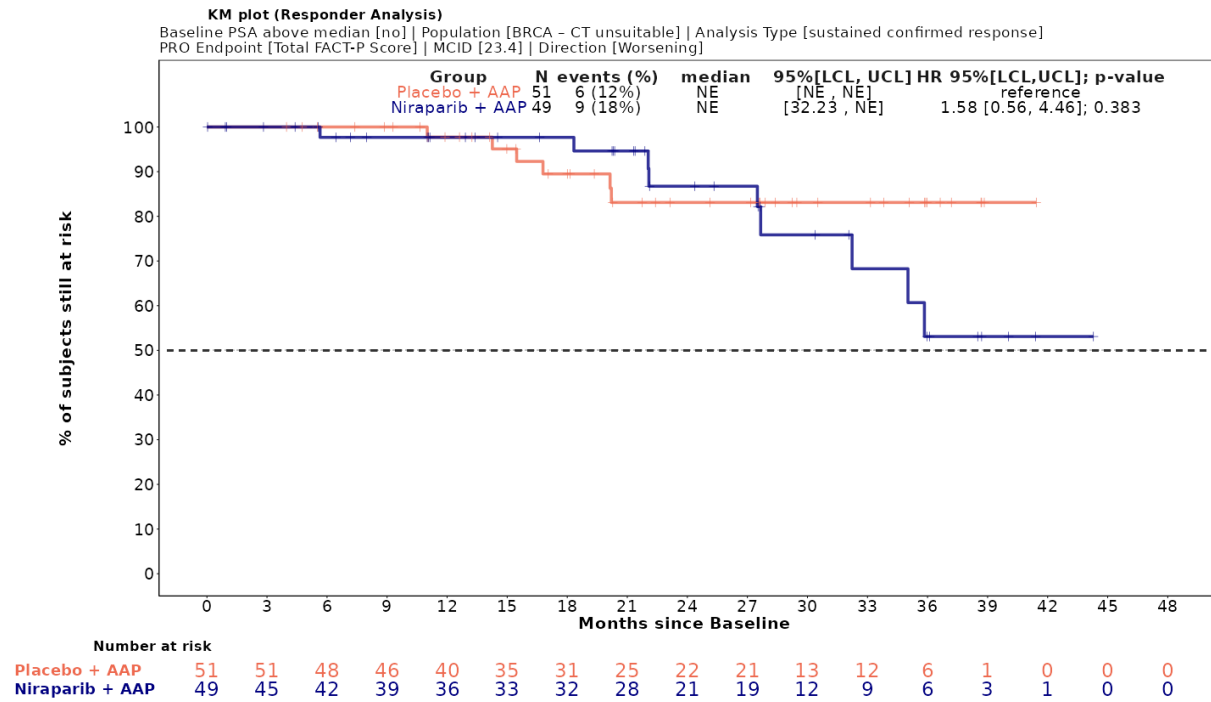


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

Gesamtscore FACT-GTabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FACT-G - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2								
Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [35,02; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1136	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1197	-8,40% [-18,90%; 2,00%] p=0,1119	0,49 [0,22; 1,07] p=0,0746
Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0146								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [24,77; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	4,73 [0,49; 45,47] p=0,1497	4,15 [0,50; 34,75] p=0,1888	11,70% [-3,90%; 27,30%] p=0,1420	4,43 [0,48; 40,47] p=0,1872
Nein	6/66 (9,1%)	NA [35,02; NA]	16/61 (26,2%)	NA [22,47; NA]	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0111	0,35 [0,14; 0,83] p=0,0171	-17,10% [-30,20%; -4,10%] p=0,0100	0,26 [0,10; 0,67] p=0,0052
Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0271								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/37 (27,0%)	33,08 [22,47; NA]	0,20 [0,05; 0,80] p=0,0160	0,26 [0,08; 0,87] p=0,0287	-20,10% [-36,30%; -3,80%] p=0,0153	0,18 [0,05; 0,67] p=0,0106
Nein	7/49 (14,3%)	NA [32,23; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,34; 3,24] p=0,9360	1,04 [0,39; 2,75] p=0,9357	0,60% [-13,00%; 14,20%] p=0,9357	1,03 [0,36; 2,96] p=0,9495
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p>								

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0146. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,43 [0,48; 40,47]; p=0,1872). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,10; 0,67]; p=0,0052). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0271. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,18 [0,05; 0,67]; p=0,0106). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,36; 2,96]; p=0,9495). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

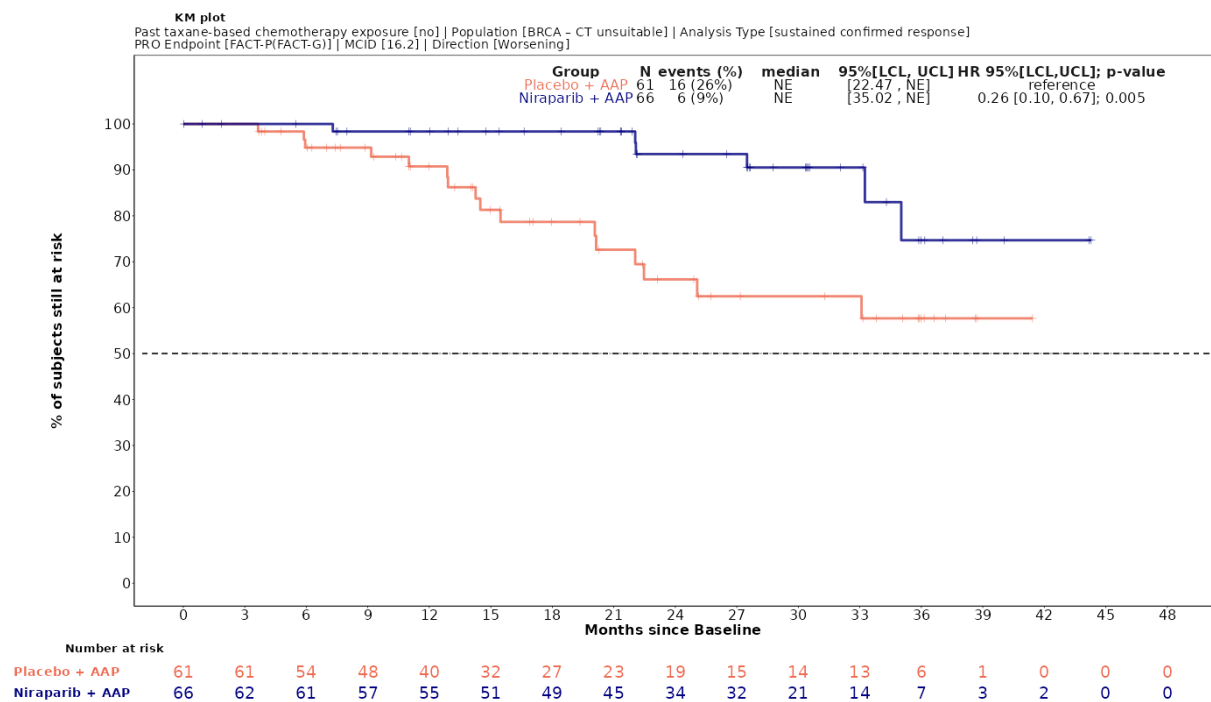


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

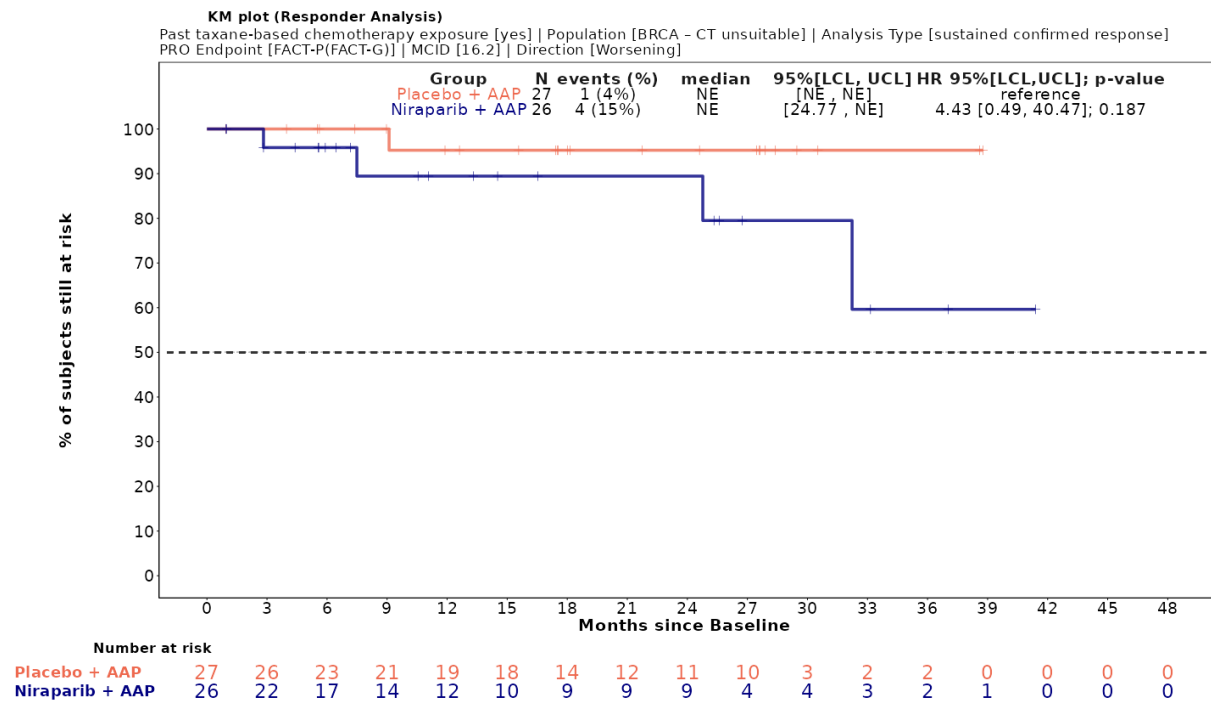


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

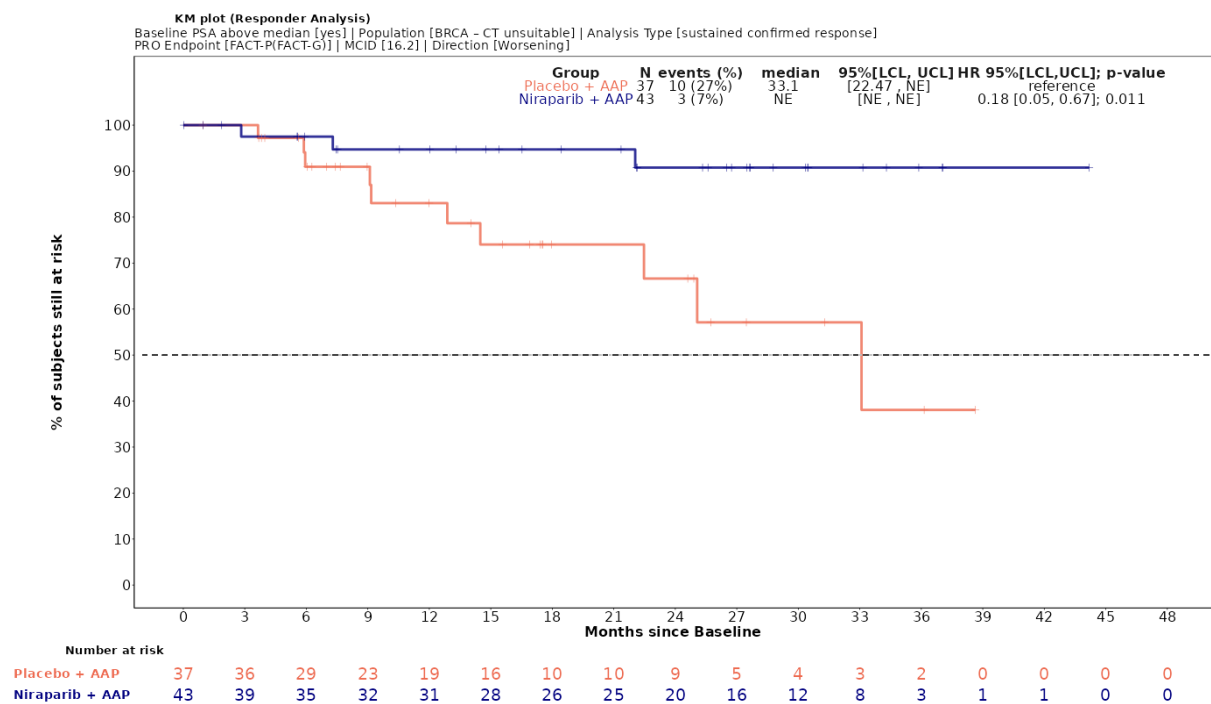


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT- G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

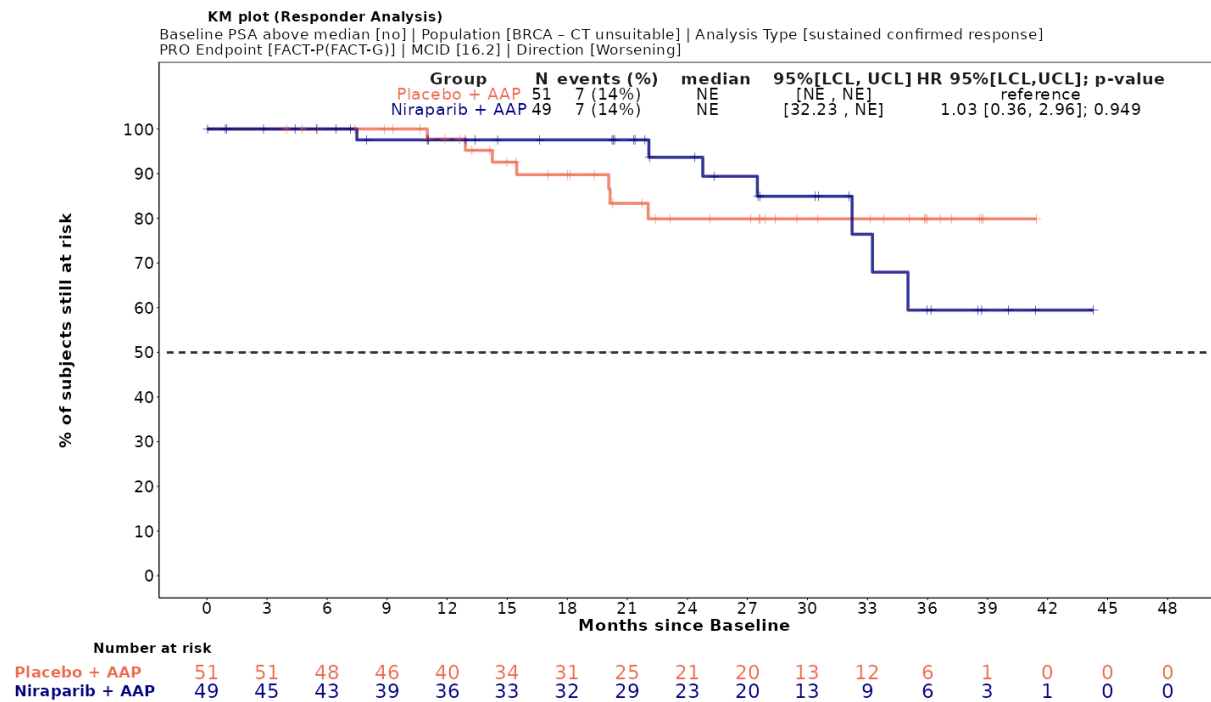


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

PWB (FACT-P)Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PWB (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2								
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/92 (15,2%)	NA [35,45; NA]	21/88 (23,9%)	NA [29,27; NA]	0,57 [0,27; 1,21] p=0,1440	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1482	-8,60% [-20,20%; 2,90%] p=0,1420	0,56 [0,28; 1,10] p=0,0941
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: $p=0,0414$								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [24,77; NA]	3/27 (11,1%)	32,79 [32,79; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	1,67 [0,38; 7,24] p=0,4956
Nein	9/66 (13,6%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [25,07; NA]	0,38 [0,15; 0,92] p=0,0296	0,46 [0,23; 0,95] p=0,0357	-15,90% [-30,00%; -1,70%] p=0,0276	0,36 [0,16; 0,81] p=0,0130
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: $p=0,0181$								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7%)	33,08 [14,49; NA]	0,24 [0,07; 0,84] p=0,0204	0,31 [0,11; 0,90] p=0,0311	-20,40% [-37,50%; -3,30%] p=0,0192	0,22 [0,07; 0,69] p=0,0099
Nein	10/49 (20,4%)	NA [32,46; NA]	10/51 (19,6%)	NA [29,27; NA]	1,05 [0,40; 2,80] p=0,9207	1,04 [0,47; 2,28] p=0,9203	0,80% [-14,90%; 16,50%] p=0,9203	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8264
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p>								

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0414. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,67 [0,38; 7,24]; p=0,4956). In der Kategorie *Nein* zeigt sich HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,16; 0,81]; p=0,0130). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0181. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,22 [0,07; 0,69]; p=0,0099). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,46; 2,65]; p=0,8264). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

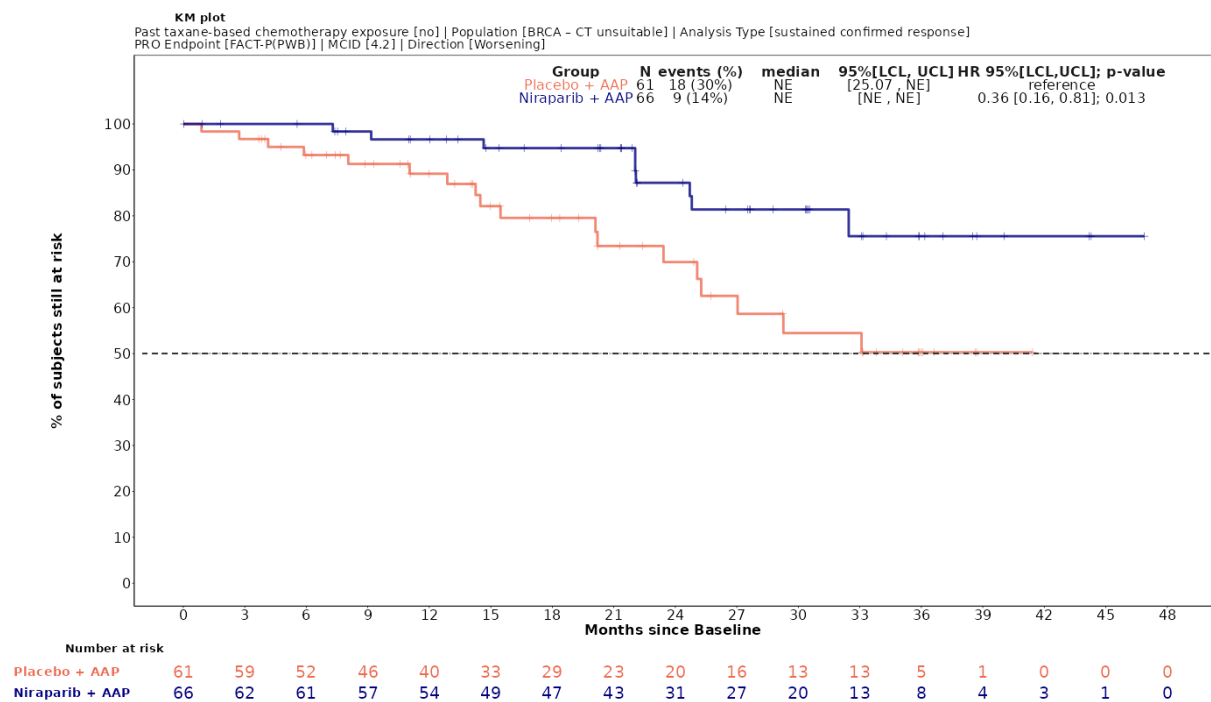


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

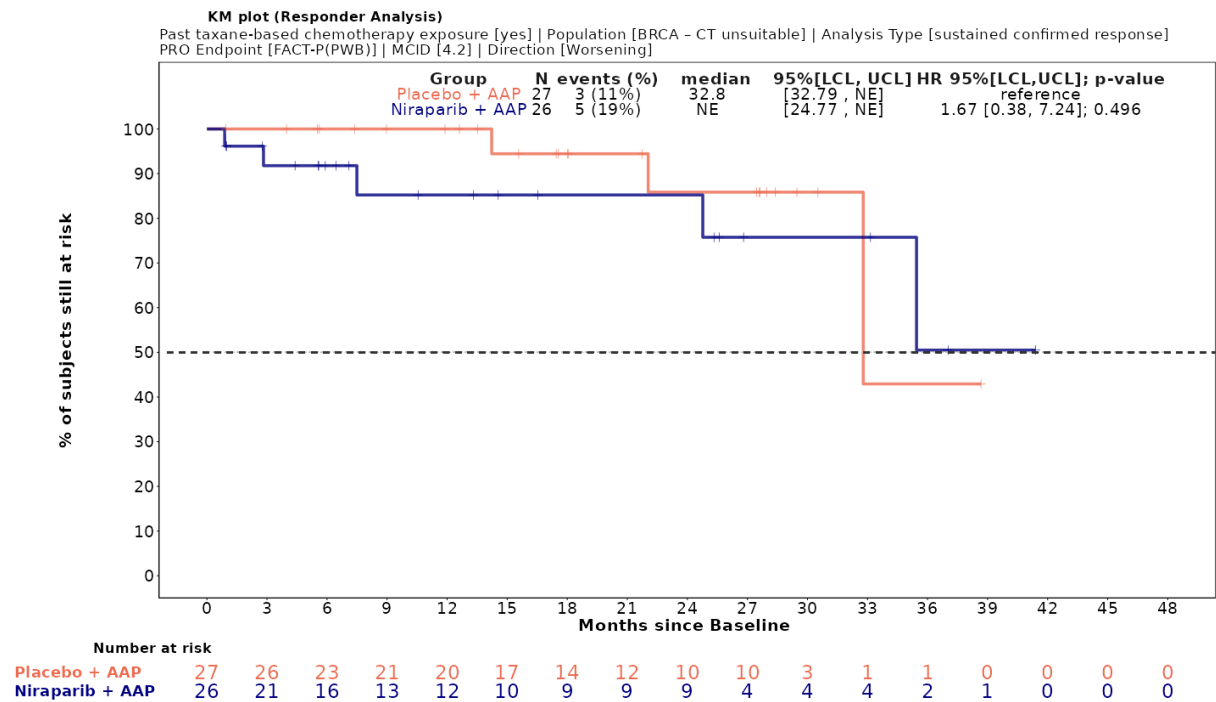


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

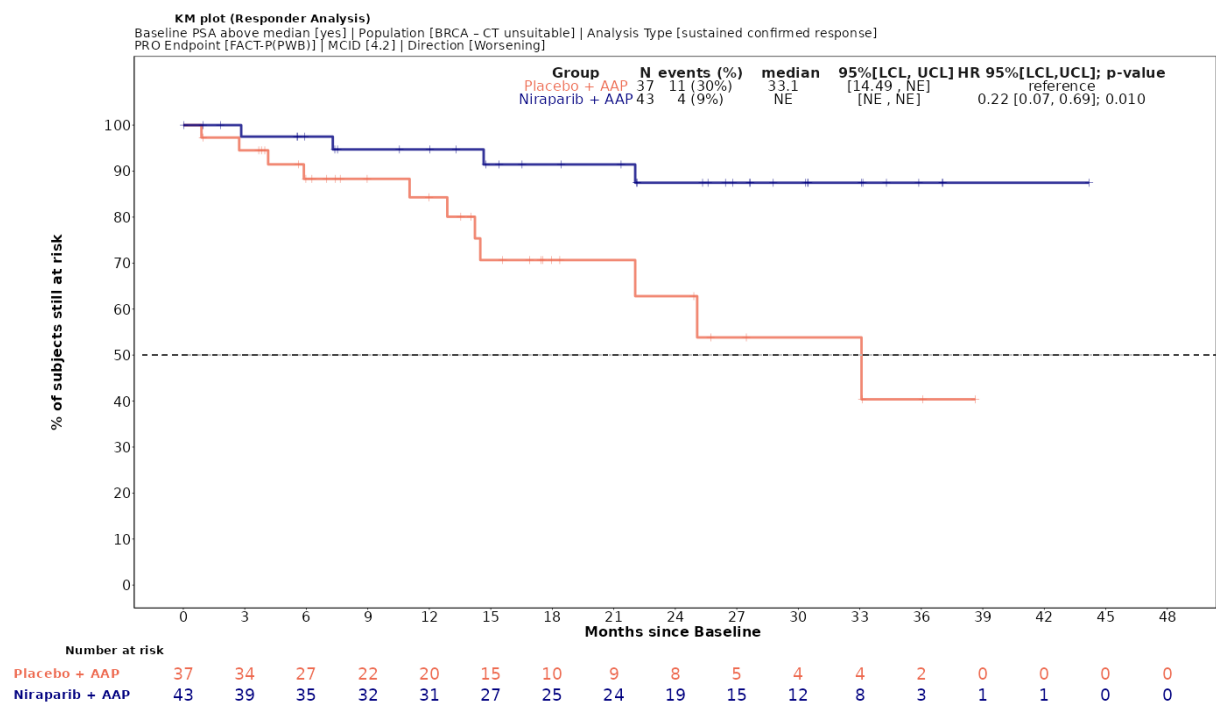


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

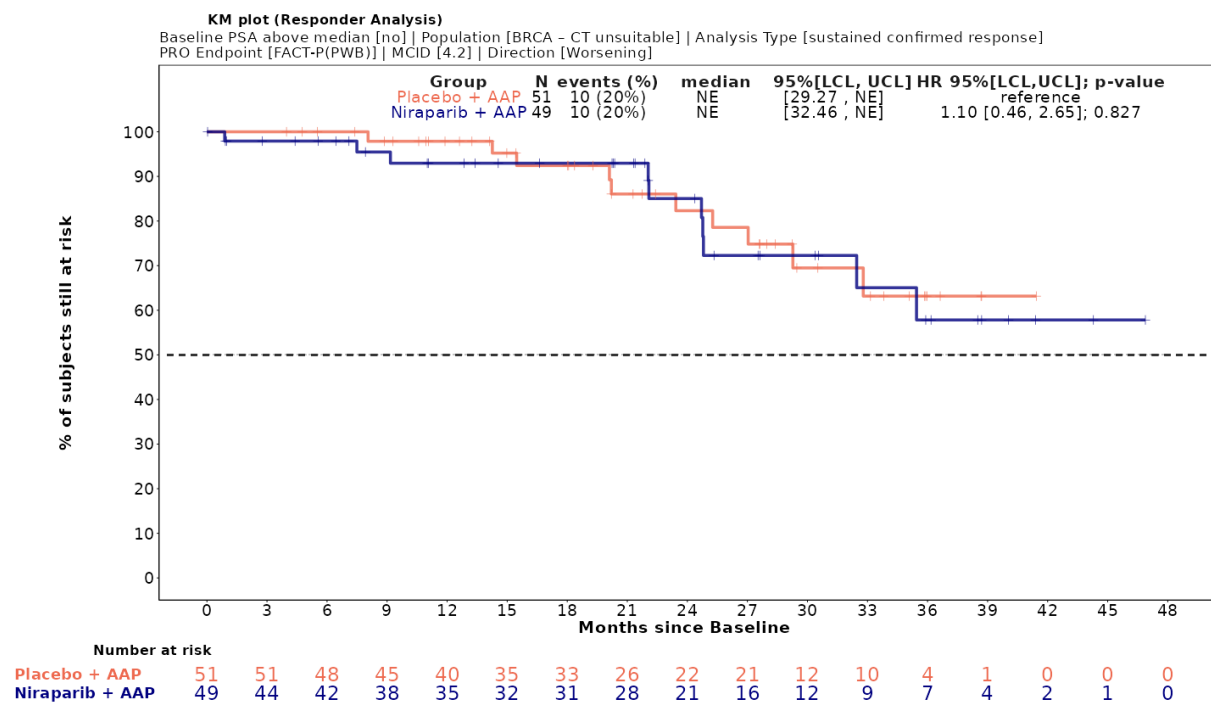


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PWB (FACT-P)* – *dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

FWB (FACT-P)Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FWB (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2								
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	44,29 [44,29; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,38; 1,97] p=0,7390	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7385	-1,80% [-12,20%; 8,70%] p=0,7385	0,83 [0,38; 1,79] p=0,6303
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: $p=0,0213$								
≤ 10	11/58 (19,0%)	44,29 [44,29; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,87; 9,83] p=0,0740	2,56 [0,87; 7,56] p=0,0888	11,60% [-0,70%; 23,80%] p=0,0649	2,21 [0,69; 7,06] p=0,1790
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	27,60 [5,78; NA]	0,15 [0,03; 0,75] p=0,0115	0,20 [0,05; 0,85] p=0,0287	-23,50% [-40,80%; -6,30%] p=0,0075	0,21 [0,04; 0,98] p=0,0475
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FWB (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,21 [0,69; 7,06]; p=0,1790). In der Kategorie > 10 zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,04; 0,98]; p=0,0475). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

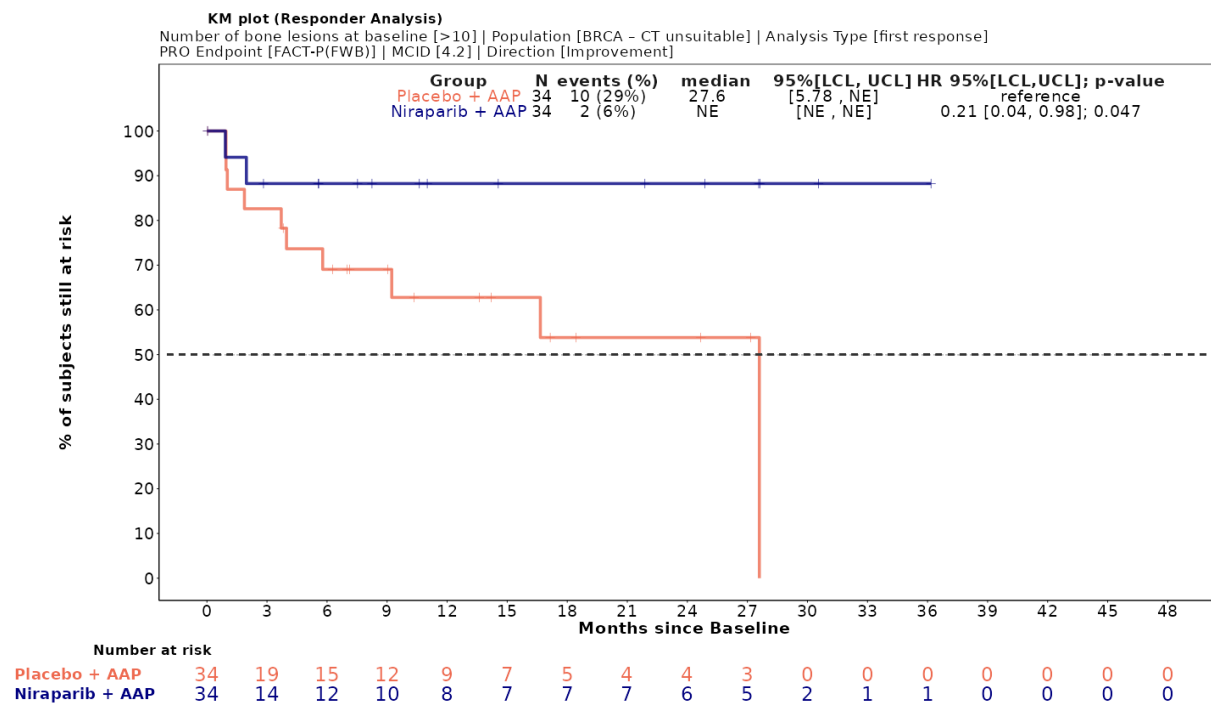


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FWB (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline*, Kategorie > 10 , für die Studie MAGNITUDE

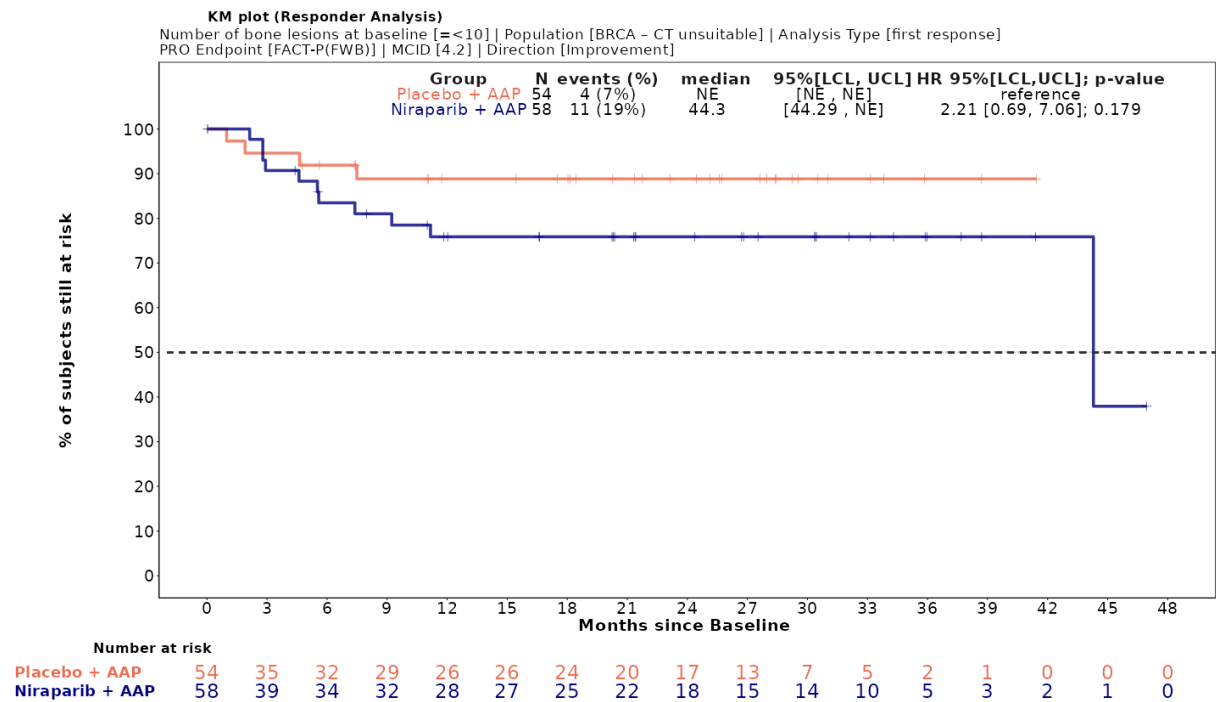


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FWB (FACT-P)* – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE

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

EWB (FACT-P)Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EWB (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/92 (51,1%)	4,80 [2,76; 7,46]	45/88 (51,1%)	5,13 [2,79; 9,27]	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9947	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9947	0,00% [-14,70%; 14,60%] p=0,9947	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6183
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,0262$								
Kaukasisch	30/63 (47,6%)	7,42 [4,57; 16,59]	37/69 (53,6%)	5,06 [2,79; 10,84]	0,79 [0,40; 1,56] p=0,4924	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4929	-6,00% [-23,00%; 11,00%] p=0,4899	0,67 [0,41; 1,09] p=0,1076
Asiatisch	6/12 (50,0%)	4,12 [0,95; NA]	7/13 (53,8%)	4,73 [1,87; NA]	0,86 [0,18; 4,13] p=0,8505	0,93 [0,43; 1,98] p=0,8479	-3,80% [-43,00%; 35,30%] p=0,8474	0,85 [0,24; 2,99] p=0,8063
Andere	11/17 (64,7%)	1,87 [0,92; 2,07]	1/6 (16,7%)	30,19 [NA; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	NA [NA; NA] NA
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [41,36; NA]	16/88 (18,2%)	NA [33,15; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1043	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1111	-8,40% [-18,50%; 1,70%] p=0,1027	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0647
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: $p=0,0438$								
< 65 Jahre	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,22; 9,01] p=0,7267	1,36 [0,24; 7,57] p=0,7260	2,50% [-11,20%; 16,20%] p=0,7224	1,45 [0,24; 8,71] p=0,6818

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

≥ 65 bis < 75 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [41,36; NA]	11/41 (26,8%)	33,15 [22,18; NA]	0,16 [0,03; 0,78] p=0,0135	0,21 [0,05; 0,87] p=0,0319	-21,30% [-36,80%; -5,80%] p=0,0071	0,05 [0,01; 0,42] p=0,0057
≥ 75 Jahre	4/24 (16,7%)	35,02 [35,02; NA]	3/18 (16,7%)	NA [12,88; NA]	1,00 [0,19; 5,15] p=1,0000	1,00 [0,26; 3,92] p=1,0000	0,00% [-22,80%; 22,80%] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,48] p=0,9966
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0477								
Ja	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [22,05; NA]	0,10 [0,01; 0,87] p=0,0142	0,12 [0,02; 0,95] p=0,0449	-16,60% [-30,00%; -3,20%] p=0,0152	0,09 [0,01; 0,77] p=0,0275
Nein	8/49 (16,3%)	NA [41,36; NA]	9/51 (17,6%)	NA [33,15; NA]	0,91 [0,32; 2,59] p=0,8612	0,93 [0,39; 2,20] p=0,8606	-1,30% [-16,00%; 13,40%] p=0,8604	0,87 [0,33; 2,28] p=0,7800
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0262. In der Kategorie *Kaukasisch* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,41; 1,09]; p=0,1076). In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,24; 2,99]; p=0,8063). In der Kategorie *Andere* kann das HR nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6* in der Analyse der Subgruppe *Altersgruppe* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0438. In der Kategorie *< 65 Jahre* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,24; 8,71]; p=0,6818). In der Kategorie *\geq 65 bis < 75 Jahre* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,05 [0,01; 0,42]; p=0,0057). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,22; 4,48]; p=0,9966). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* 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=0,09 [0,01; 0,77]; p=0,0275). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,33; 2,28]; p=0,7800). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

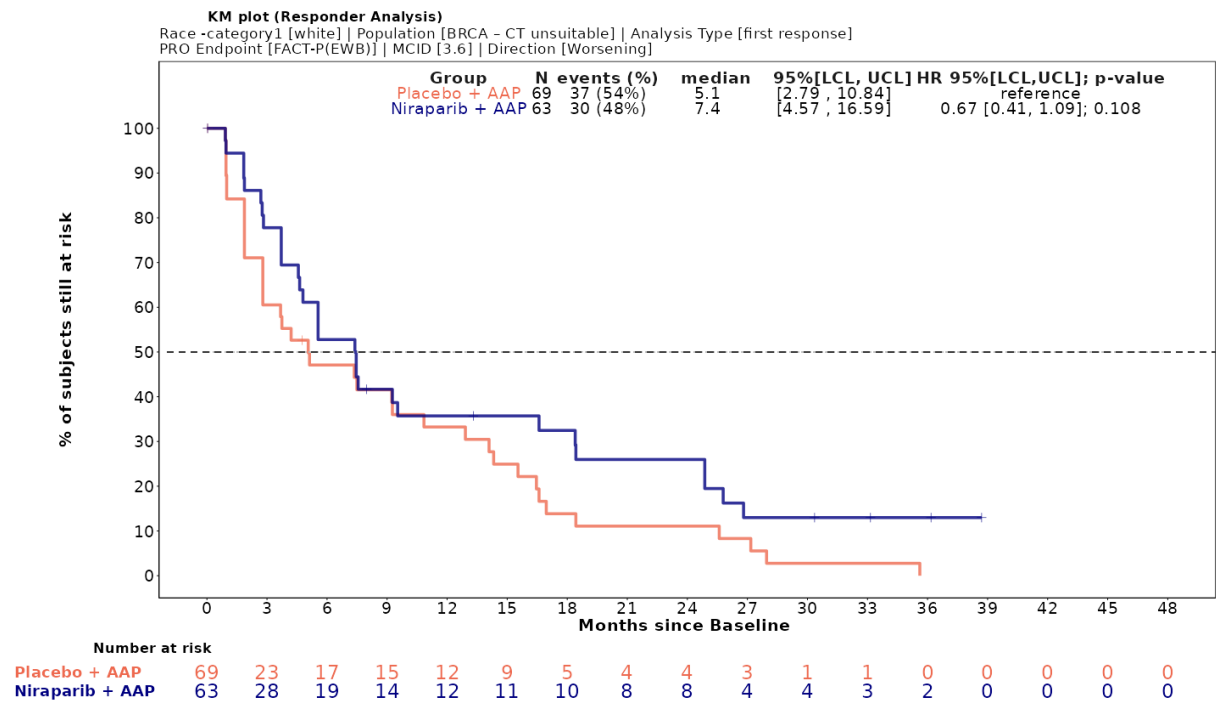


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: Abstammung, Kategorie *Kaukasisch*, für die Studie MAGNITUDE

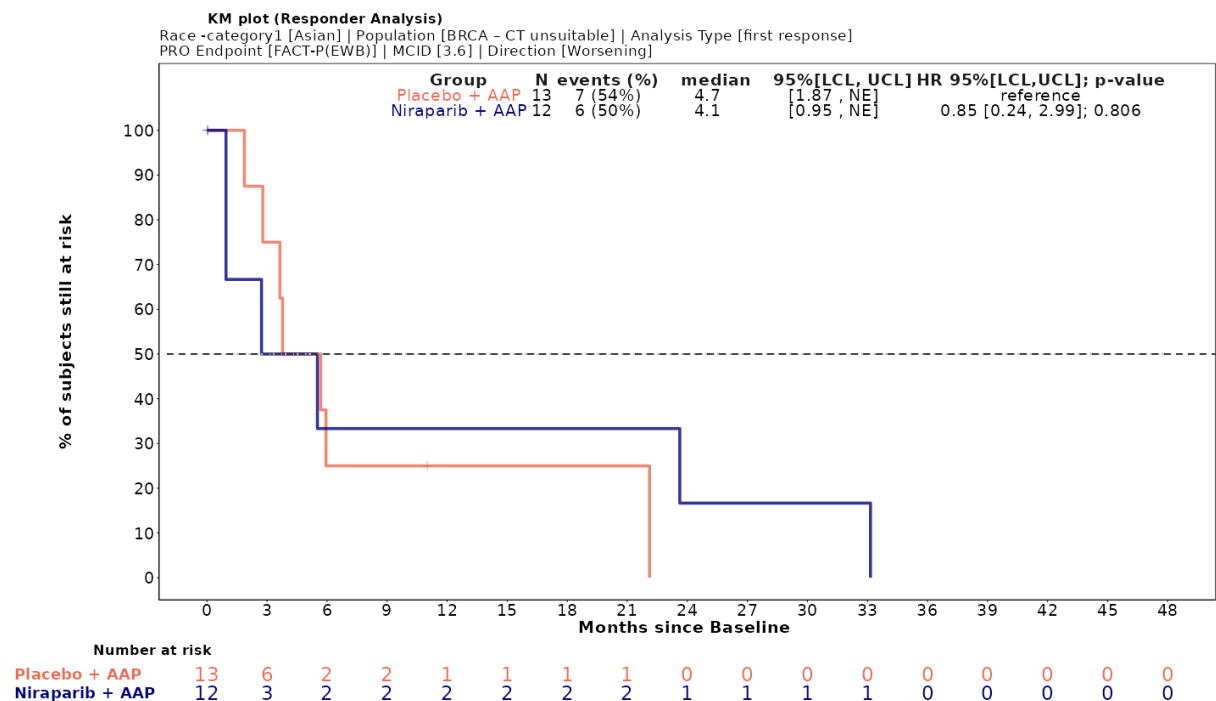


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: Abstammung, Kategorie *Asiatisch*, für die Studie MAGNITUDE

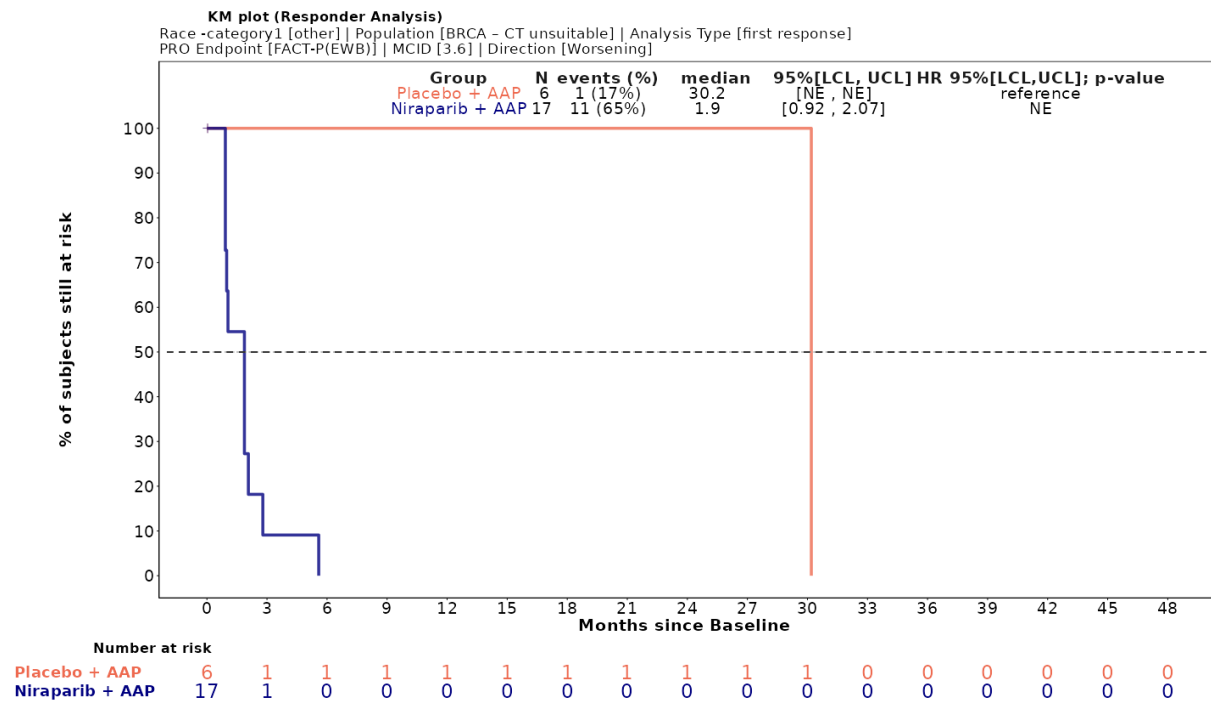


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Andere, für die Studie MAGNITUDE

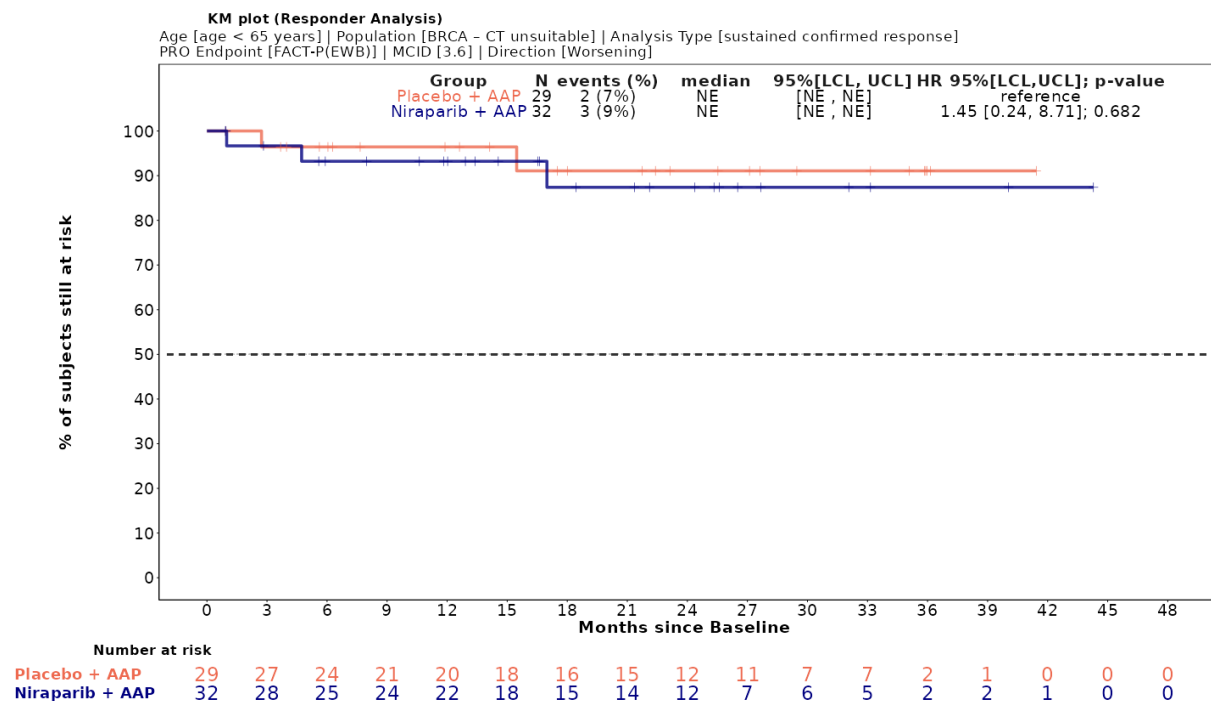


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung* \geq Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie < 65 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

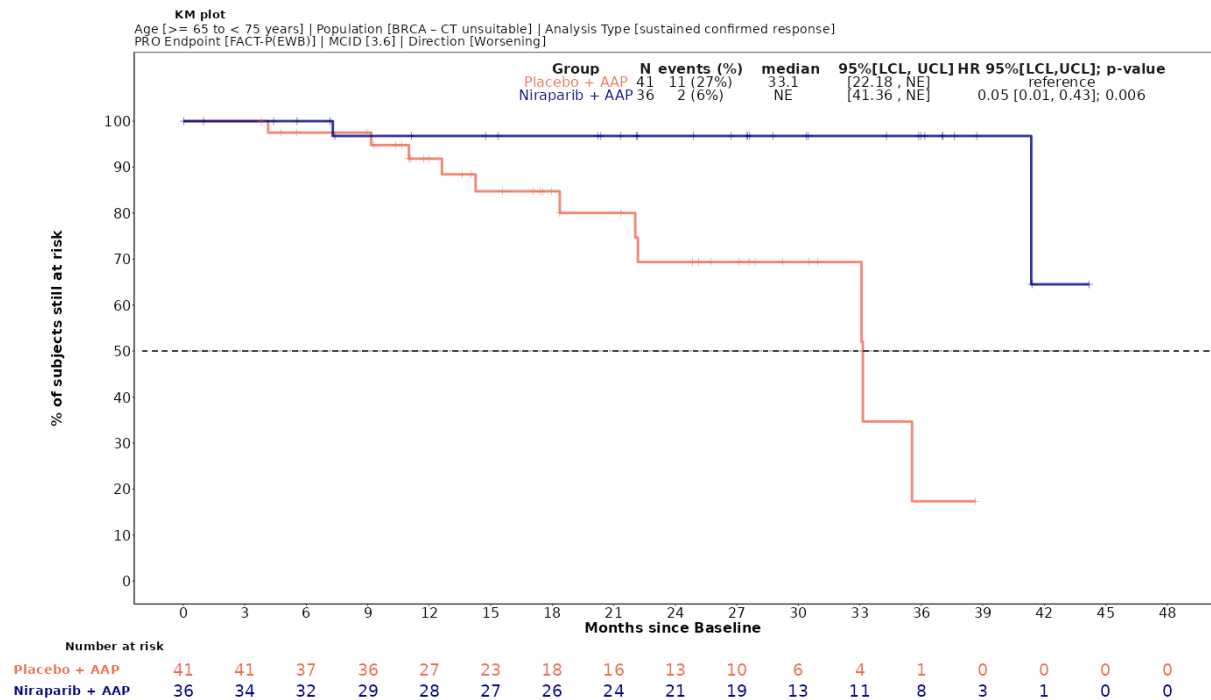


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

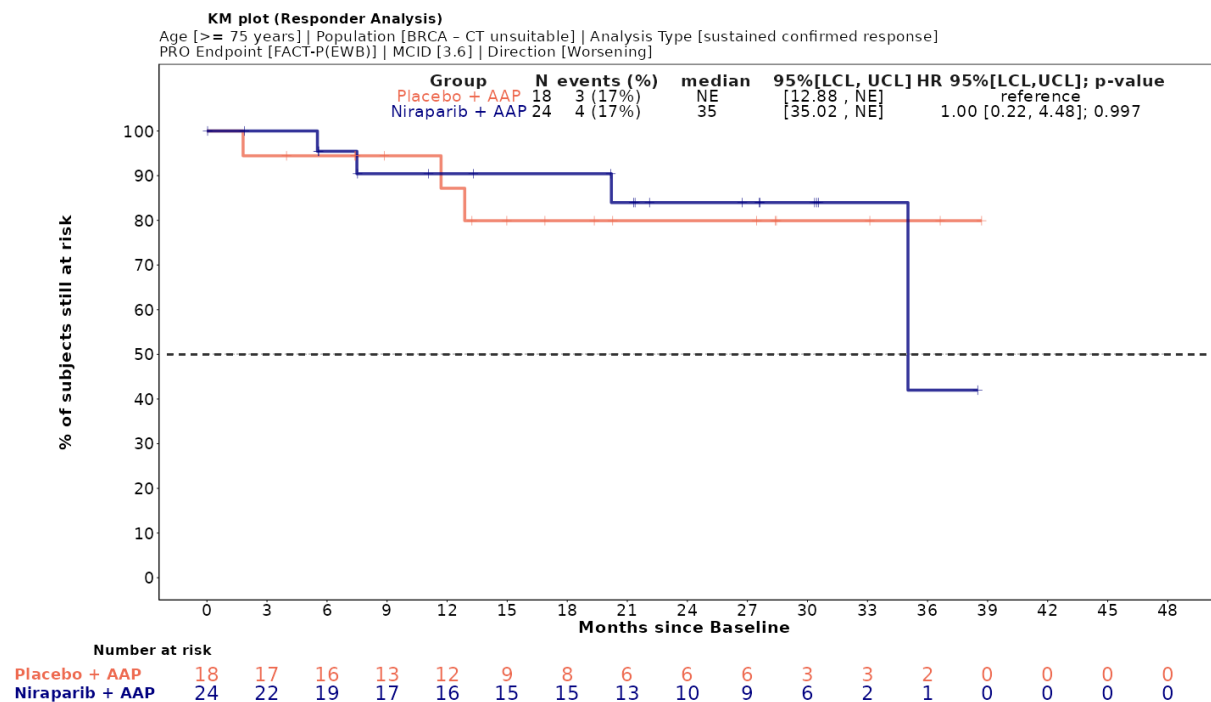


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie > 75 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

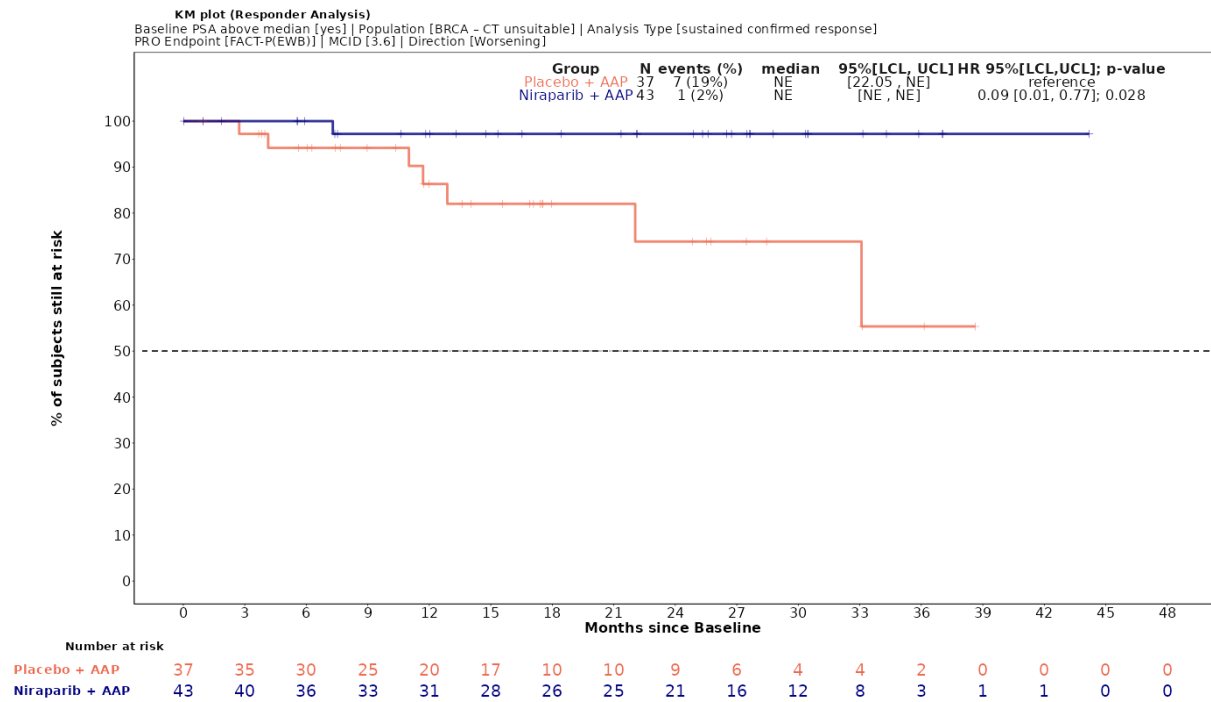


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie *MAGNITUDE*

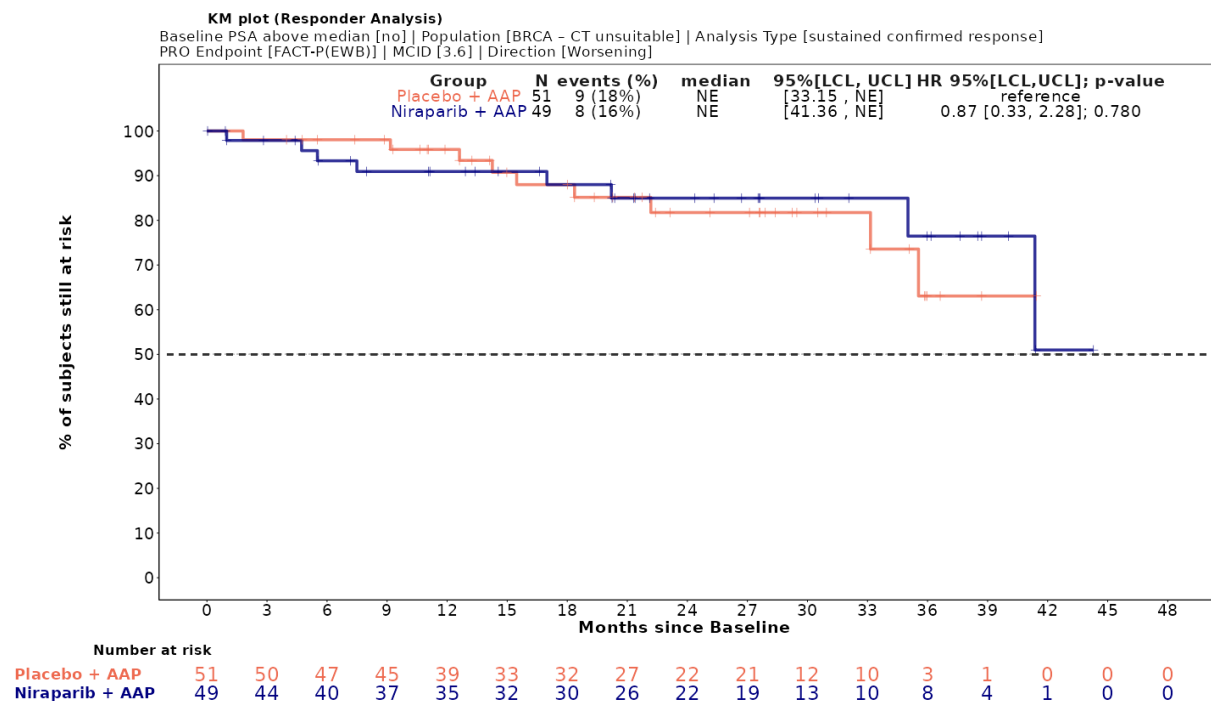


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EWB (FACT-P)* – *dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie *MAGNITUDE*

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

PCS (FACT-P)Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PCS (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2								
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8888	1,06 [0,45; 2,49] p=0,8885	0,60% [-8,30%; 9,60%] p=0,8884	1,09 [0,44; 2,69] p=0,8510
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: $p=0,0322$								
Ja	7/43 (16,3%)	NA [31,54; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,82; 59,83] p=0,0449	6,02 [0,78; 46,73] p=0,0858	13,60% [1,40%; 25,80%] p=0,0293	6,05 [0,74; 49,26] p=0,0926
Nein	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,41] p=0,1284	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1458	-9,60% [-21,60%; 2,50%] p=0,1191	0,41 [0,11; 1,56] p=0,1912
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0322. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,05 [0,74; 49,26]; p=0,0926). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,11; 1,56]; p=0,1912). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

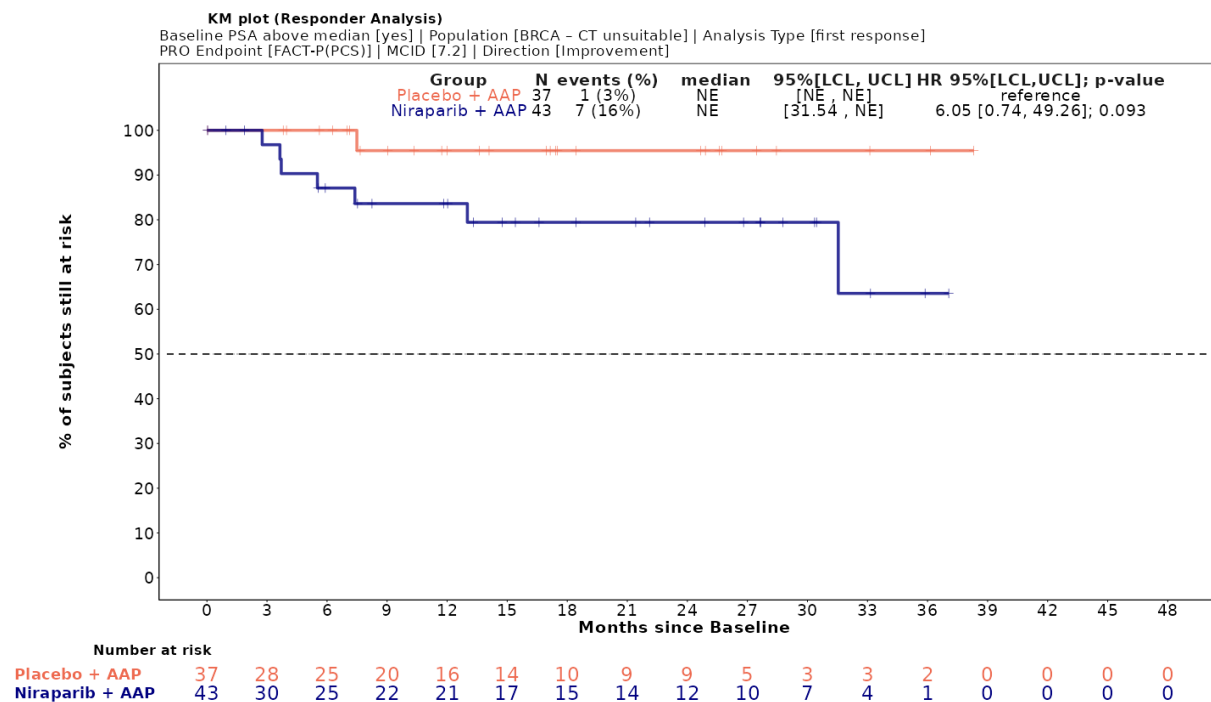


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

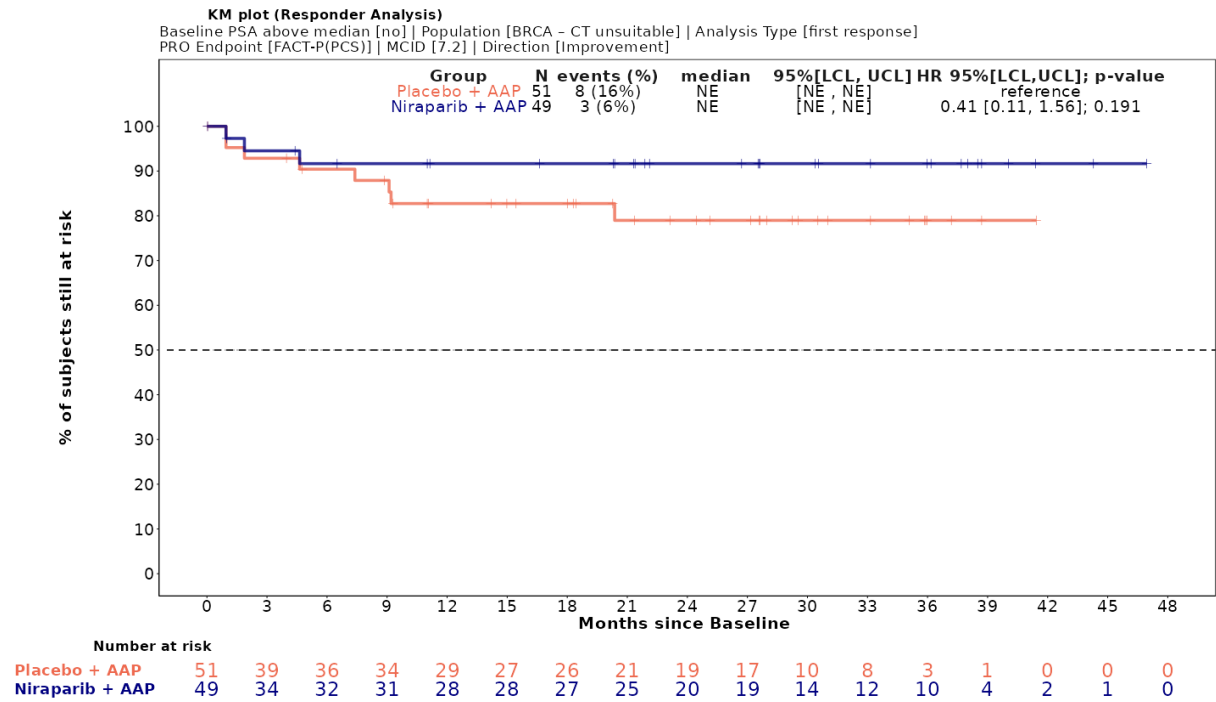


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PCS (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE

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

TOI (FACT-P)Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *TOI (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6								
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/92 (15,2%)	NA [35,02; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,32; 1,51] p=0,3596	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3608	-5,20% [-16,40%; 5,90%] p=0,3584	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2283
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0310								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3%)	33,08 [25,07; NA]	0,32 [0,09; 1,14] p=0,0711	0,38 [0,13; 1,14] p=0,0847	-15,00% [-31,30%; 1,30%] p=0,0713	0,28 [0,08; 0,91] p=0,0344
Nein	10/49 (20,4%)	35,84 [27,66; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,44; 3,25] p=0,7263	1,16 [0,51; 2,60] p=0,7253	2,80% [-12,60%; 18,10%] p=0,7251	1,18 [0,48; 2,92] p=0,7147
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0310. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,08; 0,91]; p=0,0344). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,48; 2,92]; p=0,7147). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

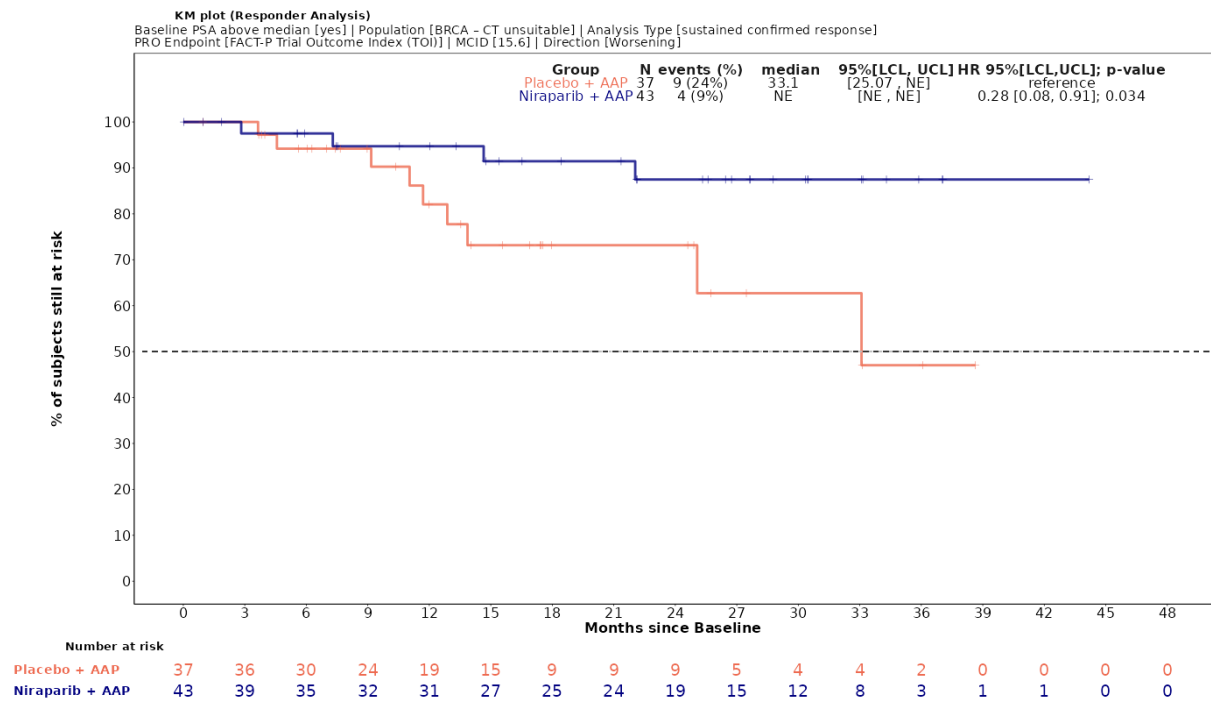


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

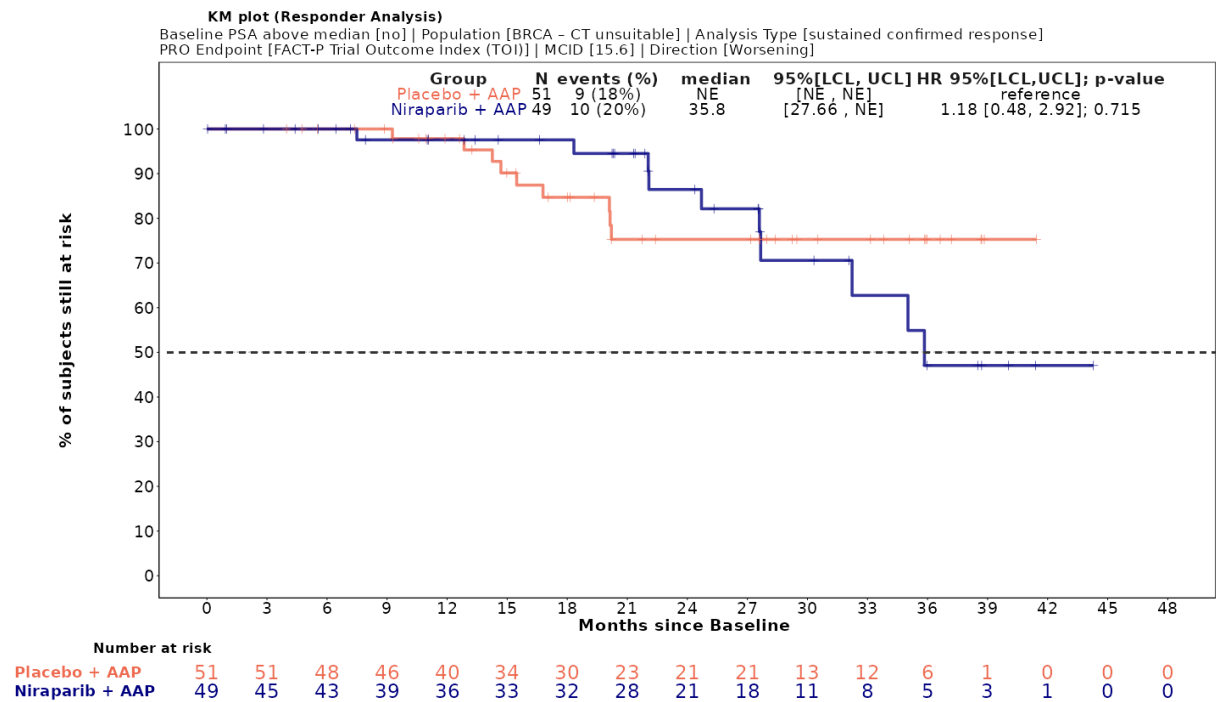


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *TOI (FACT-P)* – *dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie *MAGNITUDE*

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

PRS (FACT-P)Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PRS (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4								
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/92 (58,7%)	9,23 [2,79; 12,91]	59/88 (67,0%)	5,55 [3,71; 9,23]	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2480	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2476	-8,30% [-22,40%; 5,70%] p=0,2444	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1115
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0137								
Ja	4/8 (50,0%)	2,35 [1,81; NA]	2/8 (25,0%)	15,44 [14,29; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	50/84 (59,5%)	9,27 [3,65; 13,01]	57/80 (71,3%)	5,52 [3,71; 7,49]	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1161	0,83 [0,67; 1,05] p=0,1167	-11,70% [-26,20%; 2,70%] p=0,1115	0,66 [0,45; 0,98] p=0,0382
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4								
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0750	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0796	-11,00% [-23,00%; 1,00%] p=0,0728	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0222								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [24,77; NA]	3/27 (11,1%)	32,79 [32,79; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	2,09 [0,49; 8,85] p=0,3188
Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	21/61 (34,4%)	34,37 [22,08; NA]	0,34 [0,14; 0,80] p=0,0119	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0160	-19,30% [-34,00%; -4,50%] p=0,0103	0,33 [0,15; 0,70] p=0,0038
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								

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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: 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, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von viszeralen Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0137. In der Kategorie *Ja* kann das HR nicht berechnet werden. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,45; 0,98]; p=0,0382).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0222. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,09 [0,49; 8,85]; p=0,3188). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,15; 0,70]; p=0,0038). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

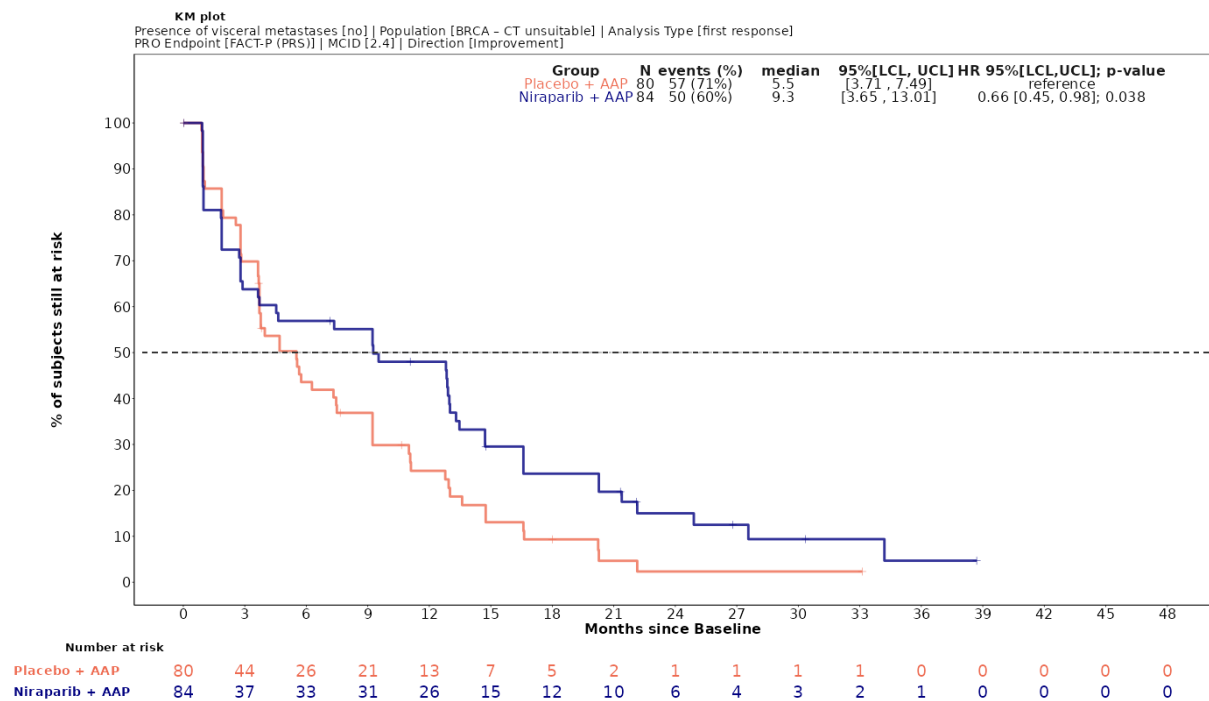


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4*, Subgruppe: *Vorliegen von viszeralen Metastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

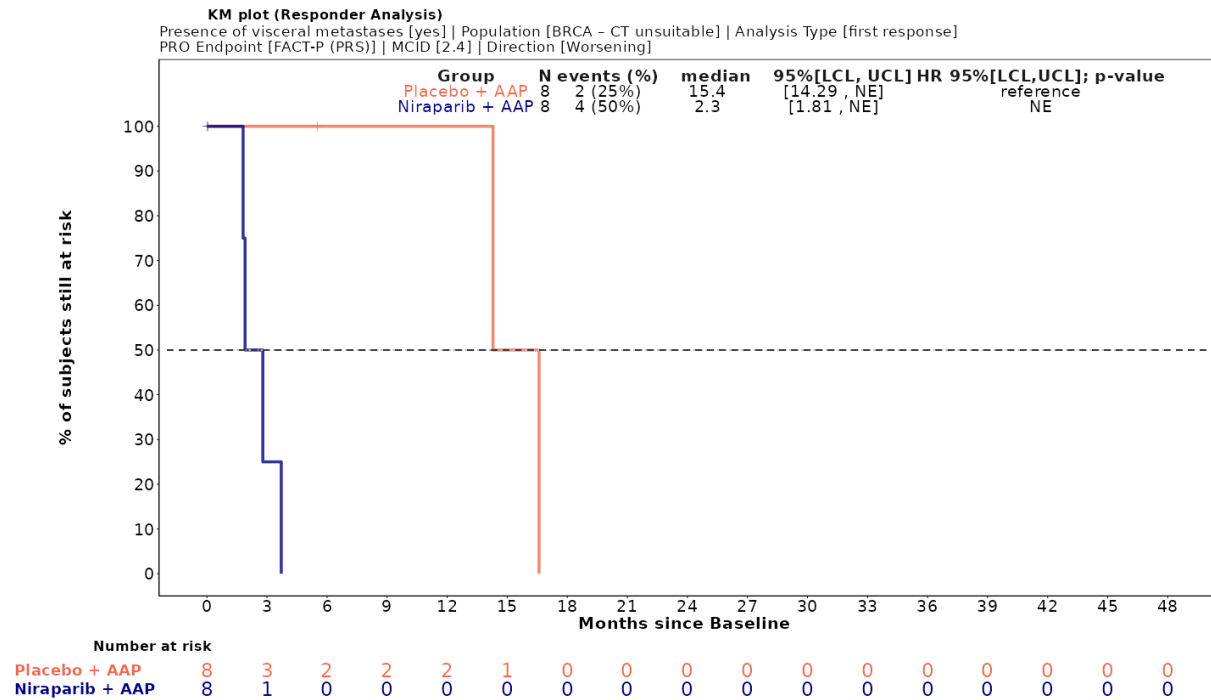


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

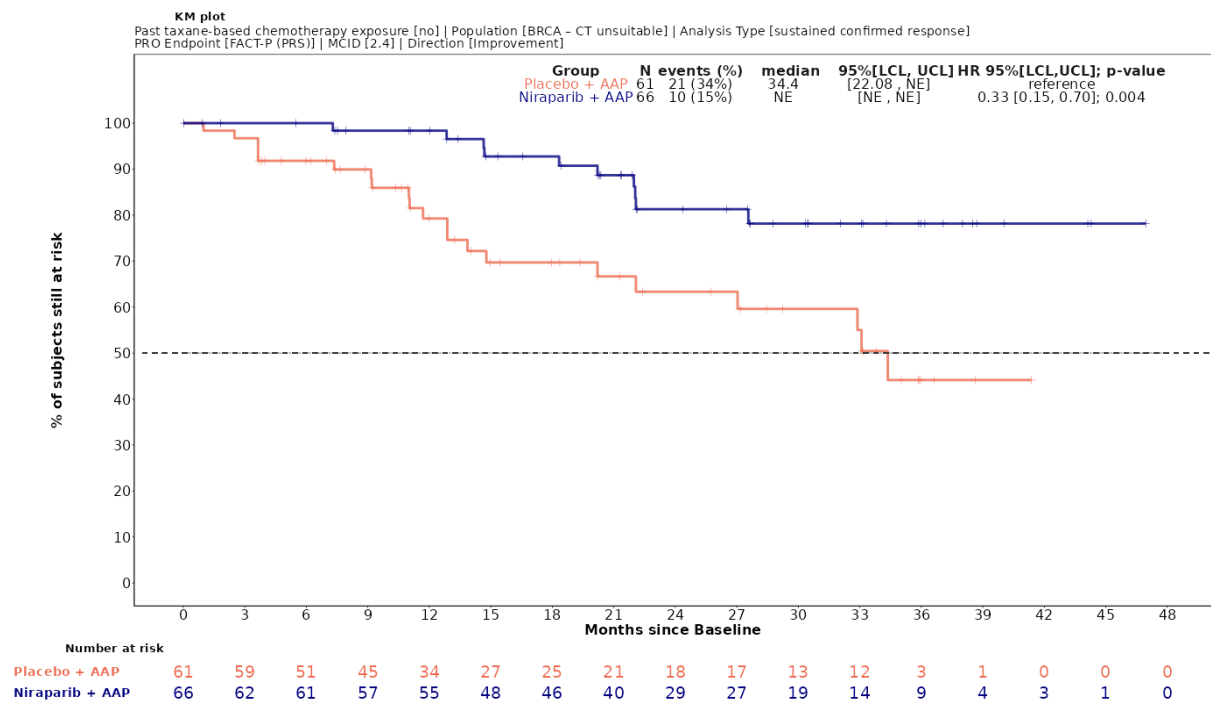


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein, für die Studie MAGNITUDE

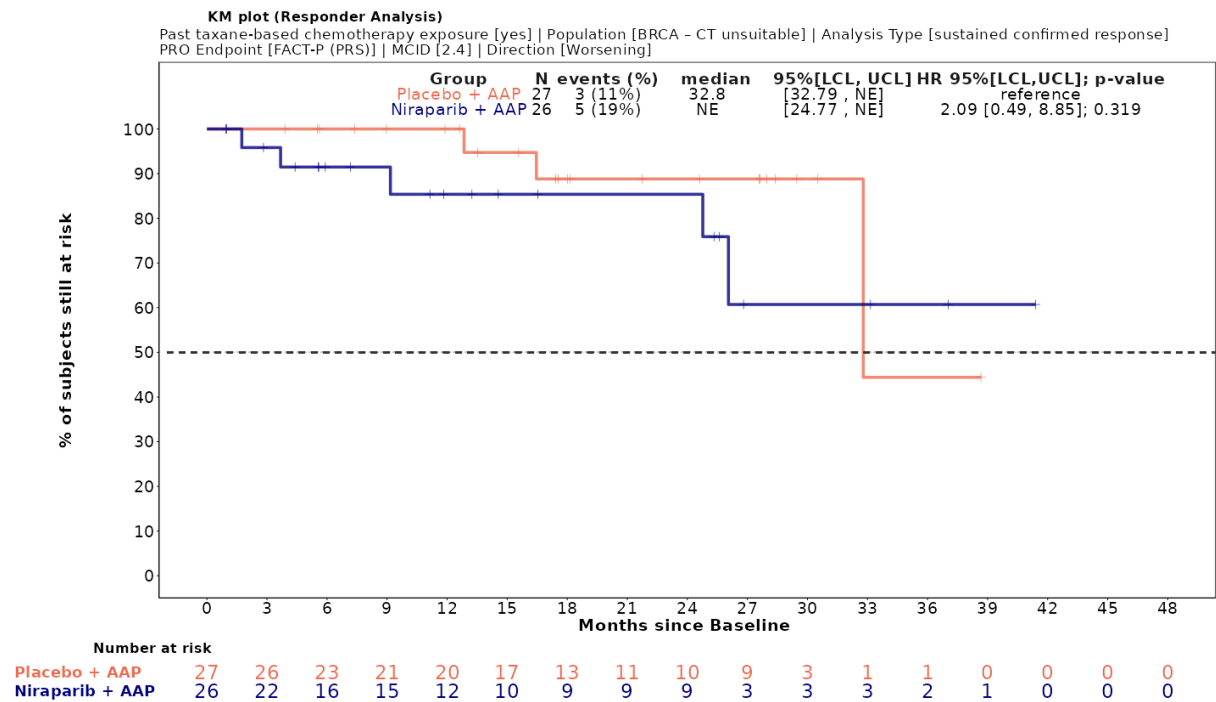


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

FAPSI-8 (FACT-P)

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FAPSI-8 (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8								
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/92 (48,9%)	7,46 [4,17; 16,59]	55/88 (62,5%)	12,95 [5,55; 14,75]	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0674	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0690	-13,60% [-28,00%; 0,80%] p=0,0640	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8801
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: $p=0,0335$								
Ja	14/23 (60,9%)	4,63 [1,87; 10,88]	9/18 (50,0%)	15,54 [2,79; 22,18]	1,56 [0,45; 5,41] p=0,4918	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4960	10,90% [-19,60%; 41,40%] p=0,4851	2,10 [0,87; 5,06] p=0,0989
Nein	31/69 (44,9%)	9,23 [3,71; 21,39]	46/70 (65,7%)	12,88 [5,55; 14,32]	0,43 [0,21; 0,84] p=0,0140	0,68 [0,50; 0,93] p=0,0166	-20,80% [-37,00%; -4,60%] p=0,0117	0,77 [0,49; 1,22] p=0,2658
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,10 [0,87; 5,06]; p=0,0989). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,49; 1,22]; p=0,2658). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

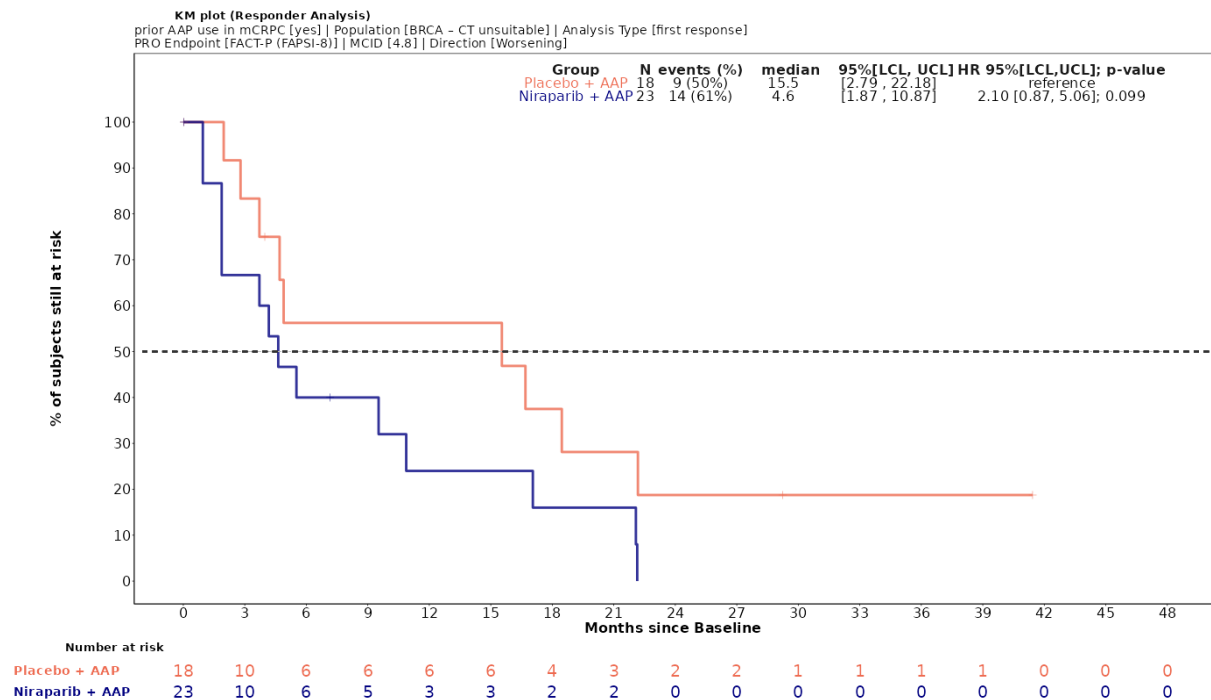


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

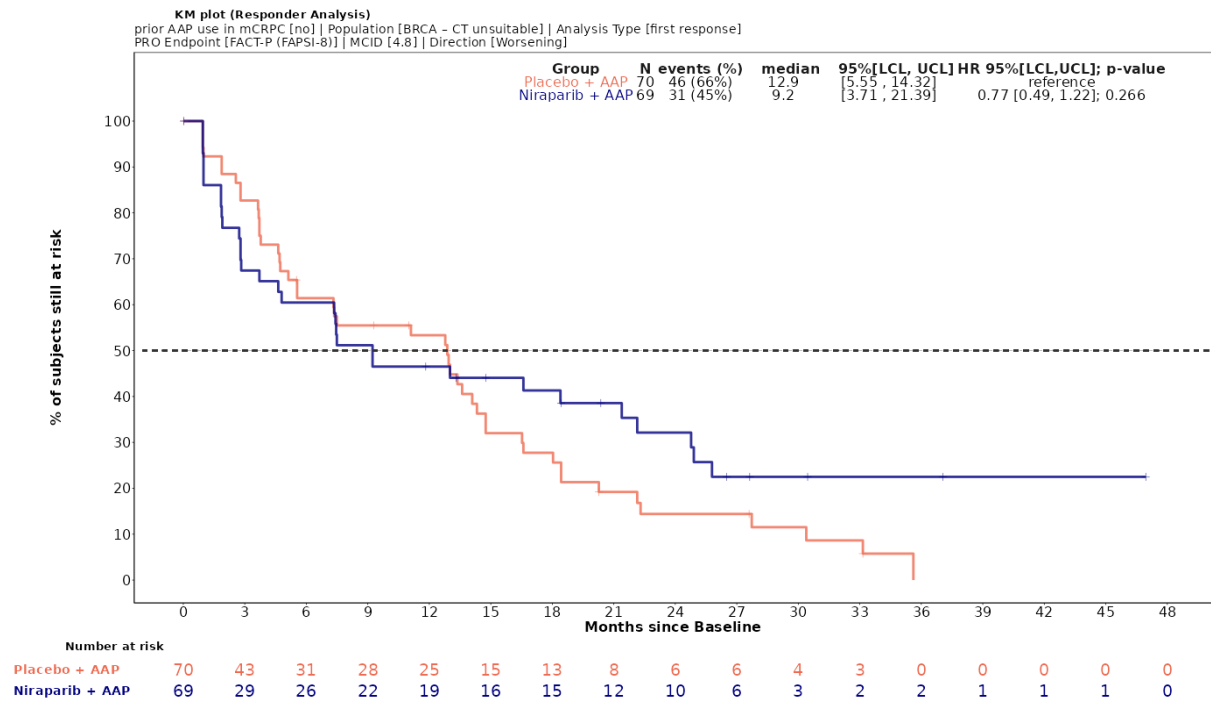


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FAPSI-8 (FACT-P)* – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* (ergänzend dargestellt) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%; 3,40%] p=0,3145	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0488								
Ja	26/26 (100,0%)	0,23 [0,07; 0,43]	27/27 (100,0%)	0,95 [0,36; 2,76]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,51 [1,38; 4,58] p=0,0026
Nein	66/66 (100,0%)	0,49 [0,46; 0,62]	60/61 (98,4%)	0,59 [0,49; 0,99]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3173	1,60% [-1,50%; 4,80%] p=0,3133	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2151
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0488. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,51 [1,38; 4,58]; p=0,0026). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,88; 1,78]; p=0,2151). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

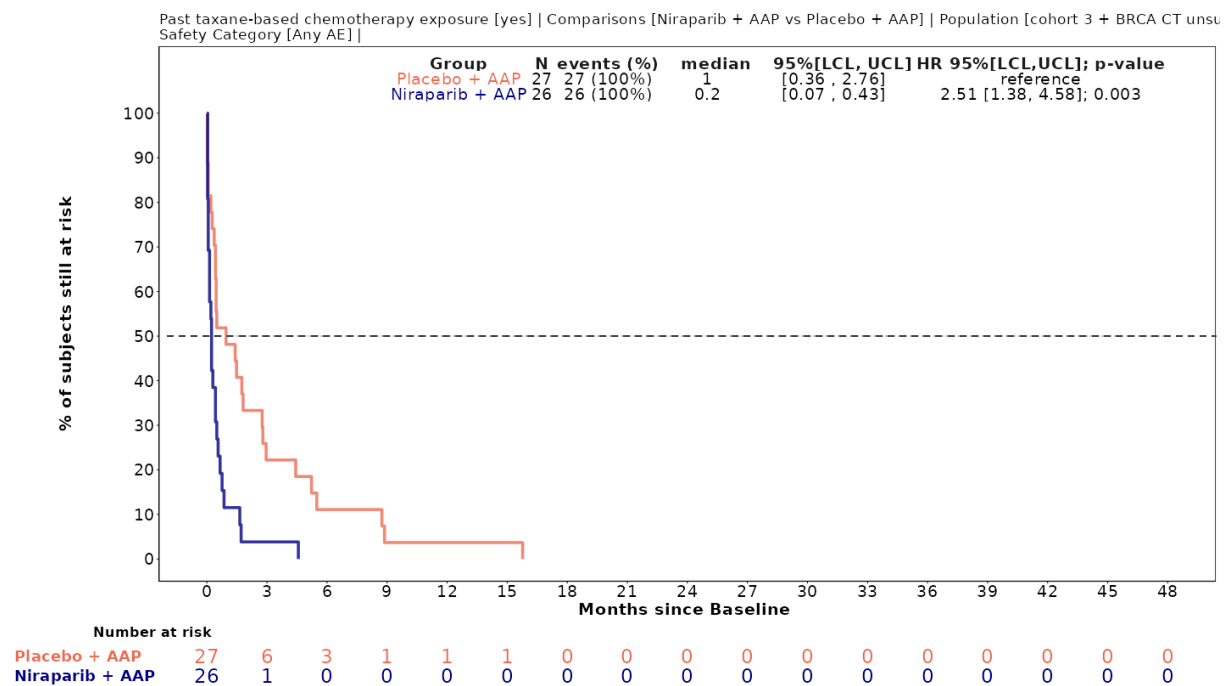


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

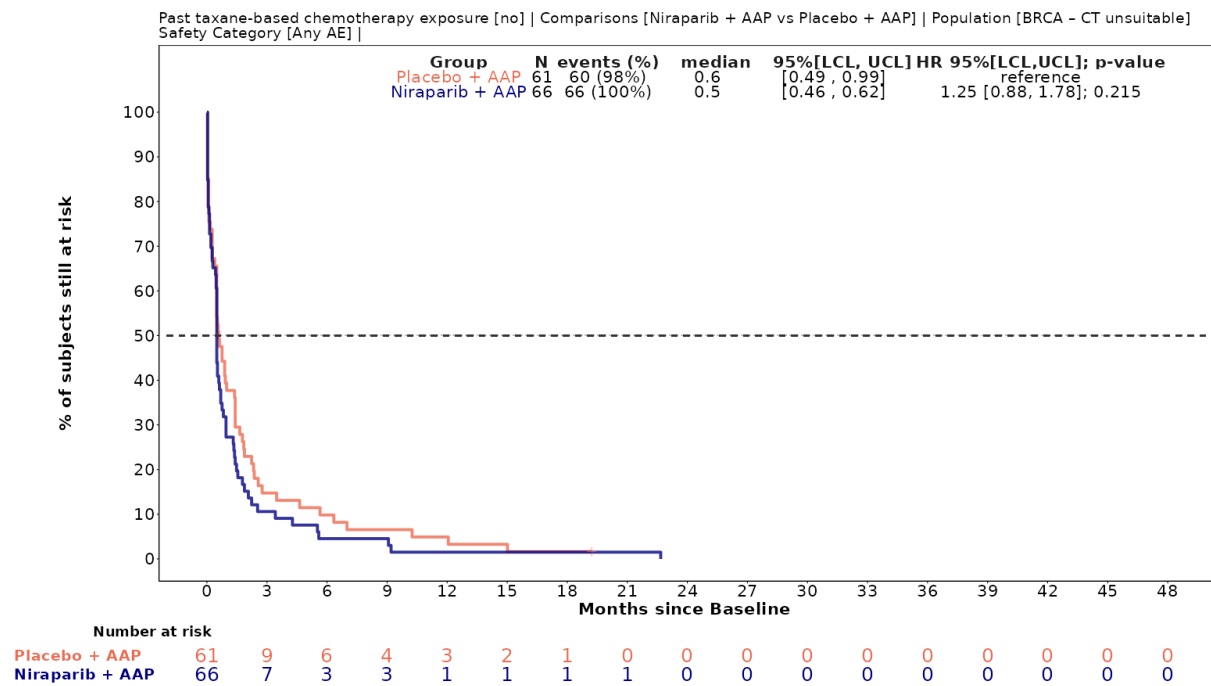


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,75 [0,95; 3,25] p=0,0737	1,44 [0,96; 2,14] p=0,0777	12,80% [-1,00%; 26,70%] p=0,0698	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0139								
Ja	12/43 (27,9%)	32,56 [27,66; NA]	12/37 (32,4%)	18,50 [10,51; NA]	0,81 [0,31; 2,10] p=0,6617	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6596	-4,50% [-24,70%; 15,70%] p=0,6603	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0843
Nein	27/49 (55,1%)	21,72 [14,72; 34,33]	14/51 (27,5%)	40,08 [31,70; NA]	3,24 [1,41; 7,47] p=0,0052	2,01 [1,20; 3,35] p=0,0077	27,70% [9,10%; 46,20%] p=0,0035	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0464
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0139. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,21; 1,10]; p=0,0843). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [1,01; 3,70]; p=0,0464). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

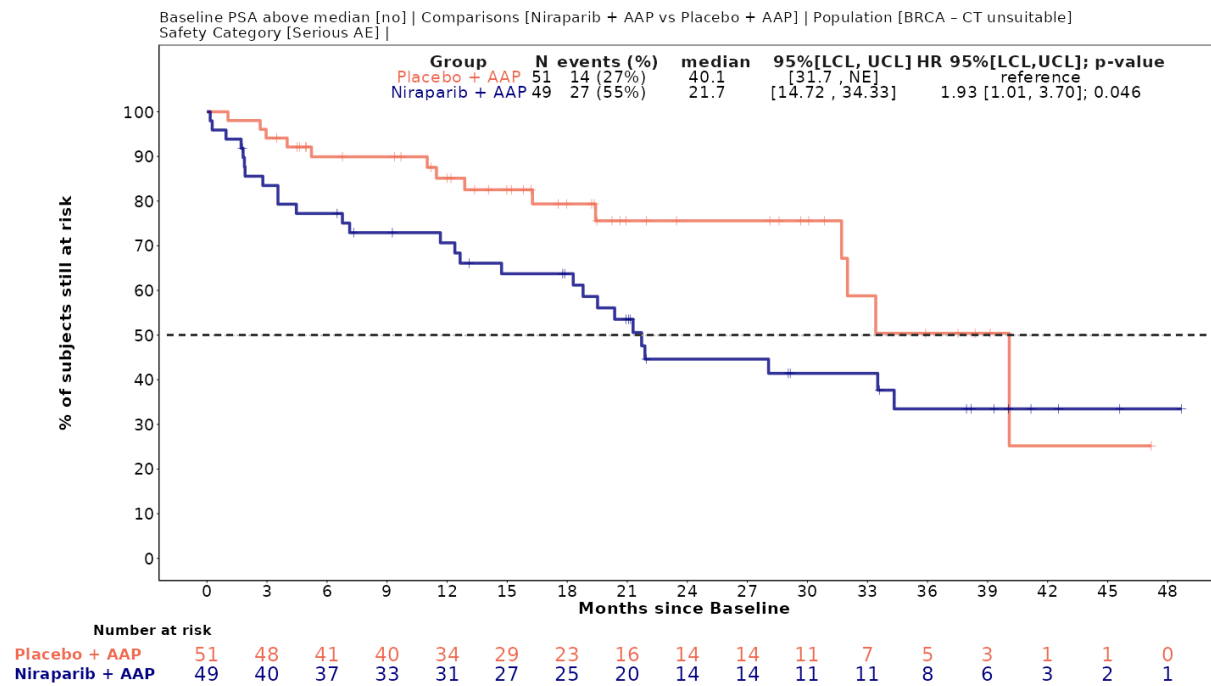


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

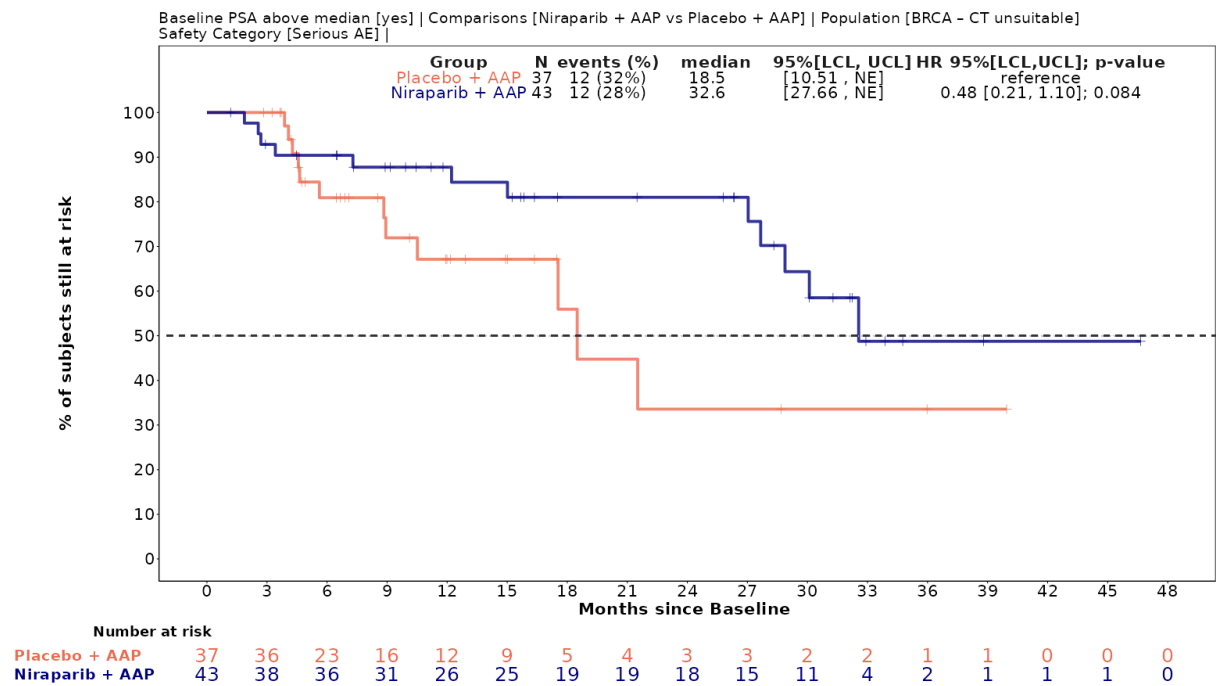


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,87; 5,83] p=0,0882	2,05 [0,88; 4,79] p=0,0972	8,30% [-1,10%; 17,80%] p=0,0827	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: $p=0,0078$								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5%)	NA [33,22; NA]	0,48 [0,11; 2,16] p=0,3342	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3415	-6,50% [-19,90%; 6,90%] p=0,3387	0,29 [0,07; 1,27] p=0,1002
Nein	12/49 (24,5%)	NA [38,21; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	7,95 [1,68; 37,69] p=0,0032	6,25 [1,47; 26,48] p=0,0130	20,60% [7,40%; 33,70%] p=0,0022	5,86 [1,31; 26,25] p=0,0209
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0078. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,07; 1,27]; p=0,1002). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,86 [1,31; 26,25]; p=0,0209). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

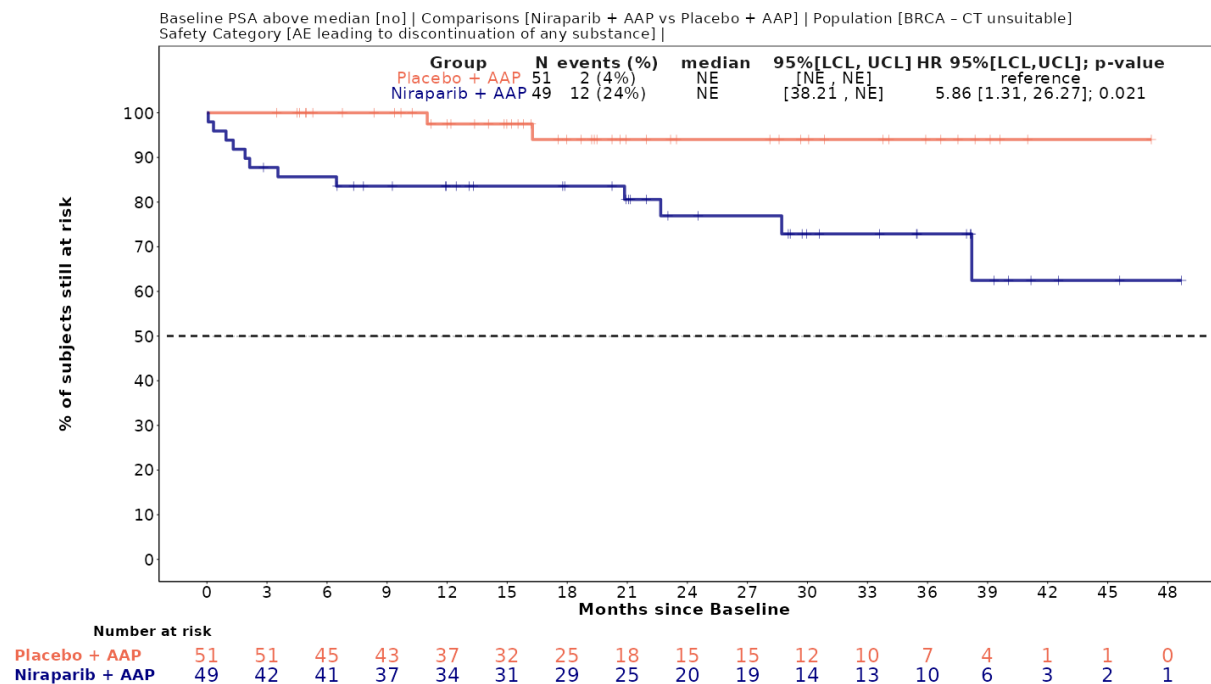


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

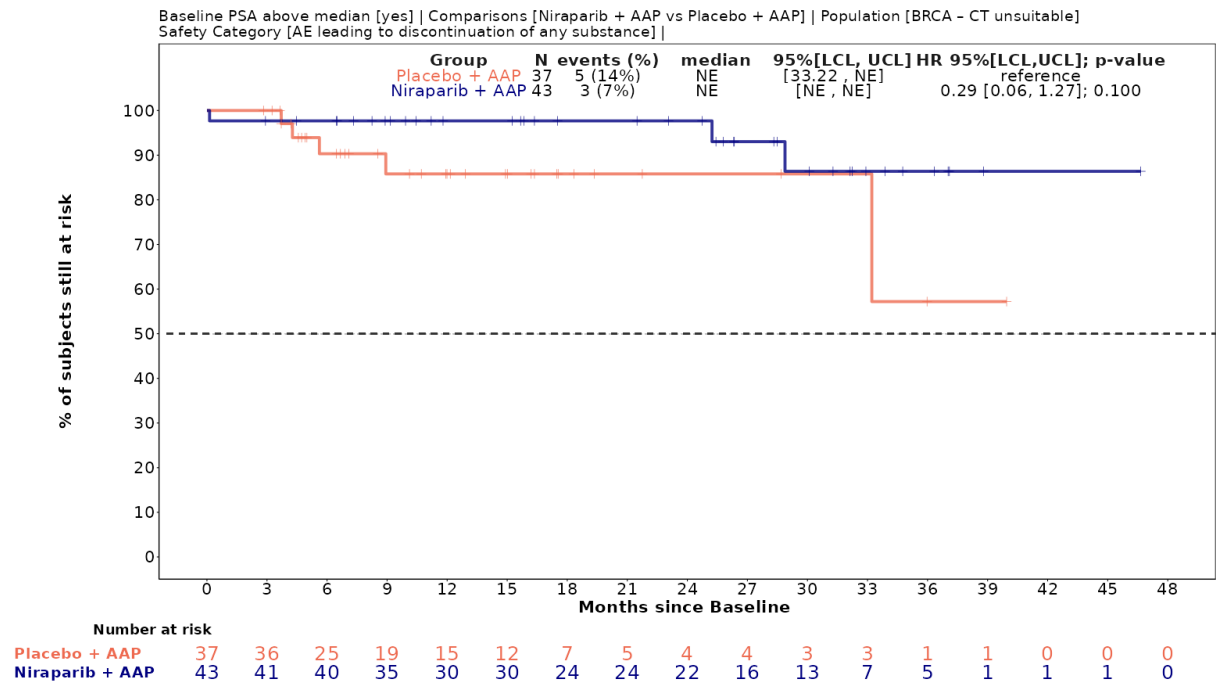


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* (ergänzend dargestellt) – *signifikante SOC* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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 (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,91 [1,58; 5,36] p=0,0005	1,81 [1,27; 2,58] p=0,0010	25,80% [11,80%; 39,80%] p=0,0003	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0133								
Nein	27/49 (55,1%)	8,25 [2,37; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,86; 10,68] p=0,0006	2,56 [1,43; 4,57] p=0,0016	33,50% [15,60%; 51,50%] p=0,0002	3,47 [1,72; 7,02] p=0,0005
Ja	26/43 (60,5%)	13,31 [5,58; 30,23]	17/37 (45,9%)	17,51 [5,62; NA]	1,80 [0,74; 4,38] p=0,1969	1,32 [0,86; 2,01] p=0,2053	14,50% [-7,20%; 36,20%] p=0,1900	1,04 [0,56; 1,93] p=0,8950
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0331								
Nein	35/66 (53,0%)	14,82 [2,83; NA]	24/61 (39,3%)	NA [10,58; NA]	1,74 [0,86; 3,52] p=0,1238	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1291	13,70% [-3,50%; 30,90%] p=0,1185	1,46 [0,86; 2,45] p=0,1573
Ja	18/26 (69,2%)	8,25 [2,92; 30,23]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	12,94 [3,36; 49,88] p<0,0001	4,67 [1,82; 11,96] p=0,0013	54,40% [32,20%; 76,60%] p<0,0001	5,46 [1,84; 16,23] p=0,0022
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0300								
Nein	29/55 (52,7%)	14,82 [6,50; NA]	19/49 (38,8%)	NA [7,62; NA]	1,76 [0,81; 3,85] p=0,1563	1,36 [0,88; 2,09] p=0,1629	14,00% [-5,00%; 32,90%] p=0,1496	1,32 [0,74; 2,36] p=0,3426

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

Studie – MAGNITUDE	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
Ja	24/37 (64,9%)	4,60 [2,00; 30,23]	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	6,15 [2,25; 16,82] p=0,0003	2,81 [1,51; 5,23] p=0,0011	41,80% [21,50%; 62,10%] p<0,0001	3,84 [1,78; 8,28] p=0,0006

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0331. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,86; 2,45]; p=0,1573). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,46 [1,84; 16,23]; p=0,0022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,74; 2,36]; p=0,3426). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,84 [1,78; 8,28]; p=0,0006). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0133. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,47 [1,72; 7,02]; p=0,0005). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,56; 1,93]; p=0,8950). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

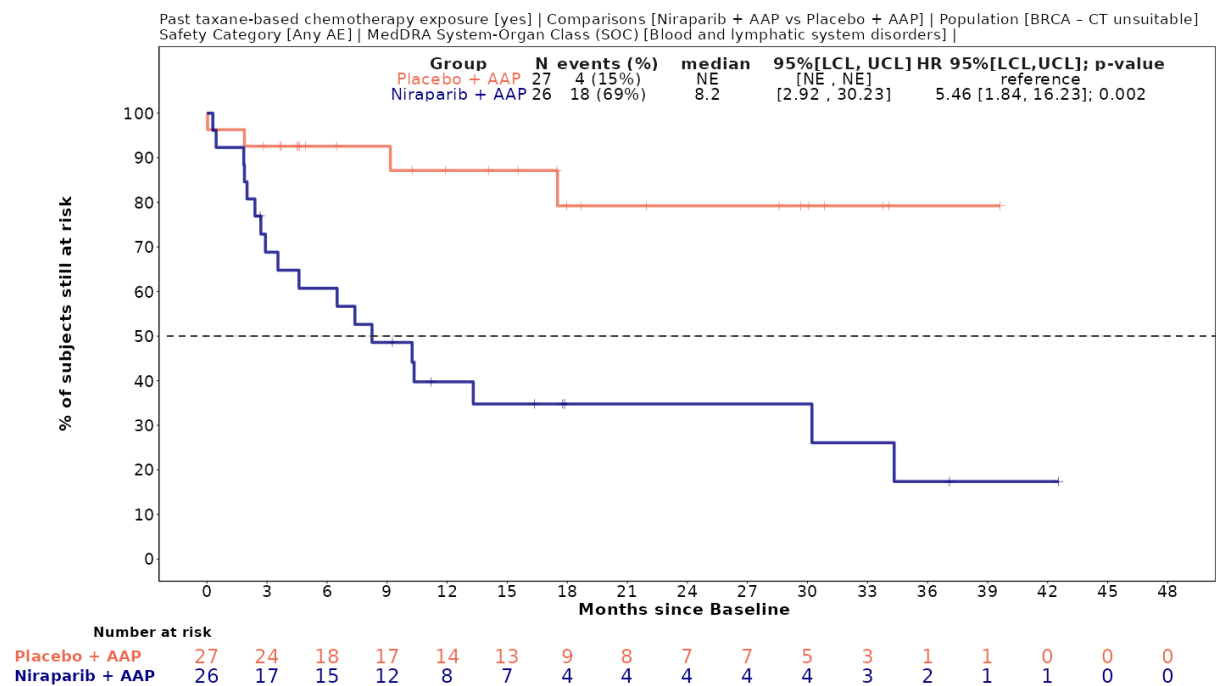


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

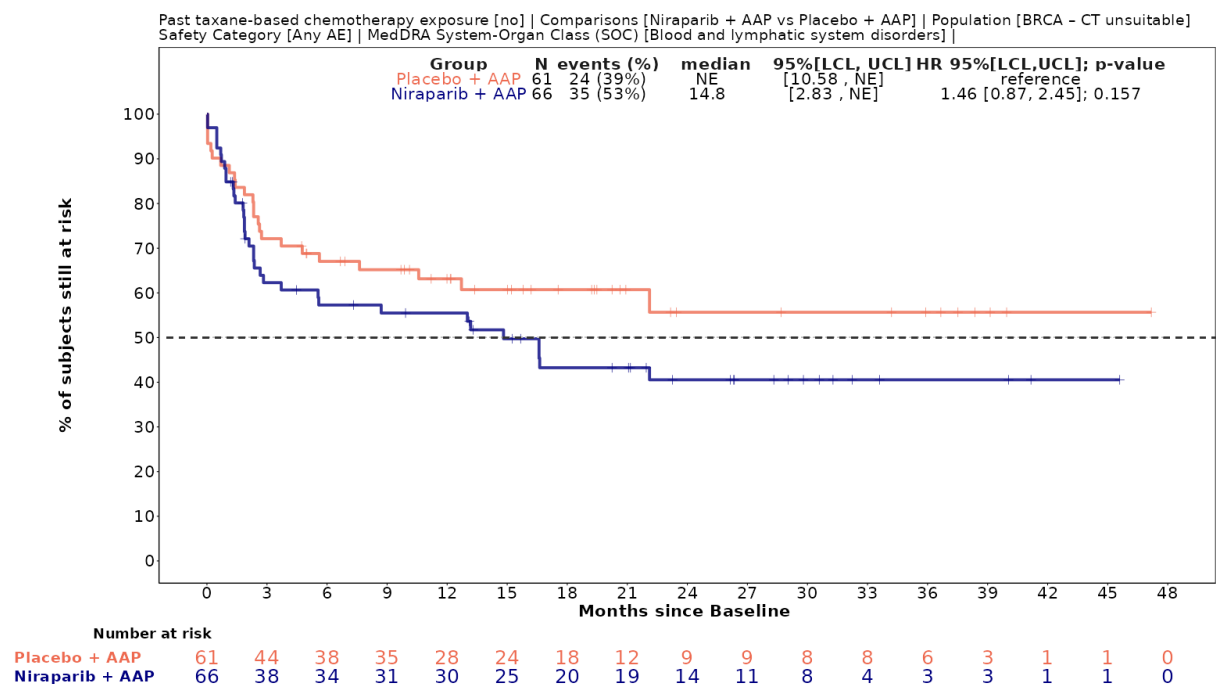


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

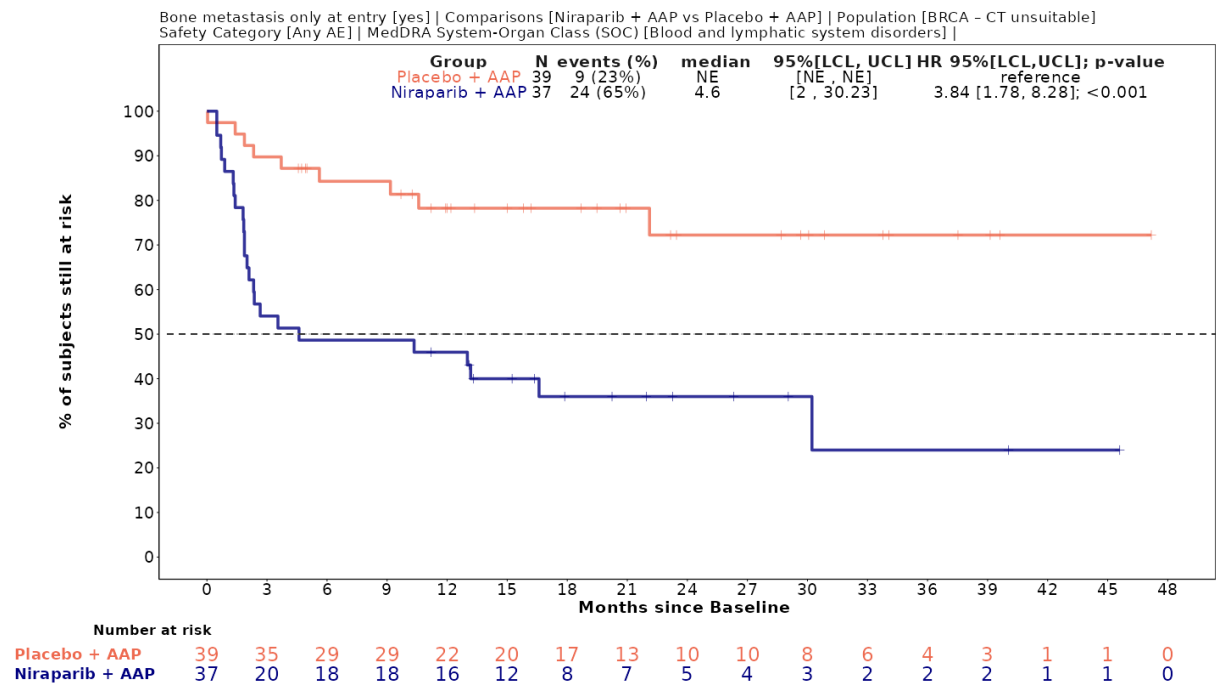


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

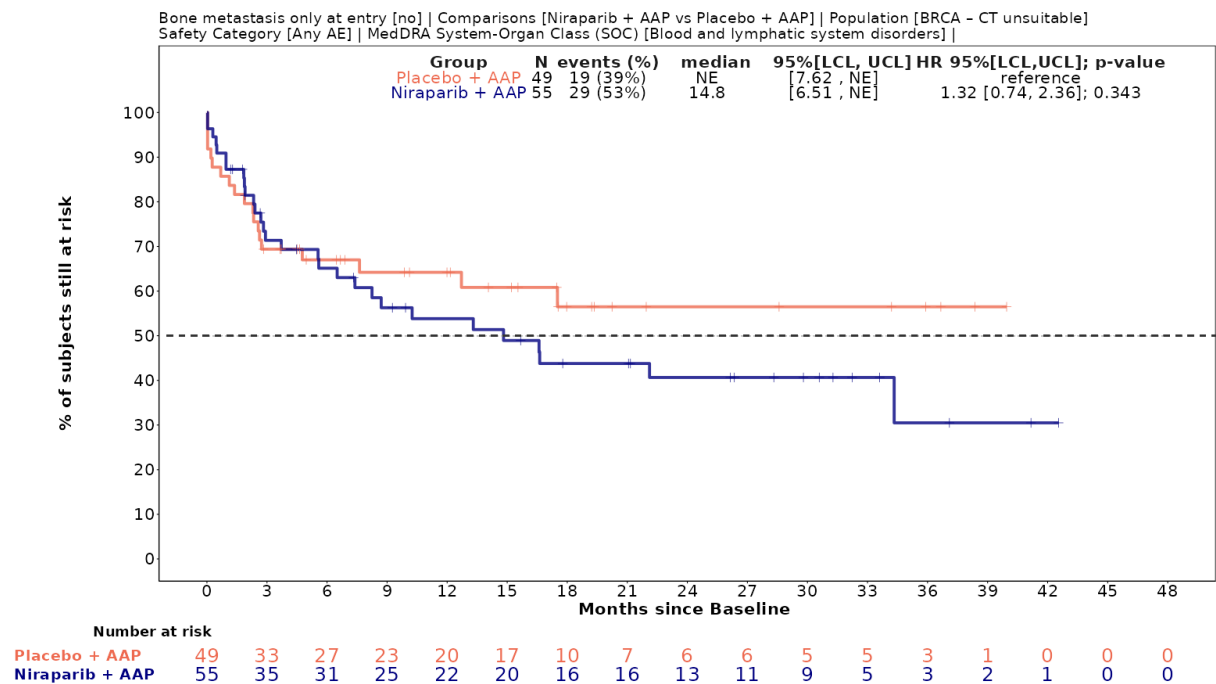


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: *Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

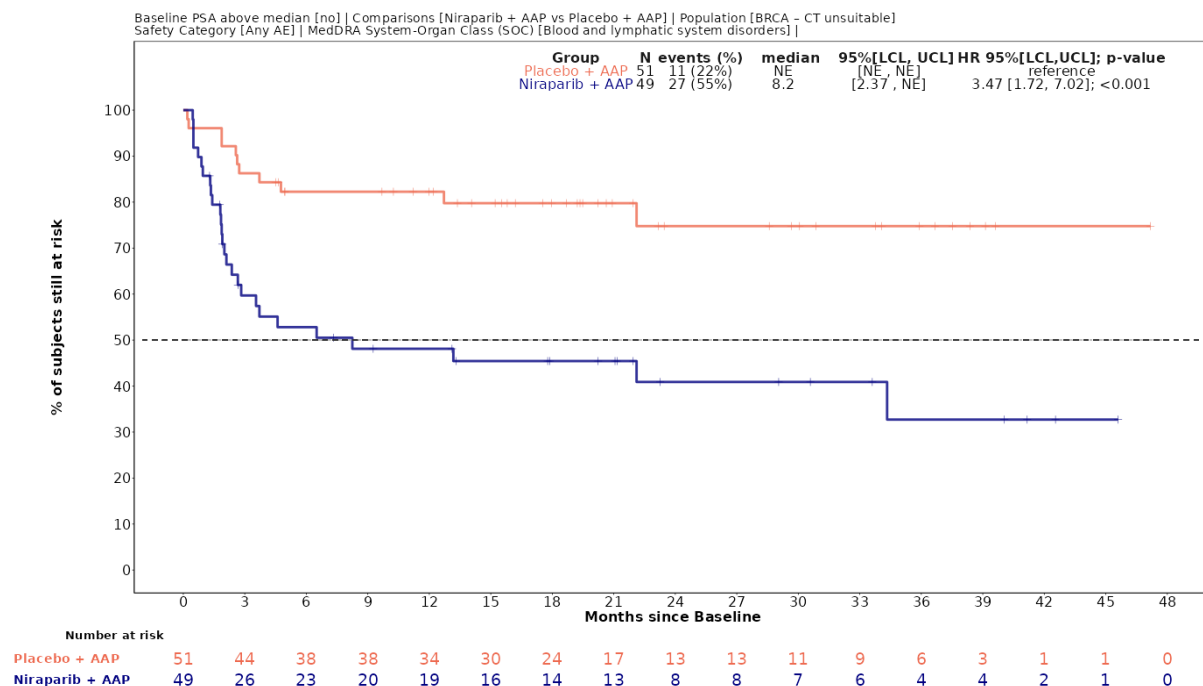


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

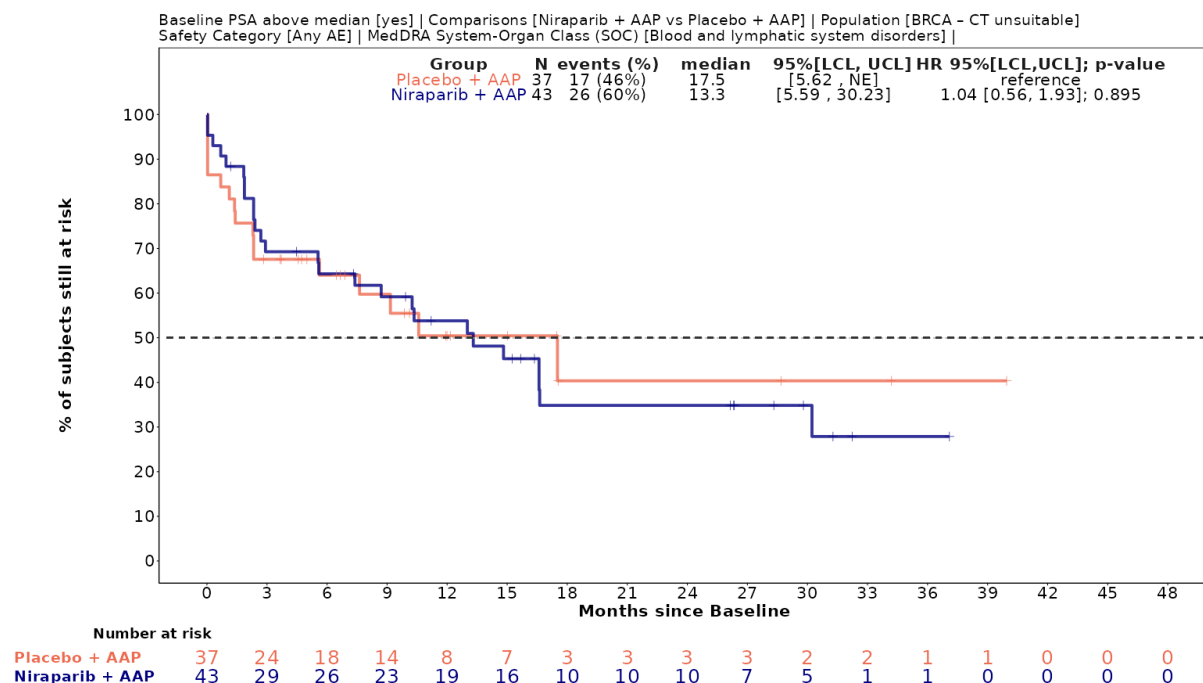


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.6.3 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* (ergänzend dargestellt) – signifikante PT aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,15; 4,31] p=0,0163	1,76 [1,09; 2,84] p=0,0197	16,50% [3,30%; 29,60%] p=0,0140	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0104								
Nein	22/49 (44,9%)	NA [8,44; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	5,12 [1,93; 13,60] p=0,0006	3,27 [1,54; 6,96] p=0,0021	31,20% [14,30%; 48,00%] p=0,0003	4,12 [1,76; 9,67] p=0,0011
Ja	13/43 (30,2%)	NA [24,64; NA]	12/37 (32,4%)	25,86 [12,45; NA]	0,90 [0,35; 2,33] p=0,8334	0,93 [0,49; 1,79] p=0,8323	-2,20% [-22,60%; 18,20%] p=0,8326	0,85 [0,38; 1,89] p=0,6906
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0135								
< 65 Jahre	13/32 (40,6%)	NA [2,66; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	19,16 [2,31; 158,93] p=0,0006	11,78 [1,64; 84,56] p=0,0142	37,20% [18,90%; 55,40%] p<0,0001	13,63 [1,78; 104,26] p=0,0119
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	17,97 [0,95; NA]	5/18 (27,8%)	NA [10,64; NA]	3,07 [0,83; 11,36] p=0,0911	1,95 [0,85; 4,48] p=0,1152	26,40% [-2,30%; 55,10%] p=0,0718	2,52 [0,90; 7,09] p=0,0798
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	NA [15,97; NA]	0,72 [0,26; 1,95] p=0,5184	0,79 [0,38; 1,62] p=0,5191	-6,70% [-26,80%; 13,40%] p=0,5125	0,73 [0,31; 1,72] p=0,4724
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082

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

Studie – MAGNITUDE	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
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0011								
Nein	25/49 (51,0%)	13,18 [3,55; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	6,55 [2,47; 17,35] p<0,0001	3,72 [1,77; 7,80] p=0,0005	37,30% [20,40%; 54,20%] p<0,0001	5,03 [2,17; 11,66] p=0,0002
Ja	17/43 (39,5%)	NA [10,35; NA]	15/37 (40,5%)	17,51 [9,40; NA]	0,96 [0,39; 2,35] p=0,9275	0,97 [0,57; 1,67] p=0,9270	-1,00% [-22,50%; 20,50%] p=0,9271	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4733
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,12 [1,76; 9,67]; p=0,0011). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,38; 1,89]; p=0,6906). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *Altersgruppe* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0135. In der Kategorie *< 65 Jahre* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=13,63 [1,78; 104,26]; p=0,0119). In der Kategorie *≥ 75 Jahre* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,52 [0,90; 7,09]; p=0,0798). In der Kategorie *≥ 65 bis < 75 Jahre* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,31; 1,72]; p=0,4724). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,03 [2,17; 11,66]; p=0,0002). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,38; 1,56]; p=0,4733). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

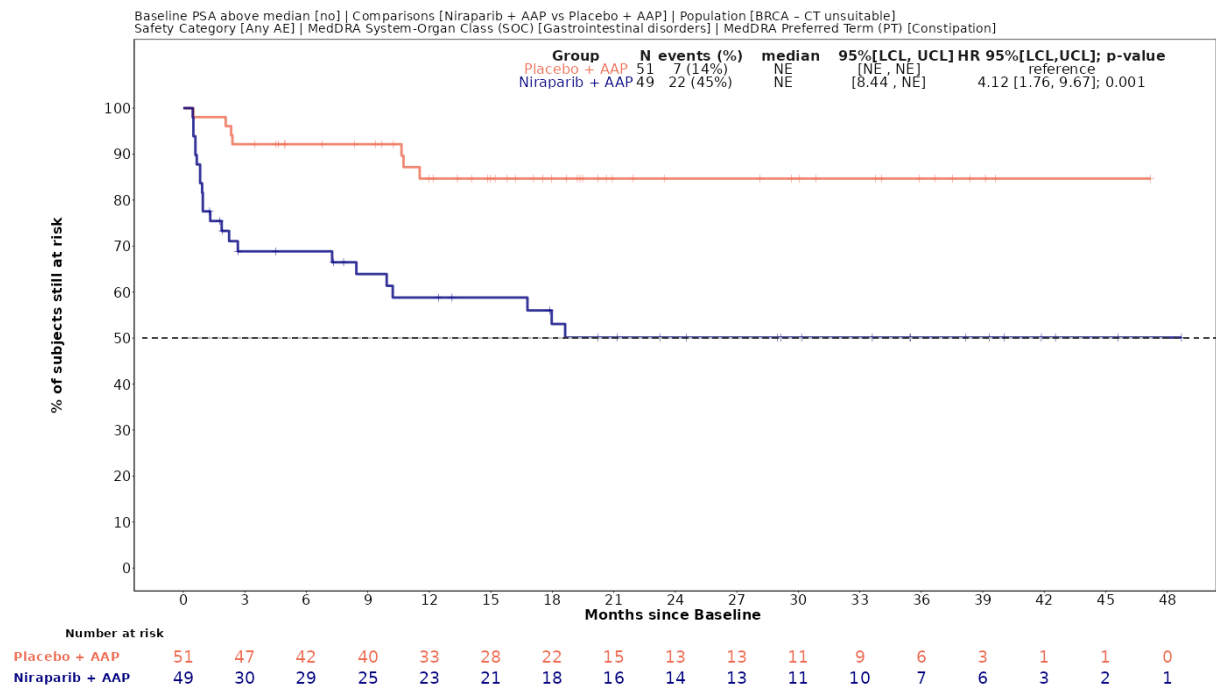


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

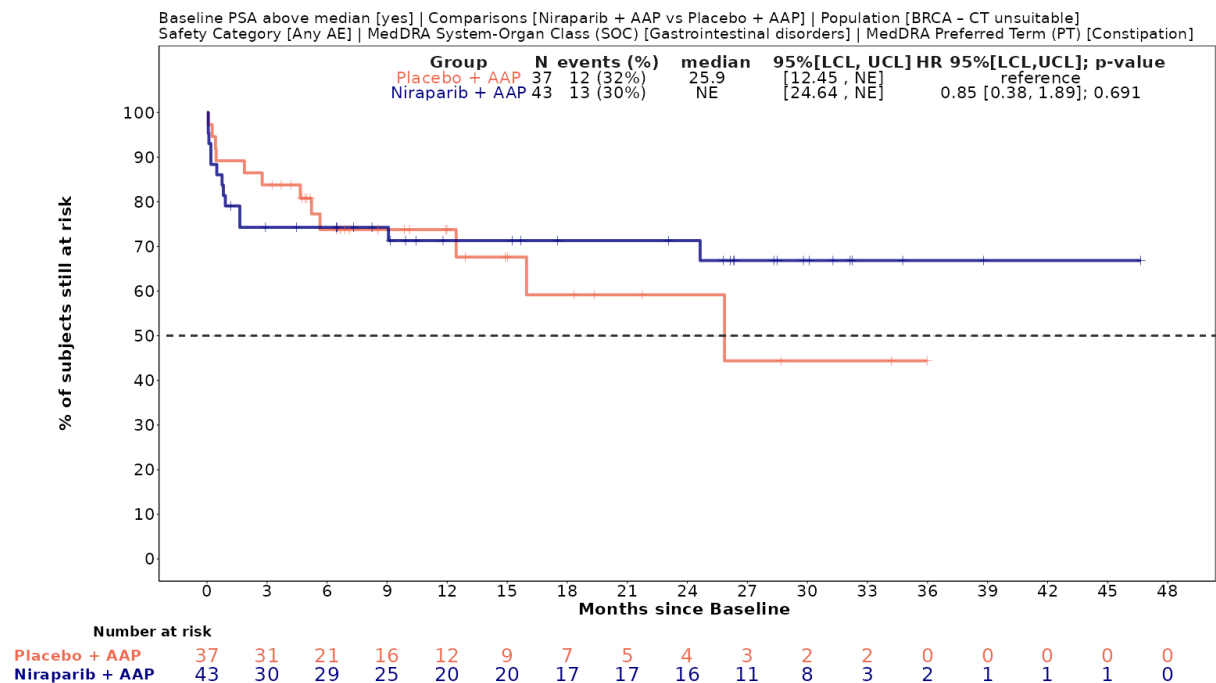


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

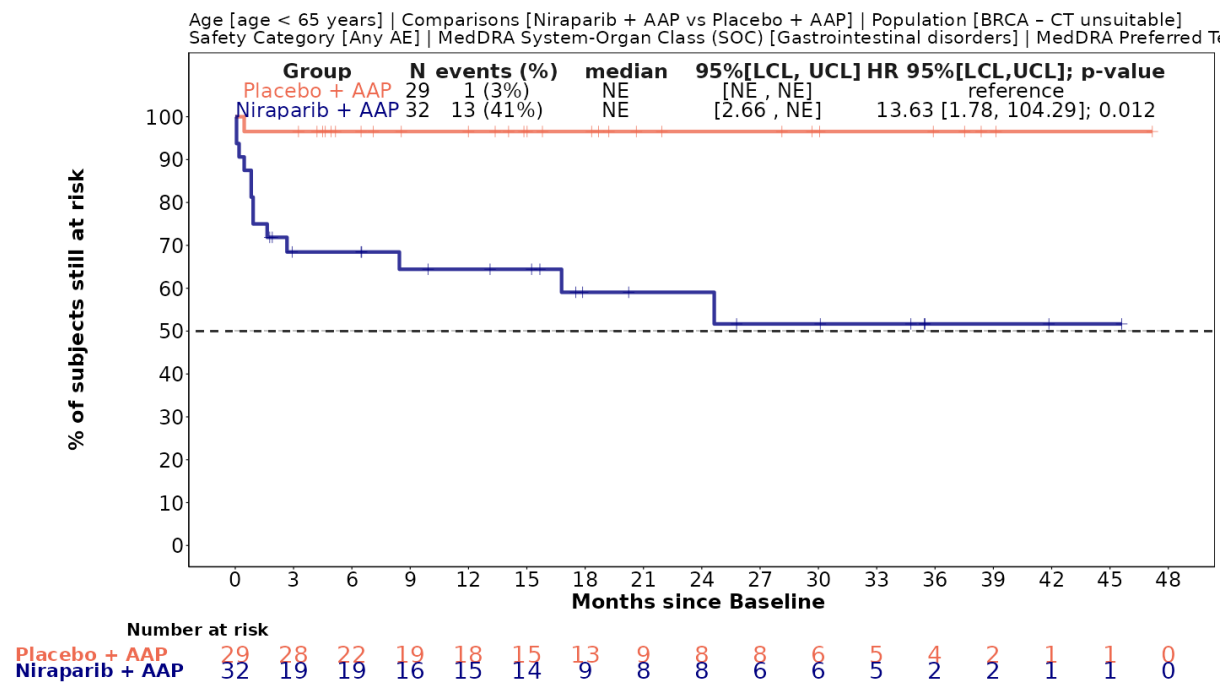


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie < 65 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

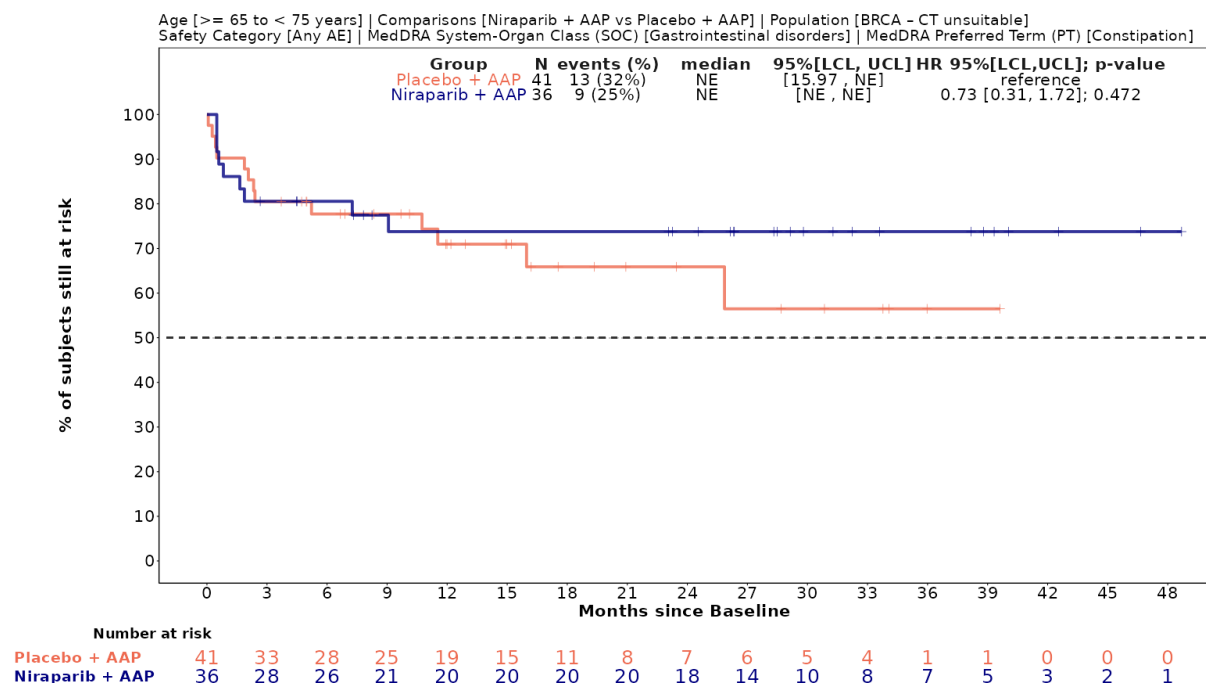


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre, für die Studie MAGNITUDE

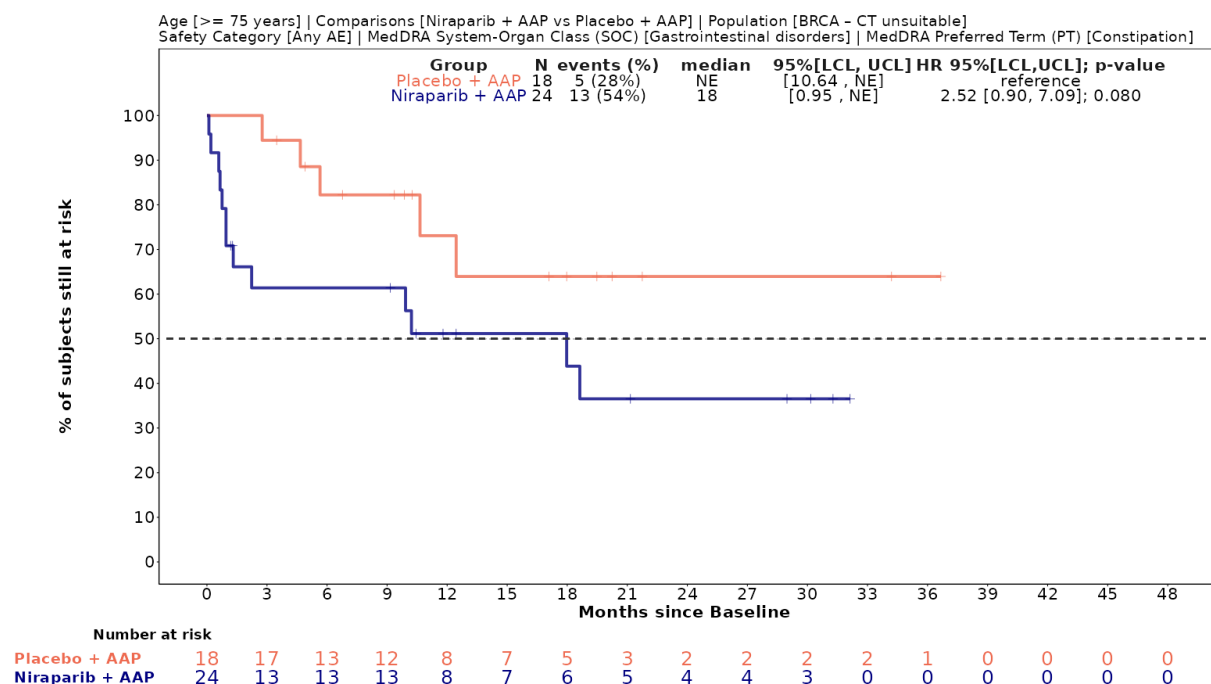


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: Altersgruppe, Kategorie ≥ 75 Jahre*, für die Studie MAGNITUDE

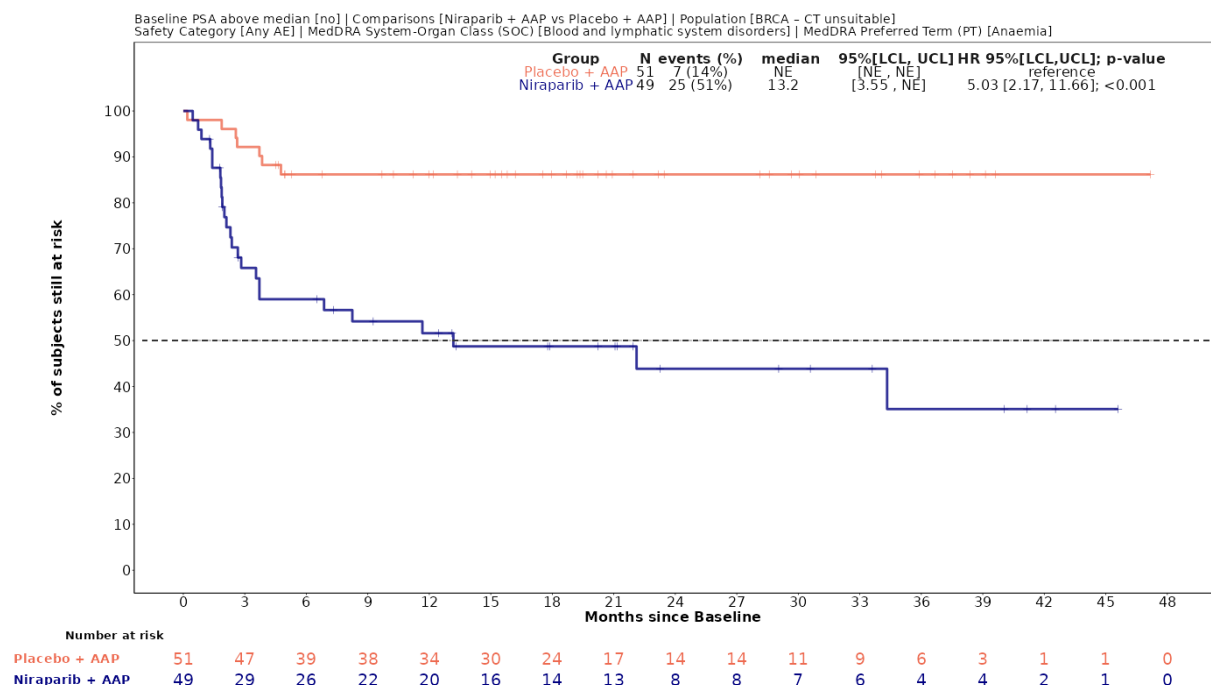


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

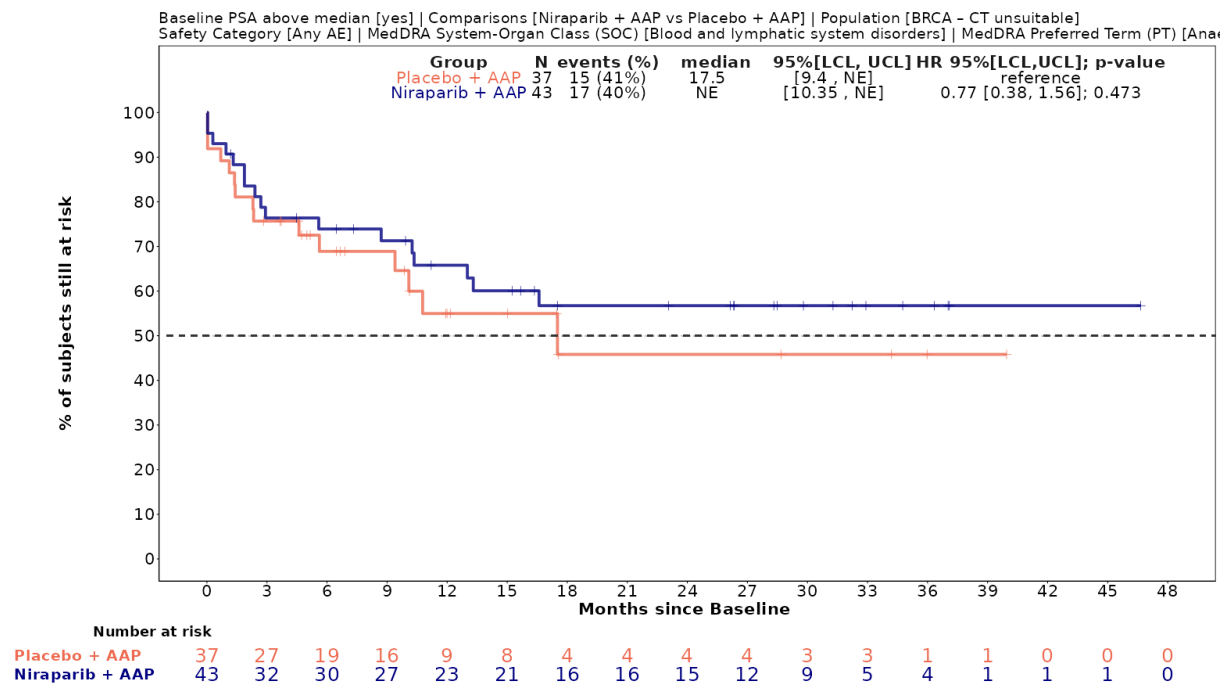


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.6.4 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Anämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt),								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0011								
Ja	17/43 (39,5%)	NA [10,35; NA]	15/37 (40,5%)	17,51 [9,40; NA]	0,96 [0,39; 2,35] p=0,9275	0,97 [0,57; 1,67] p=0,9270	-1,00% [-22,50%; 20,50%] p=0,9271	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4733
Nein	25/49 (51,0%)	13,18 [3,55; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	6,55 [2,47; 17,35] p<0,0001	3,72 [1,77; 7,80] p=0,0005	37,30% [20,40%; 54,20%] p<0,0001	5,03 [2,17; 11,66] p=0,0002
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, PSA Prostataspezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,38; 1,56]; p=0,4733). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,03 [2,17; 11,66]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

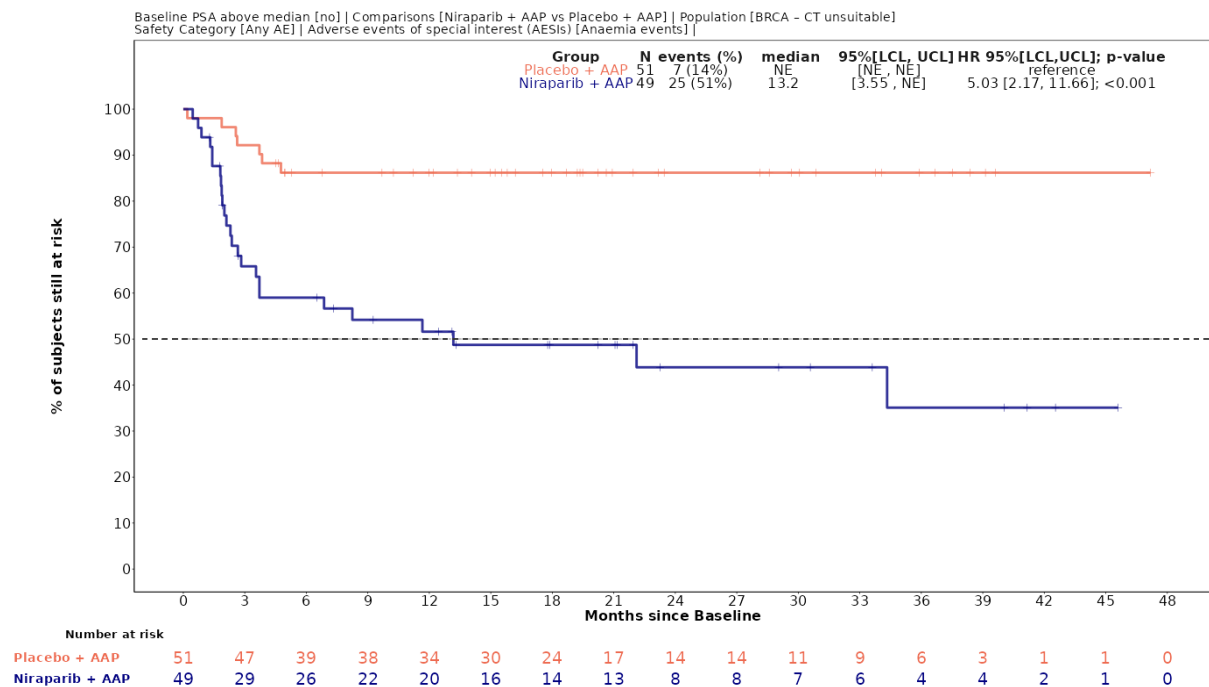


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

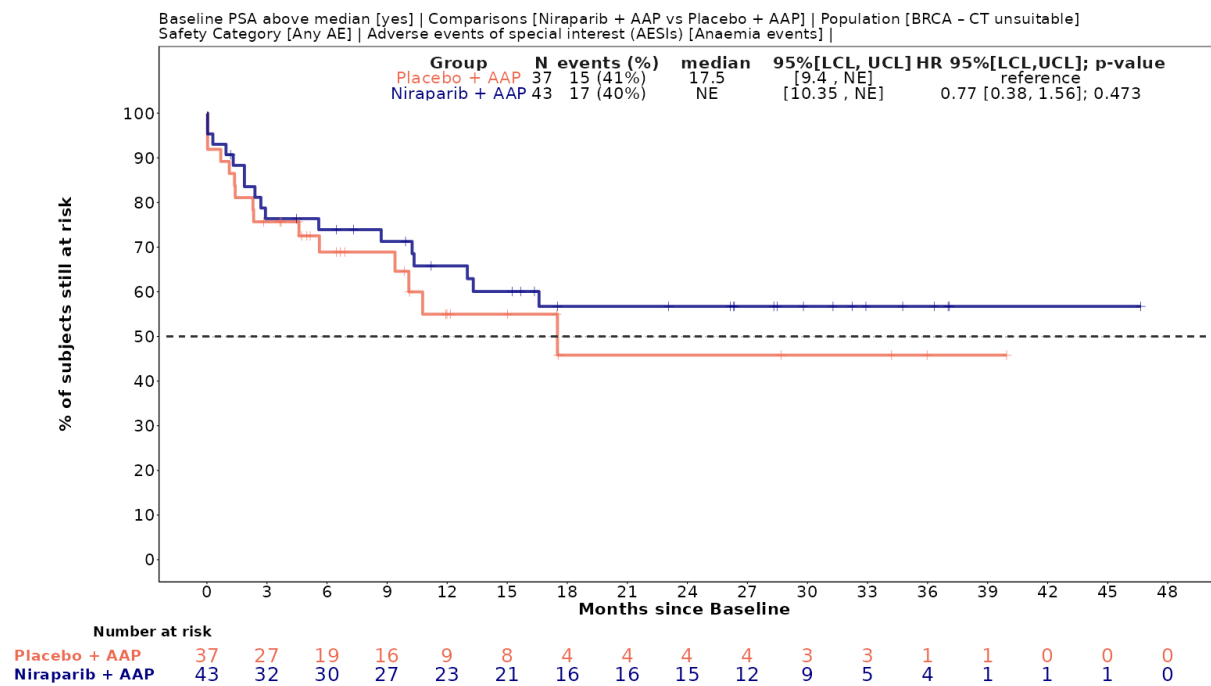


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,93; 8,02] p=0,0596	2,49 [0,93; 6,69] p=0,0710	8,40% [-0,20%; 17,10%] p=0,0543	2,20 [0,78; 6,20] p=0,1349
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0404								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	11,04 [1,36; 89,48] p=0,0065	9,31 [1,23; 70,32] p=0,0306	15,40% [5,00%; 25,80%] p=0,0036	8,42 [1,07; 65,95] p=0,0425
> 10	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,15; 3,52] p=0,6920	0,75 [0,18; 3,10] p=0,6912	-2,90% [-17,40%; 11,50%] p=0,6895	0,65 [0,14; 2,92] p=0,5699
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Neutropenie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0404. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,42 [1,07; 65,95]; p=0,0425). In der Kategorie > 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,14; 2,92]; p=0,5699). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

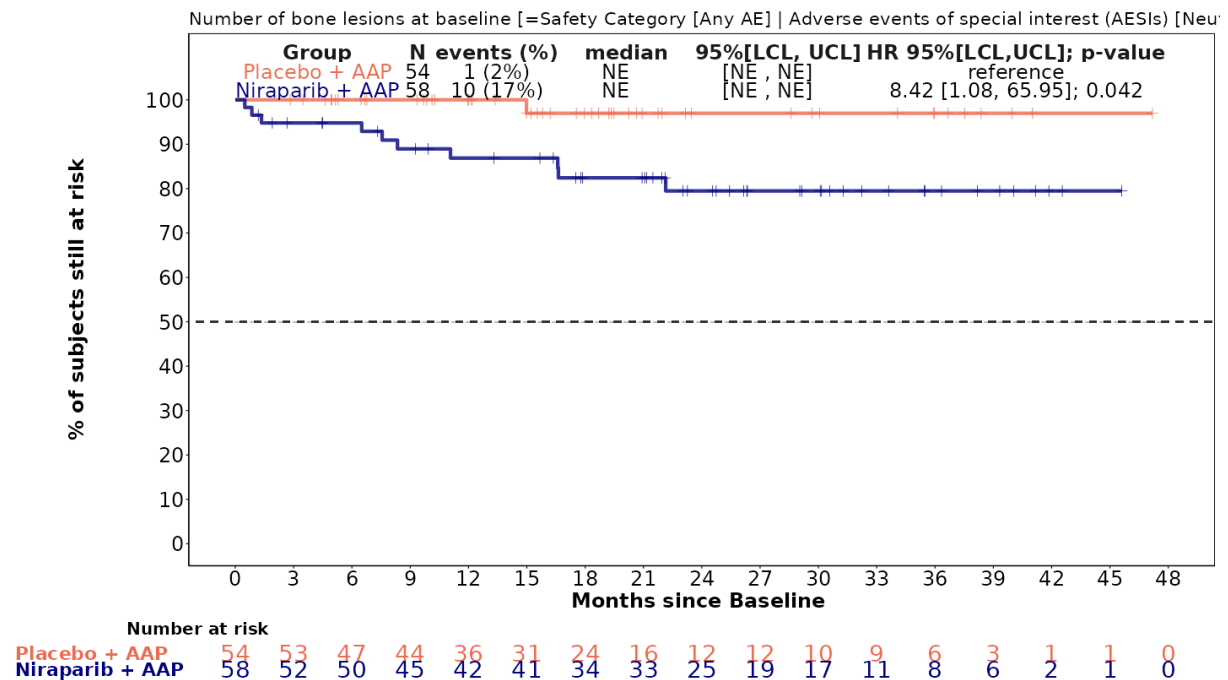


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Neutropenie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline*, Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE

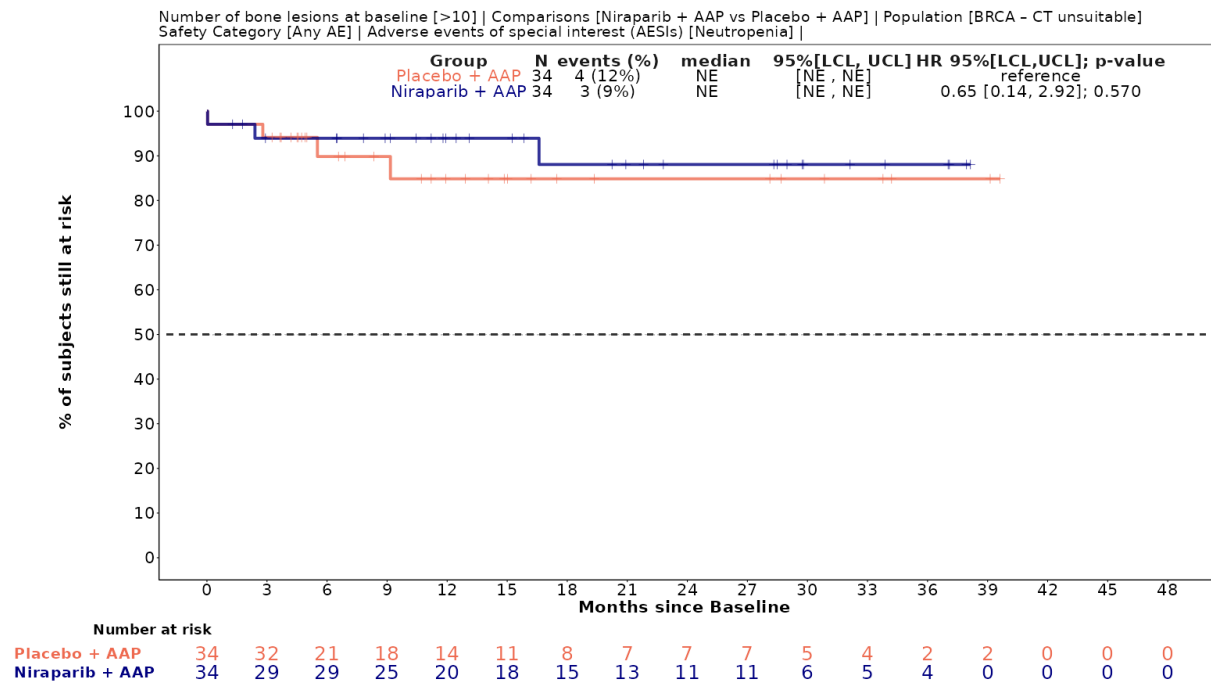


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - Neutropenie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10 , für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	NA [20,37; NA]	23/88 (26,1%)	44,19 [32,16; NA]	1,74 [0,92; 3,27] p=0,0884	1,46 [0,94; 2,25] p=0,0926	11,90% [-1,60%; 25,40%] p=0,0842	1,58 [0,94; 2,69] p=0,0875
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0130								
Ja	6/23 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/18 (50,0%)	44,19 [0,95; NA]	0,35 [0,10; 1,31] p=0,1192	0,52 [0,23; 1,20] p=0,1238	-23,90% [-53,20%; 5,30%] p=0,1091	0,58 [0,20; 1,68] p=0,3149
Nein	29/69 (42,0%)	NA [6,01; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,36; 6,18] p=0,0051	2,10 [1,22; 3,62] p=0,0075	22,00% [7,10%; 37,00%] p=0,0039	2,43 [1,28; 4,61] p=0,0064
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	16/88 (18,2%)	44,19 [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,17] p=0,9591	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9590	0,30% [-11,00%; 11,60%] p=0,9590	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9280
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0231								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	7/18 (38,9%)	44,19 [6,47; NA]	0,15 [0,03; 0,85] p=0,0220	0,22 [0,05; 0,95] p=0,0422	-30,20% [-55,50%; -4,90%] p=0,0193	0,24 [0,05; 1,19] p=0,0799
Nein	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,76; 4,65] p=0,1675	1,69 [0,79; 3,60] p=0,1736	8,90% [-3,60%; 21,40%] p=0,1636	1,70 [0,74; 3,89] p=0,2107
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: 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, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0130. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,20; 1,68]; p=0,3149). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,43 [1,28; 4,61]; p=0,0064). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,24 [0,05; 1,19]; p=0,0799). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,74; 3,89]; p=0,2107). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

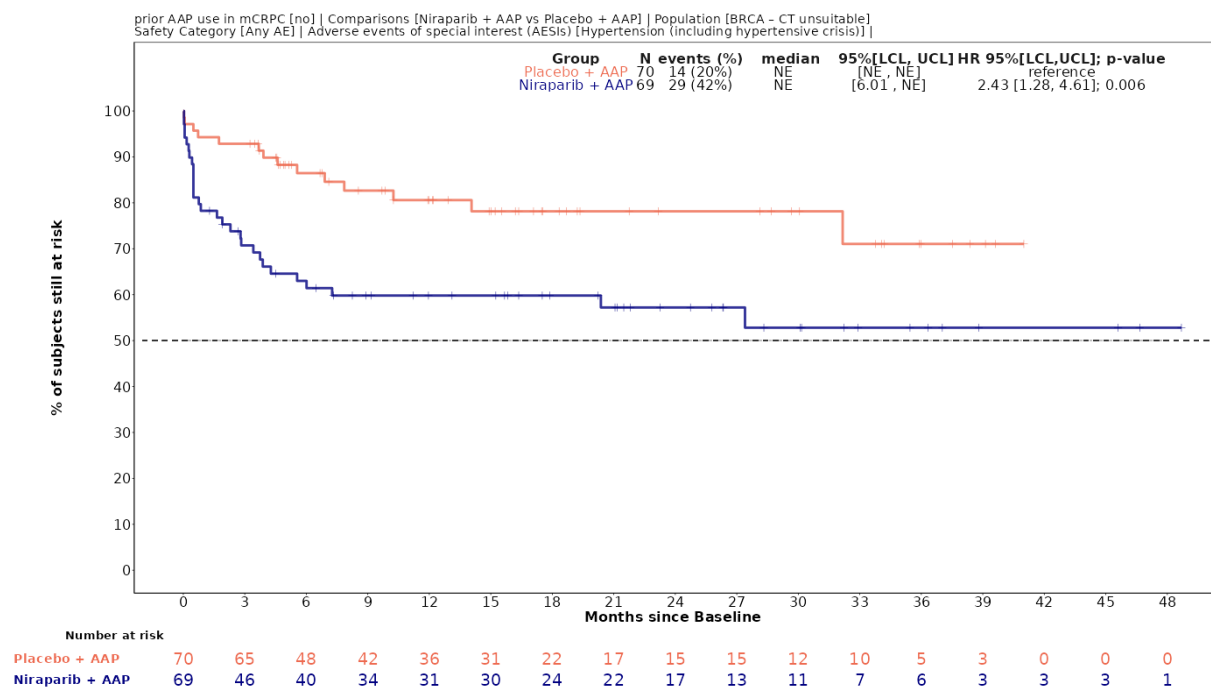


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

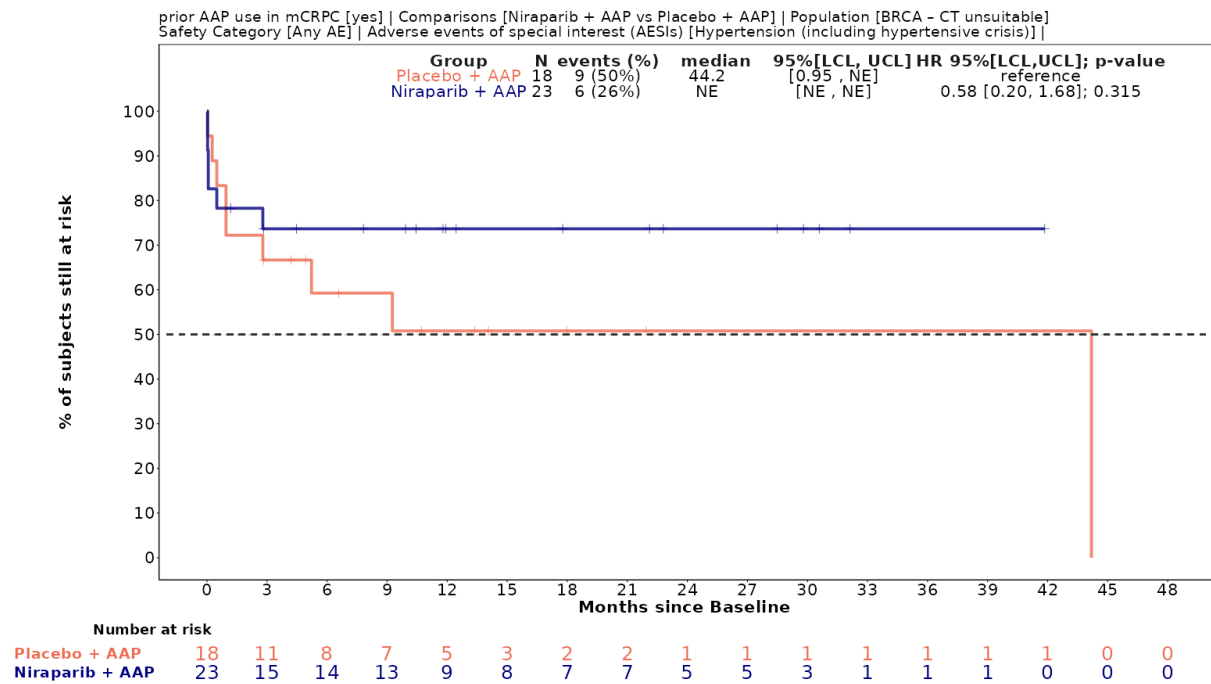


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

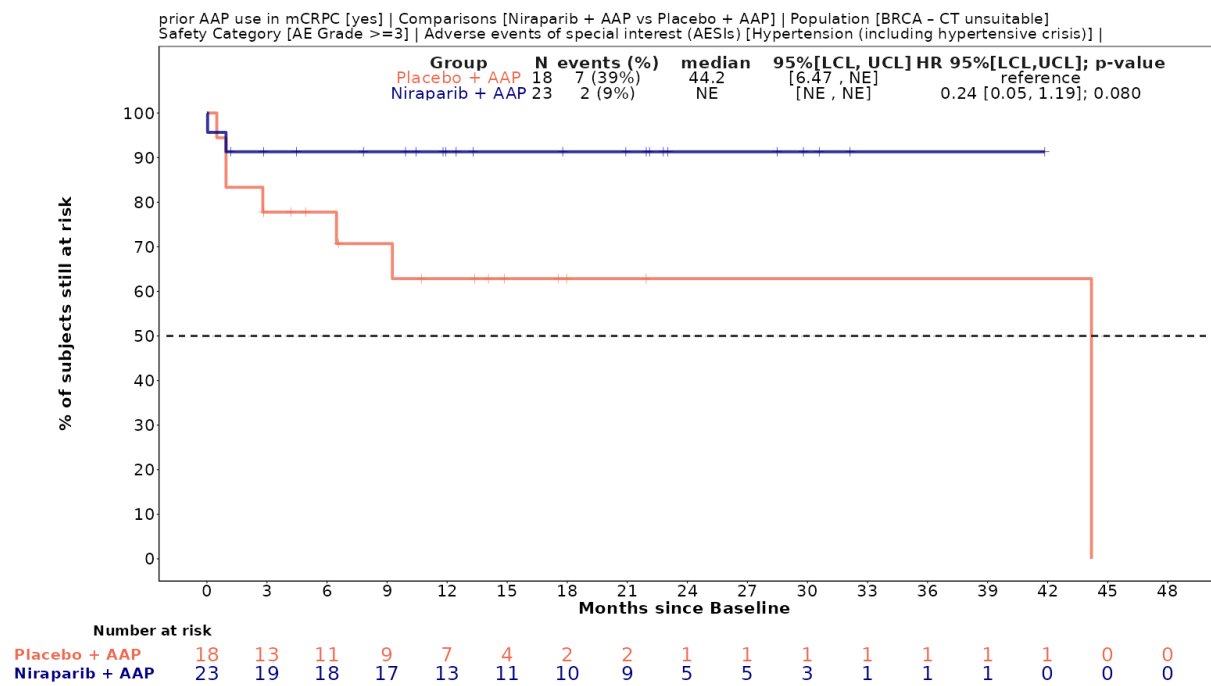


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Ja*, für die Studie MAGNITUDE

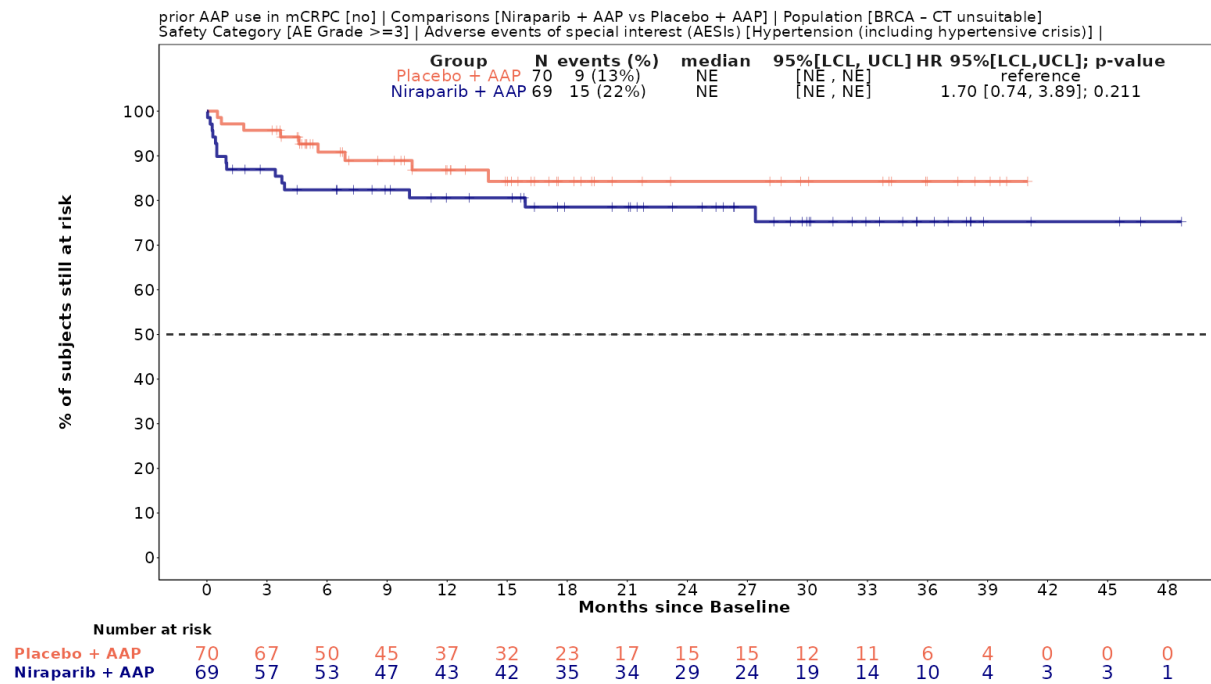


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Bluthochdruck: unerwünschte Ereignisse (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,53; 3,30] p=0,5574	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5578	2,80% [-6,50%; 12,20%] p=0,5550	1,18 [0,49; 2,81] p=0,7111
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0254								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,92; 13,65] p=0,0548	3,10 [0,90; 10,68] p=0,0725	11,70% [0,20%; 23,20%] p=0,0461	2,96 [0,81; 10,79] p=0,1002
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [27,17; NA]	0,29 [0,05; 1,56] p=0,1351	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1588	-11,80% [-26,80%; 3,30%] p=0,1257	0,28 [0,06; 1,38] p=0,1168
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0212								
Ja	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,72] p=0,1646	0,34 [0,07; 1,67] p=0,1858	-8,90% [-21,50%; 3,80%] p=0,1710	0,30 [0,06; 1,56] p=0,1530
Nein	10/49 (20,4%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,88; 10,36] p=0,0717	2,60 [0,87; 7,75] p=0,0859	12,60% [-0,90%; 26,00%] p=0,0678	2,72 [0,85; 8,68] p=0,0911
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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</p>								

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

abschätzbar, OR: Odds Ratio, PSA Prostataspezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0254. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,96 [0,81; 10,79]; p=0,1002). In der Kategorie > 10 zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,06; 1,38]; p=0,1168). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokaliämie: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *PSA-Wert über Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,06; 1,56]; p=0,1530). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,72 [0,85; 8,68]; p=0,0911). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

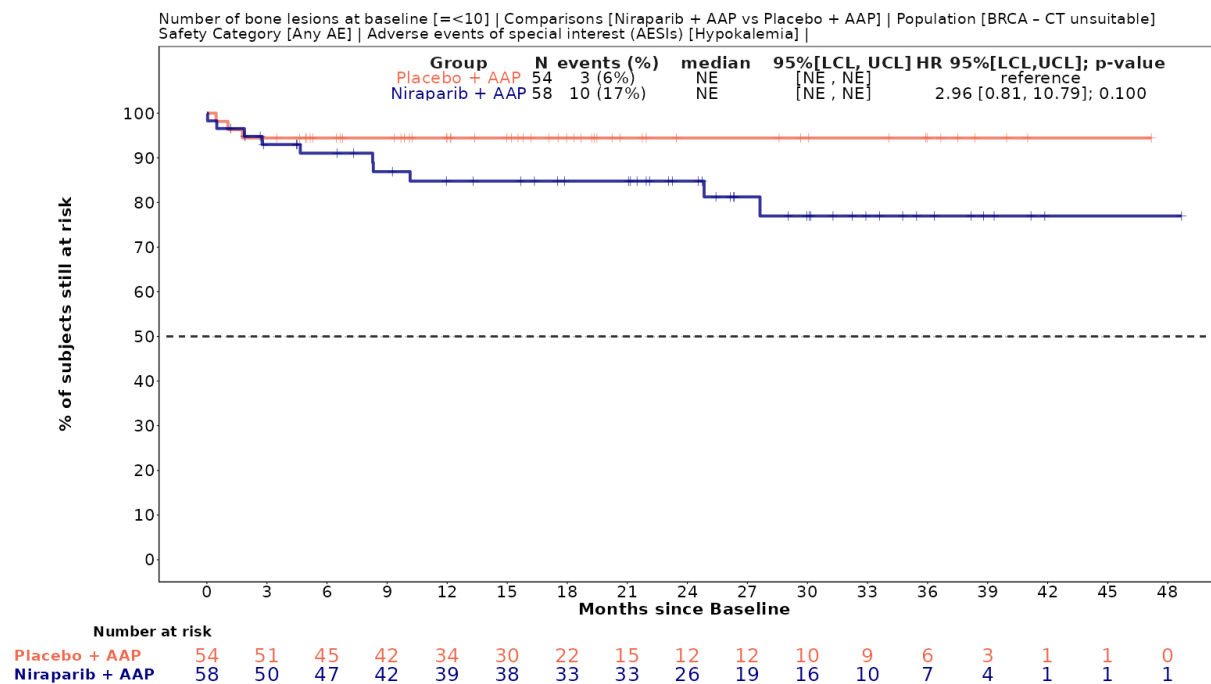


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline*, Kategorie ≤ 10 , für die Studie MAGNITUDE

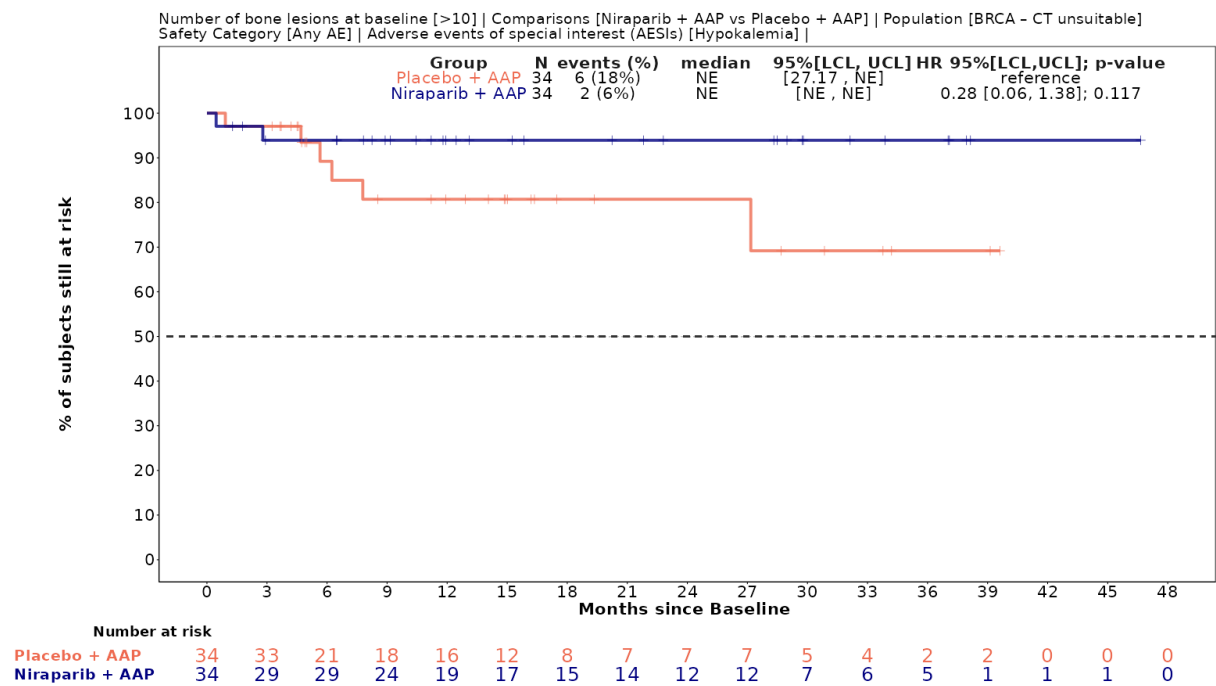


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Kategorie > 10, für die Studie MAGNITUDE

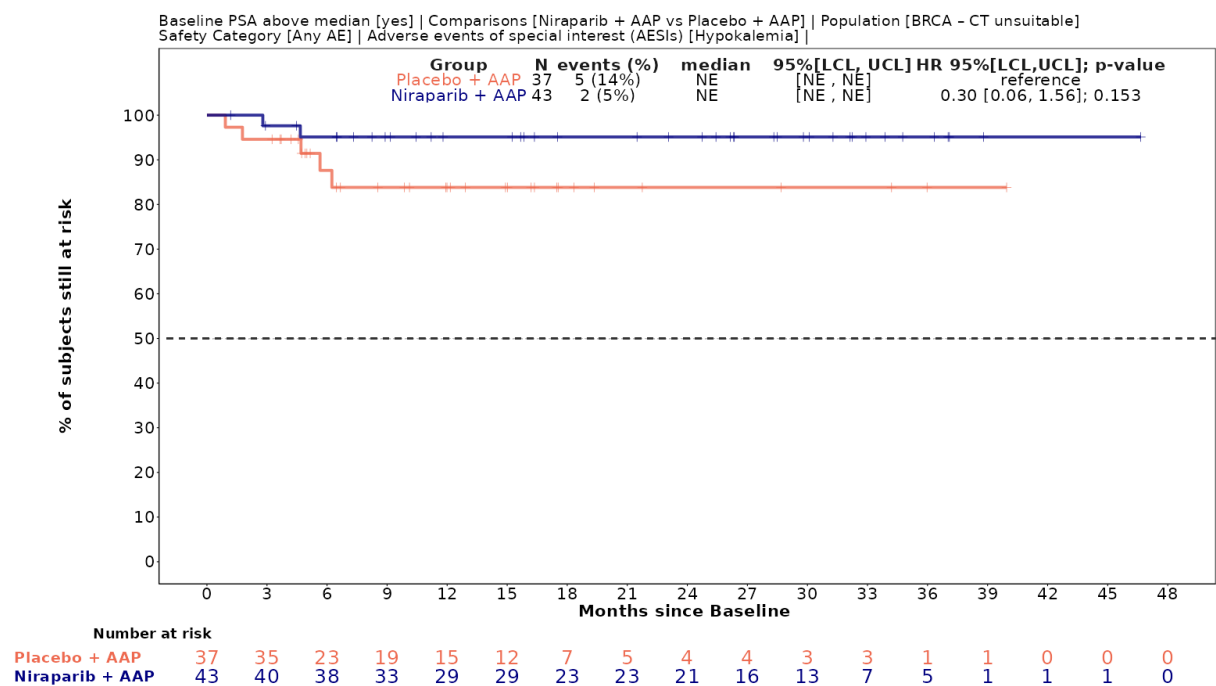


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Kategorie Ja, für die Studie MAGNITUDE

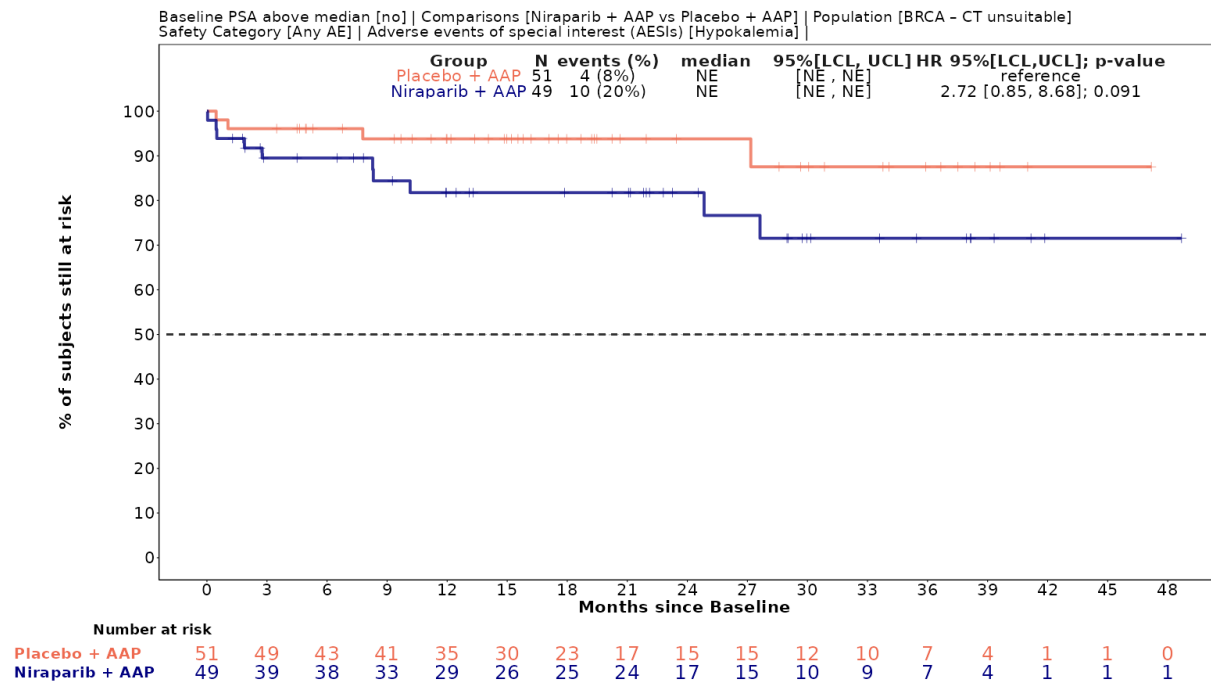


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypokalämie: unerwünschte Ereignisse (jegliche unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *PSA-Wert über Median*, Kategorie *Nein*, für die Studie MAGNITUDE

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

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Hepatoxizität* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – MAGNITUDE	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,53; 3,10] p=0,5794	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5795	2,80% [-7,00%; 12,50%] p=0,5772	1,16 [0,50; 2,65] p=0,7330
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0479								
Ja	6/26 (23,1%)	NA [23,95; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	7,80 [0,87; 70,10] p=0,0391	6,23 [0,80; 48,27] p=0,0799	19,40% [1,70%; 37,10%] p=0,0319	6,33 [0,76; 52,62] p=0,0879
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,24; 1,97] p=0,4833	0,72 [0,28; 1,81] p=0,4840	-4,10% [-15,70%; 7,40%] p=0,4831	0,66 [0,24; 1,78] p=0,4106
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und <i>BRCA1/2</i>-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hepatoxizität: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0479. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,33 [0,76; 52,62]; p=0,0879). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im HR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,24; 1,78]; p=0,4106). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

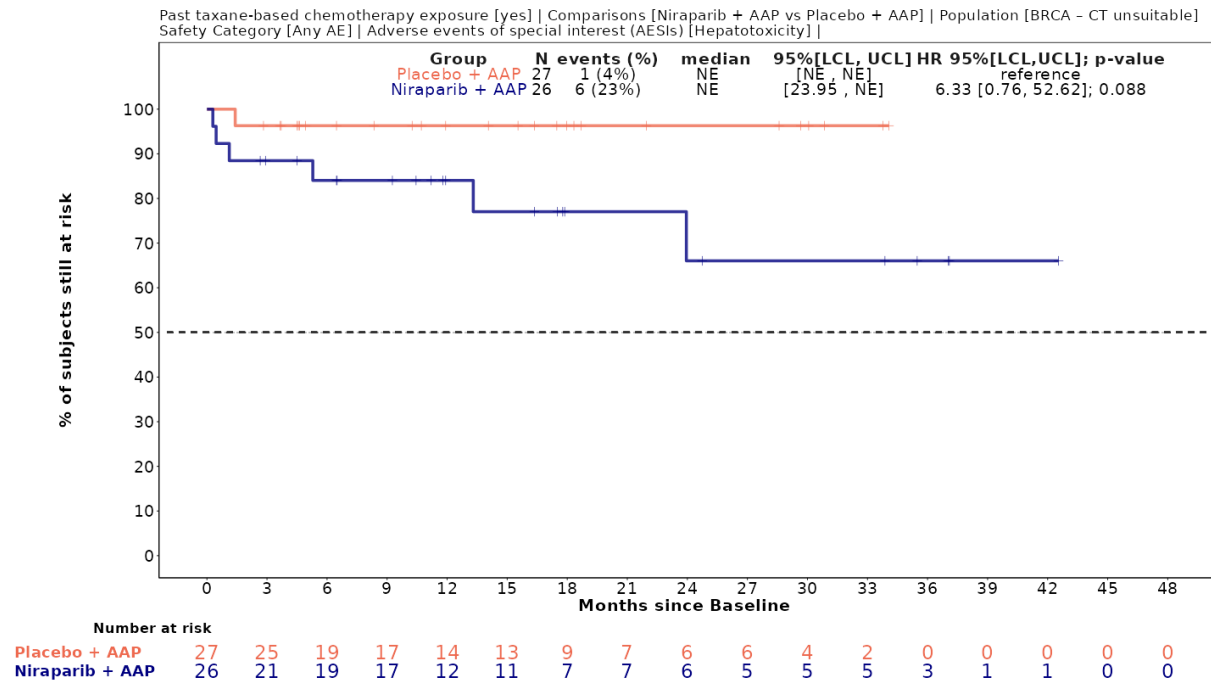


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hepatoxizität: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, Subgruppe: *Vorherige taxanhaltige Chemotherapie*, Kategorie *Ja*, für die Studie MAGNITUDE

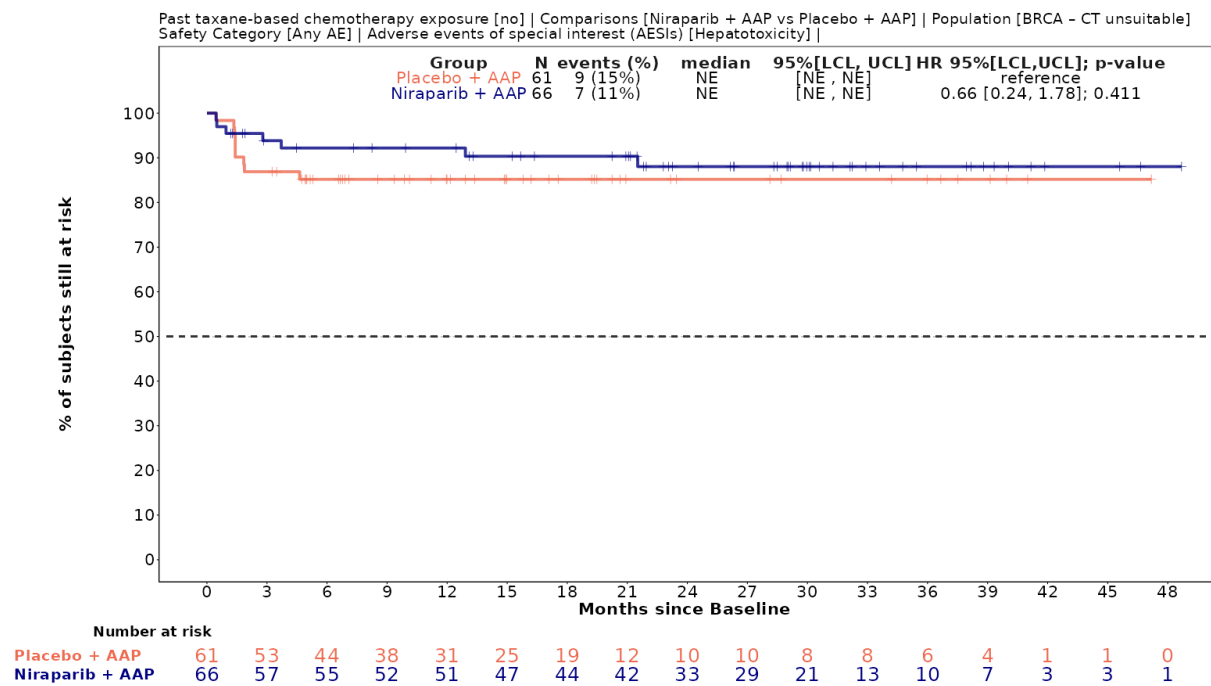


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hepatoxizität: unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Kategorie Nein*, für die Studie MAGNITUDE

4.3.1.3.2.7 Zusammenfassung Subgruppenanalysen

Zu verschiedenen Endpunkten in der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in einigen Subgruppen zum Teil signifikante Interaktionen (*vorherige taxanhaltige Chemotherapie, PSA-Wert über Median zu Baseline, vorherige Anwendung von AAP im mCRPC, Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Altersgruppe, ECOG-PS, Abstammung, Region, Vorliegen von viszeralen Metastasen*). Bei den meisten dieser Subgruppen liegen jedoch nur für vereinzelte Endpunkte und nicht über mehrere Endpunktkategorien hinweg signifikante Interaktionen vor. Es wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich Muster identifizieren lassen, die Schlüsse zulassen, ob eine Subgruppe mehr oder weniger von der Behandlung mit Akeega® profitiert. Für die folgenden Subgruppen (*vorherige Anwendung von AAP im mCRPC, Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Altersgruppe, ECOG-PS, Abstammung, Region, Vorliegen von viszeralen Metastasen*) konnte eindeutig kein Muster identifiziert werden.

Für die beiden Subgruppen der Patienten mit einem *PSA-Wert über bzw. unter dem Median zu Baseline* und mit bzw. ohne *vorherige taxanhaltige Chemotherapie* zeigen sich über mehrere Endpunkte hinweg signifikante Unterschiede im Interaktionstest, welche nachfolgend dargestellt und diskutiert werden.

Subgruppe: *PSA-Wert über bzw. unter dem Median zu Baseline*

Für die Subgruppe der Patienten mit einem *PSA-Wert über bzw. unter dem Median zu Baseline* zeigen sich für die patientenberichteten Endpunkte und Verträglichkeitsendpunkte häufiger Interaktionen als in anderen Subgruppen.

- BPI-SF – Durchschnittlicher Schmerz (*erste Verbesserung*)
- EQ-5D (*erste und dauerhafte Verschlechterung*)
- FACT-P (*erste und dauerhafte Verschlechterung*)
- FACT-G (*dauerhafte Verschlechterung*), PWB (*dauerhafte Verschlechterung*), EWB (*dauerhafte Verschlechterung*), PCS (*dauerhafte Verschlechterung*), TOI (*dauerhafte Verschlechterung*)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- SOC: Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))
- PT: Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))
- PT: Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))

- AESI: Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))
- AESI: Hypokaliämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))

Für die Patienten mit einem PSA-Wert über dem Median sind signifikante Vorteile für die Behandlung mit Niraparib/AAP für die Endpunktkategorien der Morbidität, insbesondere der patientenberichteten Endpunkte, sowie nicht signifikante Vorteile in der Verträglichkeit erkennbar. Für die Patienten mit einem PSA-Wert unter Median werden nicht signifikante Unterschiede gezeigt. Das Subgruppenmerkmal der Patienten mit einem *PSA-Wert über bzw. unter dem Median zur Baseline* stellt in der Studie MAGNITUDE keinen Stratifizierungsfaktor dar. Die vorhandenen Unterschiede zwischen diesen Patienten können, durch die aufgrund der fehlenden Stratifizierung für diesen Faktor verursachte Imbalance bedingt sein (22). Um diese Ergebnisse einzuordnen, werden die relevanten Patientencharakteristika dieser beiden Subgruppenkategorien getrennt in Anhang 4-L dargestellt.

Bei Betrachtung der Patientencharakteristika zeigen sich Unterschiede in einigen relevanten krankheitsbezogenen Charakteristika (Anhang 4-L) zwischen den beiden Subgruppenkategorien der Patienten mit einem *PSA-Wert über bzw. unter dem Median zu Baseline*. Bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen können sich die beiden Gruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden (22). Zur Kategorisierung dieser Subgruppe wurde der mediane PSA-Wert von 16,1 ng/ml für die Zielpopulation herangezogen. Patienten mit einem PSA-Wert unter dem Median hatten zu Baseline einen (medianen) Wert von 4,2 ng/ml, im Gegensatz zu Patienten mit einem PSA-Wert über dem Median, deren (medianer) PSA bei 76,6 ng/ml lag.

Der mediane PSA-Wert von 16,1 ng/ml ist ein im Rahmen der Studie MAGNITUDE ermittelter Wert, der nicht zu Studienbeginn feststand. Allgemein weisen Subgruppenanalysen zu Merkmalen, die nicht vor der Randomisierung erhoben werden, Unsicherheiten auf (22). Aufgrund von Leitlinien ist nicht ersichtlich, dass diesem Wert in der Versorgungsrealität eine Bedeutung als ein für die Therapieentscheidung relevanter Schwellenwert zukommt. Vielmehr ist nicht ein einzelner, isolierter PSA-Wert, sondern die Gesamtschau mehrerer Parameter, wie z. B. PSA-Dynamik, Symptomatik und Metastasierungsmuster, zur Beurteilung der klinischen Situation und Therapieentscheidung von Relevanz. Der ermittelte PSA-Wert stellt daher nur eine arbiträre Abbildung der spezifischen Krankheitsausprägung der Zielpopulation in der Studie MAGNITUDE dar. Eine valide Aussage zur Verallgemeinerung des Wertes ist daher für diese Subgruppe nicht sachgerecht. Die Ergebnisse im Rahmen der Subgruppenauswertungen können aus diesem Grund nicht belastend auf eine biologische Rationale, die mit einem medianen PSA-Wert in Höhe von 16,1 ng/ml verbunden sind, zurückgeführt werden.

Subgruppe: *vorherige taxanhaltige Chemotherapie*

Für die Subgruppe der Patienten mit bzw. ohne *vorherige taxanhaltige Chemotherapie* zeigen sich insbesondere für die Mortalität und in den Morbiditätsendpunkten häufiger signifikante Interaktionen als in anderen Subgruppen.

- Gesamtüberleben (OS)
- Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Zeit bis zur PSA Progression
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- BPI-SF – Stärkster Schmerz (*erste und dauerhafte Verschlechterung*), Durchschnittlicher Schmerz (*erste und dauerhafte Verschlechterung*) und Schmerzbeeinträchtigung (*erste und dauerhafte Verschlechterung*)
- EQ-5D (*dauerhafte Verschlechterung*)
- FACT-G (*dauerhafte Verschlechterung*), PWB (*dauerhafte Verschlechterung*), PRS (*dauerhafte Verschlechterung*)
- Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)
- SOC: Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))
- AESI Lebertoxizität (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad))

Für die Patienten *ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie* sind signifikante Vorteile für die Behandlung mit Niraparib/AAP für die Endpunktkategorien der Mortalität und Morbidität erkennbar. Für die Patienten *mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie* werden nicht signifikante Unterschiede gezeigt. Um diese Ergebnisse einzuordnen, werden die relevanten Patientencharakteristika dieser beiden Subgruppenkategorien getrennt in Anhang 4-L dargestellt. Aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht hinreichend ableiten, dass eine biologische Rationale, welche die Effektmodifikation erklärt, auf Basis einer *vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie* vorliegt.

Fazit

Für die beobachteten Interaktionen in der Subgruppe *PSA-Wert über Median* aufgrund des studienspezifischen Medians des PSA-Wertes in Höhe von 16,1 ng/ml sowie in der Subgruppe *vorherige taxanhaltige Chemotherapie* liegt jeweils keine biologische Rationale vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher im vorliegenden Dossier auf Basis der Zielpopulation in Modulkapitel 4.4. Die Endpunkte *Gesamtüberleben, Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zum radiographischen progressionsfreiem Überleben, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur PSA Progression* sowie *BPI-SF durchschnittlicher* und *stärkster Schmerz* zeigen für die Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Akeega® auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-137: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie MAGNITUDE (NCT03748641) A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer
<i>Studiendokumente</i>
Studienbericht MAGNITUDE (27)
Studienprotokoll MAGNITUDE (104)
Statistischer Analyseplan MAGNITUDE (103)
Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)
Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)
<i>Publikationen</i>
Chi et al. 2022 (3)
<i>Studienregistereinträge</i>
clinicaltrials.gov NCT03748641 (82)
WHO ICTRP NCT03748641 (84)
EudraCT 2017-003364-12 (83)
Abkürzungen: CT: Computertomografie, EU: Europäische Union, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: World Health Organization

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
 - Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
 - Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
 - Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
 - Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-139: 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>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-140: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-142: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-145: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-146: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
 - Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
 - Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
 - Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
 - Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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 MAGNITUDE, einer Zulassungsstudie für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib/AAP im direkten Vergleich zu einer Therapie mit Abirateron. Bei dem in der Studie MAGNITUDE zugrunde liegenden Behandlungsregime im Kontrollarm handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland in dem hier betrachteten Therapiegebiet zugelassenes und angewendetes Therapieschema. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Ergebnissicherheit der Studie MAGNITUDE wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Der G-BA hat Abirateron als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt. Für die Patienten, bei denen laut Zulassungsgebiet eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, wird ein Zuschnitt der Studie MAGNITUDE vorgenommen.

Für eine bestmögliche Aussagesicherheit und Näherung der Studienpopulation an die Indikation laut Zulassung wird die relevante Population auf Patienten eingegrenzt, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Aus den Zulassungsunterlagen, den Leitlinien, der relevanten Literatur und den Expertendiskussionen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren lassen sich für Niraparib/AAP konkrete Anhaltspunkte entnehmen, welche Kriterien für einen Zuschnitt der Zielpopulation heranzuziehen sind (5-11). Für den Zuschnitt der Zielpopulation ergeben sich für Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen, eindeutige Kriterien. Diese beruhen auf klinischen Erwägungen, zu denen unter anderem die Präferenzen des Patienten, klinisch relevante Symptome, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen, die vorherigen Therapien und mögliche Nebenwirkungen zählen (12). Janssen-Cilag GmbH folgt der Auffassung der EMA sowie den Diskussionen der klinischen Experten im Nutzbewertungsverfahren von Lynparza[®], dass bei Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert ist. Zudem ist bei mild oder asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie aufgrund ihrer günstigeren Prognose und dem geringeren Behandlungsdruck, eine Chemotherapie ebenfalls noch nicht indiziert, anders als bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie, die symptomatisch sind oder bei denen bereits viszerale Metastasen vorliegen. Der G-BA hat ausweislich der tragenden Gründe zu einem Beschluss im selben Anwendungsgebiet (2) Unsicherheit hinsichtlich der (generellen) Zugehörigkeit von

Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie zum Anwendungsgebiet (Chemotherapie nicht klinisch indiziert) geäußert. Mit dem im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Zuschnitt wird diese Unsicherheit bezüglich des Metastasierungsstatus und der Symptomatik dieser Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie berücksichtigt. Die Zielpopulation umfasst daher nur Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben.

Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes *Gesamtüberleben* sowie der Endpunkte *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)*, *Zeit bis Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, *Zeit bis zur PSA-Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *EQ-5D VAS*, *BPI-SF* und *FACT-P* sowie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*, *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Studie MAGNITUDE für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit bewertet, daher kann ein Zusatznutzen mit einem Hinweis abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
 - *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*
- Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Niraparib/AAP ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Zielpopulation

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet A1 befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen herangezogen. Dieser umfasst nur Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, die entweder bereits eine Vortherapie in Form einer Chemotherapie erhalten haben und mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen, die keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, da diese Patienten für eine Chemotherapie als primäre Behandlungstherapie nicht in Frage kommen (Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien diskutiert.

Für die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit wird der finale Datenschnitt (FA) betrachtet. Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, die (Items der) Symptomskalen des *BPI-SF*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* wird zusätzlich der 1. Datenschnitt (IA1) 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 der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In Tabelle 4-149 werden die Ergebnisse der Studie MAGNITUDE, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive

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

95%-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 4-149: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens patientenrelevanter Endpunkte der Studie MAGNITUDE

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
Studie MAGNITUDE						
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	39/92 (42,4%)	41,86 [30,36; NA]	57/88 (64,8%)	28,55 [21,45; 32,39]	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0048	
Morbidität						
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation (rPFS nach BICR, 1. Datenschnitt (IA1)) ^e	31/92 (33,7%)	19,52 [14,98; NE]	51/88 (58,0%)	10,91 [8,35; 13,93]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zielpopulation (rPFS nach INV, finaler Datenschnitt (FA)) ^f	50/92 (54,3%)	22,14 [18,43; 28,71]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001	
Sensitivitätsanalyse – COVID-19	47/92 (51,1%)	22,14 [19,22; 29,27]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,45 [0,31; 0,66] p<0,0001	
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)						
Zielpopulation	33/92 (35,9%)	NA [36,24; NA]	49/88 (55,7%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse – chronische Opioidgabe ^e	35/92 (38,0%)	NA [29,86; NA]	54/88 (61,4%)	18,43 [15,24; 27,47]	0,48 [0,31; 0,73] p=0,0007	
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse						
Zielpopulation	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5402	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy [EBRT]) bei skelettalen Symptomen						
Zielpopulation	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0884	
Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff						
Zielpopulation	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975	
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen						
Zielpopulation	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe						
Zielpopulation	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6534	
Zeit bis zur Schmerzprogression						
Zielpopulation	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558	
BPI-SF						
BPI-SF – stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089	
BPI-SF – durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5						
Zielpopulation	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
Zeit bis zur PSA-Progression (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	44/92 (47,8%)	24,80 [16,53; NA]	58/88 (65,9%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-P (Pain-related Scale, PRS)						
FACT-P (PRS) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit						
UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)						
Zielpopulation	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152	
Schwerwiegende UE (SUE)						
Zielpopulation	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	4,50 [2,69; 12,39]	53/88 (60,2%)	10,25 [5,91; 16,69]	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2812	
UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)						
Zielpopulation	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555	weder Zusatznutzen noch geringerer Nutzen belegt
UE von besonderem Interesse (Anämie)						
UE						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
UE von besonderem Interesse (Thrombozytopenie)						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	29/92 (31,5%)	NA [34,33; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0010	
PT Anämie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Zielpopulation	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019	
PT Thrombozytopenie						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	65/92 (70,7%)	1,81 [0,92; 5,49]	47/88 (53,4%)	8,57 [5,22; NA]	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0071	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Niraparib/AAP		AAP		Niraparib/ AAP vs. AAP	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
PT Obstipation						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen						
UE (unabhängig vom Schweregrad)						
Zielpopulation	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,59 [1,10; 67,32] p=0,0406	
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>e: Analysezeitpunkt: 1. Interimsanalyse 8. Oktober 2020 (IA1).</p> <p>f: Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat 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, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), FA: Finale Analyse, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, IA1: Erste Zwischenanalyse, inkl.: inklusive, INV: Investigator, 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: 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</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

4.4.2.1 Mortalität

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

4.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Zum finalen Datenschnitt sind in der Zielpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 35,96 Monaten insgesamt 44 Todesfälle (47,8%) im Niraparib/AAP-Arm und 55 Todesfälle (65,9%) im AAP-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,62 [0,42; 0,91]; p=0,0157). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Verlängerung der Lebensdauer von im Median 7 Monaten sowie Reduktion des Sterberisikos um 38% gegenüber der zVT Abirateron.

Die Sensitivitätsanalyse zu COVID-19 für das *Gesamtüberleben* (OS) ergibt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,56 [0,37; 0,84]; p=0,0048). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zum Überlebensvorteil durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

Fazit der Nutzenkategorie Mortalität

Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts *Gesamtüberleben* insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es zeigt sich zudem eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Hauptanalysen sowie der Sensitivitätsanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens unterstreicht. Angesichts der im Vergleich zu Patienten ohne *BRCA1/2*-Mutationen schlechteren Prognose von mCRPC-Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation stellt der von Niraparib/AAP gezeigte signifikante Vorteil von im Median 7,3 Monaten im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. In der Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des möglichen Einflusses der durch die COVID-19-Pandemie verstorbenen Patienten hat sich ein signifikanter Unterschied mit einem medianen Überlebensvorteil von 13,3 Monaten ergeben. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung der Lebensdauer ergibt sich in der Kategorie **Mortalität** für die relevante Teilpopulation für Niraparib/AAP ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Abirateron.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, die (Items der) Symptomskalen des *BPI-SF*, *Zeit bis zur Schmerzprogression*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* und *EQ-5D VAS* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS, primärer Endpunkt)* und *Zeit bis zur PSA-Progression* dargestellt.

4.4.2.2.1 Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)

Ein wichtiges Ziel bei der Therapie einer palliativen Erkrankung wie dem mCRPC 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 radiographischen progressionsfreien Überleben* zeigt sich zum 1. Datenschnitt (finale Analyse (IA1) für den Endpunkt *rPFS*) für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 54% gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (33,7%) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (58,0%).

Für die *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,48 [0,33; 0,69]; p<0,0001). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 52% gegenüber der zVT Abirateron. Es traten bei deutlich weniger Patienten im Niraparib/AAP-Arm (54,3%) radiographische Progressionen auf als im Kontrollarm (78,4%). Für Patienten im Niraparib/AAP-Arm lag das mediane rPFS bei 22,14 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 10,88 Monaten erreicht wurde.

Die Sensitivitätsanalyse – COVID-19 für das *rPFS* ergibt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,45 [0,31; 0,66]; p<0,0001). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zum radiographischen progressionsfreien Überlebensvorteil durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

4.4.2.2.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

In der Studie MAGNITUDE wurden unter dem kombinierten Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* folgende patientenrelevante Komponenten erhoben:

- Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse
- Zeit bis zu einer EBRT bei skelettalen Symptomen
- Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff
- Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen
- Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe

Diese Subskalen 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 leitet sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des direkten Auftretens der krebbsbedingten 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. Auch die aktuelle S3-Leitlinie berücksichtigt in ihren Therapieempfehlungen die individuelle Symptomatik. Diese Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten. Insgesamt ist der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP mit einem HR von 0,51 [0,33; 0,79]; $p=0,0027$. Demnach verringert Niraparib/AAP das Risiko, eine symptomatische Krankheitsprogression zu erleiden, statistisch signifikant um 49% im Vergleich zu Abirateron. Dadurch zeigt sich eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur symptomatischen Progression von mind. 26 Monaten, da der Median bis zum Behandlungsende nach 48 Monaten im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde (Median Niraparib/AAP: N.A. vs. AAP: 21,22 Monate). Für die Betrachtung der Subskalen zeigen sich für alle Subskalen zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation konsistente gleichgerichtete Effekte.

Die für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* durchgeführte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt zusätzlich zu den oben genannten fünf Subskalen die *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe*, welche vor Amendment 2 des Protokolls Teil des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* war. Insbesondere Patienten, die nach einem symptomatischen Progress aufgrund von Krebschmerzen nicht unmittelbar einen Wechsel der systemischen Krebstherapie erhalten, sondern eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) erhalten, werden dadurch erfasst. Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,48 [0,31; 0,73]; $p=0,0007$). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zur Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression durch die Kombination aus Niraparib und Abirateron.

4.4.2.2.3 Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (TCC)

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. Somit handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um

eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf. 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 *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* konnte in der Zielpopulation unter Niraparib/AAP im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko, im Beobachtungszeitraum eine Chemotherapie zu benötigen, war im Niraparib/AAP-Arm um 45% gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR=0,55 [0,34; 0,87]; p=0,0110).

4.4.2.2.4 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 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 und damit auch der in diesem Zusammenhang erwartbaren negativen Veränderung auf die Lebensqualität und tumorbedingte Komplikationen.

Für die *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,44 [0,29; 0,66]; p<0,0001; Log-rank p-Wert <0,0001). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 56% gegenüber der zVT Abirateron

4.4.2.2.5 Schmerzen

Ein wichtiger Aspekt einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung des mCRPC 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 mCRPC 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 MAGNITUDE wurde der Endpunkt Schmerz mittels des validierten Fragebogens *BPI-SF* erhoben. Da der Vermeidung, Verringerung oder späteres Auftreten der 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, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt. In der Studie MAGNITUDE wurden für den *BPI-SF* zur Erhebung der Schmerzen die Analysen der Schmerzprogression, Verschlechterung des Schmerzes und Beeinträchtigung durch Schmerzen durchgeführt.

4.4.2.2.5.1 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 MAGNITUDE 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 Auswertung der Zeit bis Schmerzprogression zeigt sich zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4.4.2.2.5.2 Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

In der Studie MAGNITUDE 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 – dauerhafte Verschlechterung* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,43 [0,23; 0,81]; p=0,0089).

Ebenfalls zeigt sich für den Endpunkt *BPI-SF – durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung* zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,66 [0,44; 0,99]; p=0,0439).

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 die Auswertung des *EQ-5D VAS* zeigt sich zum finalen Datenschnitt in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Fazit der Nutzenkategorie Morbidität

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 Zielpopulation profitieren von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SF*.

Ebenso zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlung sowie 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.

Es zeigt sich eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Hauptanalysen sowie den Sensitivitätsanalysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Akeega® 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. Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten des FACT-P Gesamtscore und insbesondere der Funktionsskala Pain-Related Score (PRS) abgeleitet.

4.4.2.3.1 FACT-P

Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen und validierten Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom.

Die *Pain-Related Scale (PRS)* ist eine schmerzbedingte Einzelskala, bestehend aus drei Schmerzfragen der *Prostata Cancer Scale (PCS)* des FACT-P und einer Schmerzfrage aus der *Physical Well-Being (PWB)* Skala des FACT-P.

Für den Endpunkt *FACT-P (Pain-Related Scale, PRS) – dauerhafte Verschlechterung* zeigt sich zum finalen Datenschnitt für die Zielpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (HR=0,51 [0,27; 0,98]; p=0,0421).

Fazit der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die dauerhafte Verschlechterung im Hinblick auf die schmerzbezogene Einzelskala *PRS (Pain-Related Scale)*, nach Behandlung mit Niraparib/AAP signifikant verzögert wird.

Für den Patienten ist eine Verschlimmerung der Schmerzen direkt spürbar, damit kommt der Vermeidung, Verringerung oder verzögerten Verschlechterung von Schmerzen eine

entscheidende Bedeutung hinsichtlich einer spürbaren Linderung der Erkrankung zu. Insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen stellt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen **geringen 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 unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse vorgenommen. Für eine angemessene Interpretation der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist es notwendig, auch die Dauer der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen.

4.4.2.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)

Ergebnisse zum Endpunkt *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen*. Das HR beträgt 1,45 [1,07; 1,95], $p=0,0152$.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das HR beträgt 1,19 [0,72; 1,96], $p=0,4936$.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Das HR beträgt 1,22 [0,85; 1,76], $p=0,2812$.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib/AAP und AAP bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch (mind. eine Therapiekomponente) führen*. Das HR beträgt 1,69 [0,68; 4,18], $p=0,2555$.

4.4.2.4.2 Unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR

beträgt 1,68 [1,15; 2,44]; $p=0,0071$. Unter die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* fällt die PT *Obstipation*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* ein Hazard Ratio von 1,93 [1,10; 3,38]; $p=0,0214$ zeigt. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese SOC und PT kein signifikanter Unterschied. Obstipation stellt als gastrointestinales Ereignis eine bekannte Nebenwirkung von PARP-Inhibitoren dar (110, 111). Die unerwünschten Ereignisse können durch supportive Maßnahmen und entsprechende Medikation (beispielsweise Laxantien) gut behandelt werden.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* und der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* beträgt 2,05 [1,29; 3,23]; $p=0,0022$. Das HR für die Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 3,74 [1,71; 8,19]; $p=0,0010$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, 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 *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* und der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Für das PT *Anämie* beträgt das HR für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* 2,01 [1,20; 3,36]; $p=0,0082$. Das HR für die Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt 3,77 [1,63; 8,72]; $p=0,0019$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Anämien können als hämatologische Ereignisse in diesem späten Krankheitsstadium des mCRPC durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch die Tumorzellen während der Metastasierung verursacht werden (112). 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 (113-116). Sie stellen eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung der Patienten mit mCRPC dar, insbesondere aufgrund des fortgeschrittenen Alters dieser Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (117). 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.

In der Fachinformation und dem European Union Risk Management Plan (EU-RMP) zu Akeega® werden Anämien als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (14, 118). Diese Toxizitäten traten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab. In der Studie MAGNITUDE trat die Anämie ebenfalls früh im Verlauf der Therapie auf (mediane Zeit bis zum Auftreten im Interventionsarm 72,5 Tage vs. Kontrollarm 72,5 Tagen). Das führte bei 5% der Patienten zu Dosisunterbrechungen und bei 0,5% der Patienten zu Dosisreduktionen. 15% der Patienten, insbesondere Patienten mit mehr als 10 Knochenläsionen, erhielten mindestens eine anämiebedingte Transfusion. Das Auftreten einer Anämie führte bei einer geringen Anzahl von Patienten, 4,3% im Interventionsarm, zum Absetzen der Behandlung.

Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mCRPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

PT Thrombozytopenie

Unter die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* fällt die *PT Thrombozytopenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* zeigt. Für das *PT Thrombozytopenie* beträgt das Hazard Ratio für die Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* 2,54 [1,18; 5,47]; $p=0,0174$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

In der Fachinformation und dem EU-RMP zu Akeega® werden Thrombozytopenien als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (14, 118). In der Vergangenheit wurden Thrombozytopenien 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 (117). Diese sind im klinischen Alltag gut behandelbar (113-116).

Diese Toxizität trat im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab. Die mediane Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug im Interventionsarm 77,5 Tage vs. Kontrollarm 57 Tagen. Es gibt in der Therapie ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten zum einfachen und schnellen Management durch z. B. Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion. In der Studie MAGNITUDE wurden Thrombozytopenien mit Dosismodifizierungen (Unterbrechung bei 5% und Reduktion bei 0,5%) kontrolliert (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Thrombozytopenien führten bei keinem Patienten zu einem Absetzen der Therapie.

In der Vergangenheit wurden Thrombozytopenien bereits beim Einsatz von Niraparib beobachtet und sind allgemein eine bekannte Nebenwirkung der PARP-Inhibitoren, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind (113-116). 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.

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Leber- und Gallenerkrankungen* der Kategorie *unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* nach der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Das HR beträgt 8,59 [1,10; 67,32]; $p=0,0406$. In den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* sowie bei den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zeigen sich für diese SOC und PT kein signifikanter Unterschied.

Leber- und Gallenerkrankungen werden als ein wichtiges und bekanntes Risiko für Abirateron identifiziert (119). Die unerwünschten Ereignisse traten insgesamt früh im Behandlungsverlauf auf und sind durch ausreichend therapeutische Möglichkeiten durch z. B. regelmäßiges Monitoring und Dosisreduktion gut behandelbar. Bei 91,0% der Patienten war weder eine Dosisunterbrechungen oder -anpassungen noch ein Absetzen der Therapie notwendig. Weitere relevante Laborparameter der Leber, wie ein Anstieg der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase, sind nicht der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* zugeordnet, werden jedoch in der *AESI Hepatotoxizität* erfasst. Für diese AESI zeigt sich ein gehäuftes Auftreten dieser Laborparameter im Kontrollarm unter Behandlung von Abirateron. Für die *AESI Hepatotoxizität* ergibt sich durch die Erfassung aller relevanter Laborparameter und Symptome der Leber- und Gallenerkrankungen eine vergleichbare Verteilung der Ereignisse (Niraparib/AAP: 13/92 (14,1%) vs. AAP: 10/88 (11,4%), $HR=1,155$ [0,504; 2,651]; $p=0,7330$).

4.4.2.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämien

Unter der Behandlung mit Niraparib/AAP können hämatologische Nebenwirkungen auftreten. Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Anämien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *jedlichen unerwünschten Ereignisse* bei 42 Patienten und im Abirateron-Arm bei 22 Patienten aufgetreten. Das HR beträgt 2,01 [1,20; 3,36]; $p=0,0082$.

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Anämien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* bei 25 Patienten und im Abirateron-Arm bei 7 Patienten aufgetreten. Das HR beträgt 3,77 [1,63; 8,72]; $p=0,0019$.

Das unerwünschte Ereignis Anämie ist im Modulkapitel 4.4.2.4.2 bereits beschrieben und hinsichtlich der medizinischen Behandlungsrelevanz eingeordnet worden. Insgesamt ist die Nebenwirkung Anämie im mCRPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

Thrombozytopenien

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Thrombozytopenien) ist im Niraparib/AAP-Arm für die *jeglichen unerwünschten Ereignisse* bei 24 Patienten und im Abirateron-Arm bei 9 Patienten aufgetreten. Das Hazard Ratio beträgt 2,54 [1,18; 5,47]; $p=0,0174$.

Das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie ist im Modulkapitel 4.4.2.4.2 bereits beschrieben und hinsichtlich der medizinischen Behandlungsrelevanz eingeordnet worden. Insgesamt ist die Nebenwirkung Thrombozytopenie im mCRPC und im Rahmen der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bekannt und in der Regel gut behandelbar.

Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Niraparib/AAP im Vergleich zu AAP. Insbesondere die *PT Anämie* und die *PT Thrombozytopenie* zeigen hier einen statistisch signifikanten Nachteil der Interventionstherapie mit Niraparib/AAP. Diese Nachteile in einzelnen Endpunkten sind jedoch nicht geeignet, um einen Schaden in der Kategorie Nebenwirkungen abzuleiten. Die charakteristischen unerwünschten Ereignisse nach 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 und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Für die beobachteten Interaktionen in der Subgruppe *PSA-Wert über Median* aufgrund des studienspezifischen Median des PSA-Wertes in Höhe von 16,1 ng/ml sowie in der Subgruppe *vorherige taxanhaltige Chemotherapie* liegt jeweils keine biologische Rationale vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher im vorliegenden Dossier auf Basis der Zielpopulation in Modulkapitel 4.4. Die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreiem Überleben*, *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie*, *Zeit bis zur PSA Progression* sowie *BPI-SF durchschnittlicher* und *stärkster Schmerz* zeigen für die Studie MAGNITUDE für die Zielpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Akeega® auf.

4.4.2.6 Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 „Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung im

Median von 7 Monaten erzielt werden. Es ergibt sich im Gesamtüberleben eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung und Leitlinienempfehlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren für die patientenrelevanten Endpunkte von der Therapie mit Akeega® im Sinne einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, wie z. B. Krebschmerzen gemessen über den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, aber auch hinsichtlich der Verringerung des stärksten und durchschnittlichen Schmerzes gemessen mittels *BPI-SI*. Ebenso zeigt sich eine nachhaltige Verbesserung in den klinisch relevanten Endpunkten *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* und *Zeit bis zur PSA-Progression*. Dies führt zu einem Hinauszögern einer nachfolgenden zytotoxischen Krebsbehandlung sowie eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung, sodass erkrankungsbedingte Symptomaten und Komplikationen ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Gleichzeitig profitieren die Patienten von dem Erhalt der Lebensqualität, da insbesondere die Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden Ergebnisse in der Studie MAGNITUDE. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Niraparib/AAP verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlicher 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 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit unvorbehandeltem mCRPC und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) 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 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁶ 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.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison)*. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#dossier>.
2. 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) Vom 6. Juli 2023*. 2023 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900.pdf.
3. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, et al. *Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(18):3339-3351.
4. 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 die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023*. 2023 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL*. 2021 [abgerufen am: 19.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf.
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, et al. *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG-Guidelines on Prostate Cancer*. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145_owmj.pdf.
7. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-1134.

8. EMA. *European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assesment report EMEA/H/C/005932 for Niraparib/abiraterone acetate Fixed-dose Combination. CJNJ-67652000 (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet) plus prednisone/prednisolone.* 2023.
9. EMA. *European Medicines Agency. List of Outstanding Issues EMEA/H/C/005932 for Niraparib/abiraterone acetate Fixed-dose Combination. CJNJ-67652000 (niraparib/abiraterone acetate fixed-dose combination tablet) plus prednisone/prednisolone.* 2023.
10. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Akeega. International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate.* 2023 [abgerufen am: 30.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Lynparza. International non-proprietary name: olaparib.* 2022 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
12. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 3.2023.* 2023 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
13. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen Niraparib-Abirateron.* 2023.
14. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Akeega 50 mg/500 mg Filmtabletten, Akeega 100 mg/500 mg Filmtabletten.* 2023 [abgerufen am: 19.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_de.pdf.
15. 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: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf.
16. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-448 Niraparib/Abirateronacetat (Fixdosiskombination; FDC) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (Datum: 06.04.2022).* 2022.
17. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-299z Olaparib.* 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6343/2023-01-15_Informationen-zVT_Olaparib-D-900.pdf.

18. 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.
19. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63 (updated February 2022): Cochrane; 2022.
20. 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.
21. Bundesministerium der Justiz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2019 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
22. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 21.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
23. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. *Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102.
24. Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities*. Oncologist. 2016;21(8):940-945.
25. 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.
26. 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):1-16.
27. Janssen Research & Development LLC. *Final Clinical Study Report - 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 - MAGNITUDE - Protocol 64091742PCR3001; Phase 3 - JNJ-64091742 (niraparib)*. 2023.
28. 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: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
29. 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: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.

30. FDA. *Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*. 2018 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
31. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. 2013 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
32. 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 (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) Vom 1. Oktober 2020*. 2020 [abgerufen am: 23.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_TrG.pdf.
33. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2019 [abgerufen am: 26.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2909/2019-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-437.pdf.
34. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. *Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): Us Claims Database Analysis*. *Annals of Oncology*. 2014;25.
35. 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.
36. 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.
37. 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*. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1652-1659.
38. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. *Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer?* *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(4):380-384.
39. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. *Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review*. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-1192.
40. 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.
41. Oglesby A, Delea T, Hagiwara M, Zilber S, Berger A. *IMPACT OF BONE METASTASES (BM) ON HEALTH CARE COSTS BEFORE AND AFTER OCCURRENCE OF SKELETAL RELATED EVENTS (SRES) IN MEN WITH PROSTATE CANCER (PC)*. *Value in Health*. 2009;3(12):A46.
42. Hadaschik B, Hellmis E. *[Treatment of nonmetastatic CRPC : Androgen receptor inhibition as new treatment standard in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer with high risk of metastasis]*. *Urologe A*. 2021;60(6):753-759.

43. 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. 2018;37(1):61-71.
44. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. *Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer*. Support Care Cancer. 2007;15(7):869-876.
45. Miyoshi Y, Kawahara T, Yao M, Uemura H. *Clinical outcome of surgical management for symptomatic metastatic spinal cord compression from prostate cancer*. BMC urology. 2020;20(1):143.
46. Cole JS, Patchell RA. *Metastatic epidural spinal cord compression*. Lancet Neurol. 2008;7(5):459-466.
47. Leonel Almeida P, Jorge Pereira B. *Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far?* Prostate Cancer. 2018;2018:2654572.
48. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. *Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment*. Clin Ther. 2017;39(4):723-737.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Villavicencio H. *Quality of Life of Patients with Advanced and Metastatic Prostatic Carcinoma*. European Urology. 1993;24(Suppl. 2):118-121.
53. Meyhoff HH, Munck O, Juul C, Ingemann L, Nordling J, Hald T. *The Effect of Prostatectomy on Upper Urinary Tract Function*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 1982;16(2):97-103.
54. Nariculam J, Murphy DG, Jenner C, Sellars N, Gwyther S, Gordon SG, et al. *Nephrostomy insertion for patients with bilateral ureteric obstruction caused by prostate cancer*. Br J Radiol. 2009;82(979):571-576.
55. Droz JP, Flechon A, Terret C. *Prostate cancer: management of advanced disease*. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:89-94.
56. Friedlander JI, 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.
57. Oefelein MG. *Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer*. Urology. 2004;63(6):1117-1121.
58. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. 2020 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184482.
59. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2015;45(7):682-687.

60. 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.
61. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review*. Asian J Androl. 2012;14(2):226-231.
62. Singer EA, Srinivasan R. *Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: Toxicities and adverse events*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2012;30(4, Supplement):S15-S19.
63. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Enzalutamid*. 2019 [abgerufen am: 07.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf.
64. 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*. J Clin Oncol. 2016;34(12):1402-1418.
65. 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: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
66. 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.
67. 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)*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2011;20(10):1727-1736.
68. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0*. 2019 [abgerufen am: 13.07.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/07/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
69. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-343.
70. 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.
71. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
72. 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: 07.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
73. FACIT.org. *FACT-P (Version 4)*. 2007 [abgerufen am: 13.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.facit.org/_files/ugd/626819_bcdd612dbf734297a32172aa2873d7f4.pdf.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? : 2023* [abgerufen am: 10.07.2023]. 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>.
78. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report - Second Interim Analysis of Secondary and Other Endpoints (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 Treatment of Subjects With Metastatic Prostate Cancer - MAGNITUDE - Protocol 64091742PCR3001; Phase 3 - JNJ-64091742 (niraparib)*. 2023.
79. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials*. 2019 [abgerufen am: 10.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf.
80. Janatsek S, Arndt C, Windeler J. *G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen*. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen eV, Fachbereich Evidenzbasierte Medizin, Essen. 2004.
81. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. *Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial*. Ann Oncol. 2023;34(9):772-782.
82. Janssen Research & Development LLC. *clinicaltrials.gov: A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (MAGNITUDE)*. 2023 [abgerufen am: 10.07.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03748641>.
83. Janssen-Cilag International N.V. *EU-CTR: 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*. 2017 [abgerufen am: 10.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003364-12/DE>.
84. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer MAGNITUDE*. 2023.

85. Karolinska Institutet. *clinicaltrials.gov: ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer (ProBio)*. 2022 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835>.
86. Karolinska Institutet. *EudraCT: ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer*. 2018 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002350-78>.
87. Karolinska Institutet. *WHO ICTRP: ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2022 [abgerufen am: 05.10.2023]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903835>.
88. 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) vom 6. Juli 2023*. 2023 [abgerufen am: 23.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_TrG.pdf.
89. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Olaparib (D-900)*. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-917/2023-05-22_Wortprotokoll_Olaparib_D-900.pdf.
90. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Darolutamid (D-928)*. 2023 [abgerufen am: 22.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-934/2023-08-07_Wortprotokoll_Darolutamid_D-928.pdf.
91. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. *Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*. J Clin Oncol. 2014;32(7):671-677.
92. Lun DX, Chen NW, Feng JT, Yang XG, Xu ZW, Li F, et al. *Visceral Metastasis: A Prognostic Factor of Survival in Patients with Spinal Metastases*. Orthop Surg. 2020;12(2):552-560.
93. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA hier: Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-905)*. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-922/2023-06-05_Wortprotokoll_Trastuzumab-Deruxtecan_D_905.pdf.
94. Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. *Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches*. Radiat Oncol. 2018;13(1):98.
95. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. *The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival*. Eur J Cancer. 2010;46(3):517-525.
96. Lin TT, Chen YH, Wu YP, Chen SZ, Li XD, Lin YZ, et al. *Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients*. J Cancer. 2019;10(22):5608-5613.
97. Albala DM. *Imaging and treatment recommendations in patients with castrate-resistant prostate cancer*. Rev Urol. 2017;19(3):200-202.

98. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. *A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis*. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(21):6396-6403.
99. Davis MP. *Drug management of visceral pain: concepts from basic research*. *Pain Res Treat*. 2012;2012:265605.
100. Caraceni A, Portenoy RK. *An international survey of cancer pain characteristics and syndromes*. *PAIN*. 1999;82(3):263-274.
101. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, Pomp J, van Vulpen M, Leer JW, et al. *Quality of Life in Relation to Pain Response to Radiation Therapy for Painful Bone Metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):694-701.
102. DOCXCELLENCE GmbH. *Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Datenbestand: 30.04.2022. Auswertung vom 10.2023*. 2023.
103. Janssen Research & Development LLC. *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 Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer - Protocol 64091742PCR3001; Phase 3 - Amendment 4 - JNJ-64091742 (niraparib)*. 2022.
104. Janssen Research & Development LLC. *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 Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer - MAGNITUDE - Protocol 64091742PCR3001, Phase 3 - Amendment 6 - JNJ-64091742 (niraparib)*. 2021.
105. RKI. *Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19*. 2023 [abgerufen am: 19.07.2023].
106. Max-Planck-Gesellschaft. *Unterschiedliche Todesfallraten - Warum starben in Italien siebenmal so viele Infizierte an Covid-19 wie in Südkorea? : 2021* [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.mpg.de/16647475/covid19-unterschiedliche-todesfallraten#:~:text=Warum%20starben%20in%20Italien%20siebenmal,Covid%2D19%20wie%20in%20S%C3%BCdkorea%3F&text=W%C3%A4hrend%20in%20Italien%20Ende%20Juni,gut%20zwei%20Prozent%20der%20Infizierten>.
107. RKI. *Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19*. 2021 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html.
108. 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.
109. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen Niraparib-Abirateron - Kohorte 3*. 2023.
110. Sun W, Li J, Zhang Z, Su X. *Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials*. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):241-255.
111. Cai Z, Liu C, Chang C, Shen C, Yin Y, Yin X, et al. *Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: A systematic review and network meta-analysis*. *Pharmacol Res*. 2021;172:105808.
112. 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.

113. 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.
114. Nindra U, Hong JH, Balakrishnar B, Pal A, Chua W. *Review of Toxicities of PARP Inhibitors in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer*. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(1):183-193.
115. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Olaparib (D-581)*. 2021 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-580/2021-04-26_Wortprotokoll_Olaparib_D-581.pdf.
116. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Olaparib (D-615)*. 2021 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-627/2021-04-27_%20Wortprotokoll_Olaparib_D-615.pdf.
117. Grossmann M, Zajac JD. *Hematological changes during androgen deprivation therapy*. *Asian J Androl*. 2012;14(2):187-192.
118. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan niraparib/ abiraterone acetate fixed-dose combination tablet. Data lock point for current RMP 17 Jun 2022 Version number 1.4*. 2023.
119. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022*. 2022.
120. Sartor O, de Bono JS. *Metastatic Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2018;378(7):645-657.
121. Guinney J, Wang T, Laajala TD, Winner KK, Bare JC, Neto EC, et al. *Prediction of overall survival for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: development of a prognostic model through a crowdsourced challenge with open clinical trial data*. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):132-142.
122. Saad F, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman OB, et al. *Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study*. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1541-1559.
123. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. *Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)*. *Eur Urol*. 2014;66(5):815-825.
124. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. *Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer*. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1232-1237.
125. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, et al. *Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data*. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):233-239.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-151 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, August 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.09.2023	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(niraparib or nira or zejula).mp.	270
2	(mk 4827 or mk4827).mp.	8
3	(JNJ-64091742 or JNJ64091742 or gsk-3985771 or gsk3985771 or zl 2306 or zl2306).mp.	8
4	1 or 2 or 3	270
5	exp abiraterone acetate/	216
6	(abiraterone or zytiga or yonsa).mp	1131
7	(cb 7630 or cb7630).mp.	7
8	(jnj 212082 or jnj212082).mp.	9
9	(aap or aa-p).mp.	585
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	1555
11	4 and 10	21
12	(Akeega or CJNJ-67652000 or CJNJ67652000).mp.	1
13	11 or 12	21
14	remove duplicates from 13	21

Tabelle 4-152 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to September 18, 2023
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.09.2023
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (19) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18)

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

#	Suchbegriffe	Treffer
1	(niraparib or nira or zejula).mp	721
2	(mk 4827 or mk4827).mp.	16
3	(JNJ-64091742 or JNJ64091742 or gsk-3985771 or gsk3985771 or zl 2306 or zl2306).mp.	1
4	1 or 2 or 3	724
5	exp abiraterone acetate/	696
6	(abiraterone or zytiga or yonsa).mp.	3239
7	(cb 7630 or cb7630).mp.	6
8	(jnj 212082 or jnj212082).mp.	2
9	(aap or aa-p).mp.	5151
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	8282
11	4 and 10	14
12	(Akeega or CJNJ-67652000 or CJNJ67652000).mp.	1
13	11 or 12	14
14	randomized controlled trial.pt.	600152
15	controlled clinical trial.pt.	95422
16	randomi#ed.ab.	736905
17	placebo.ab.	241524
18	clinical trials as topic.sh.	201292
19	randomly.ab	416750
20	trial.ti.	292949
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1594721
22	exp animals/ not humans.sh.	5156342
23	21 not 22	1470367
24	randomized controlled trial.pt.	600153
25	randomi#ed.mp.	1080815
26	placebo*.mp	263930
27	24 or 28 or 26	1157297
28	13 and 23	4
29	13 and 27	3
30	28 or 29	4
31	remove duplicates from 30	4

Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2023 September 18	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.09.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (18)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp niraparib/	2689
2	(niraparib or nira or zejula).mp.	2989
3	(mk 4827 or mk4827).mp.	275
4	(JNJ-64091742 or JNJ64091742 or gsk-3985771 or gsk3985771 or zl 2306 or zl2306).mp.	8
5	(1038915-64-8 or 1613220-15-7).rn.	1671
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3065
7	exp abiraterone acetate/	3695
8	(abiraterone or zytiga or yonsa).mp.	10516
9	(cb 7630 or cb7630).mp.	41
10	(jnj 212082 or jnj212082).mp.	4
11	154229-18-2.rn.	3101
12	(aap or aa-p).mp.	7934
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	18063
14	6 and 13	214
15	(Akeega or CJNJ-67652000 or CJNJ67652000).mp.	1
16	14 or 15	214
17	random*.tw.	1973946
18	placebo*.mp.	524334
19	double-blind*.tw.	244722
20	17 or 18 or 19	2252312
21	16 and 20	71
22	remove duplicates from 21	70

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	21.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
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))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 [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/search?term=(akeega%20OR%20CJN-J67652000%20OR%20CJNJ67652000)%20OR%20((niraparib%20OR%20nira%20OR%20zejula%20OR%20mk4827%20OR%20mk%204827%20OR%20%20JNJ%2064091742%20OR%20JNJ-64091742%20OR%20zl2306%20OR%20zl%202306)%20AND%20(abiraterone%20OR%20zytiga%20OR%20yonsa%20OR%20cb%207630%20OR%20cb7630%20OR%20jnj%20212082%20OR%20jnj212082))OR%20((niraparib%20OR%20nira%20OR%20zejula%20OR%20mk4827%20OR%20mk%204827%20OR%20%20JNJ%2064091742%20OR%20JNJ-64091742%20OR%20zl2306%20OR%20zl%202306)%20AND%20(abiraterone%20

	0OR%20zytiga%20OR%20yonsa%20OR%20cb%207630%20OR%20cb7630%20OR%20jnj%20212082%20OR%20jnj212082))
Treffer	11

Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
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 z12306 OR (z1 2306)) AND (abiraterone OR zytiga OR yonsa OR cb7630 OR (cb 7630) OR jnj212082 OR (jnj 212082))) [Search Terms]
Treffer	6

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System

Studienregister	EU Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	21.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	akeega CJNJ67652000 CJN-J67652000 niraparib nira zejula mk4827 JNJ-64091742 z12306 im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	0

Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche auf dem WHO ICTRP Search Portal

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	21.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
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)) [Search Terms]
Treffer	12 Trials with 39 records

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Binti Saad M, Chi KN, Jung W, Pang ST, Attard G, Sandhu SK, et al. <i>158MO Niraparib with abiraterone acetate and prednisone (NIRA+AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR+) gene alterations: Asian subgroup analysis of the MAGNITUDE study.</i> Annals of Oncology. 2022;33(Supplement 9):S1496.	Publikationstyp
2	Castro E, Chi KN, Sandhu S, Olmos D, Attard G, Saad M, et al. <i>Impact of run-in treatment with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in the MAGNITUDE study of niraparib (NIRA) and AAP in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations.</i> Journal of Clinical Oncology. 2023;41(6 Supplement):172.	Publikationstyp
3	Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. <i>Should one use the combination of abiraterone and poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as first-line therapy for all patients with metastatic castration-resistant prostate cancer?</i> Future Oncology. 2022;18(39):4235-4238.	Publikationstyp
4	Chi KN, Rathkopf D, Attard G, Smith MR, Efstathiou E, Olmos D, et al. <i>A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of niraparib plus abiraterone acetate and prednisone versus abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic prostate cancer (NCT03748641).</i> Annals of Oncology. 2019;30(Supplement 5):v354.	Publikationstyp
5	Chi KN, Rathkopf DE, Attard G, Smith MR, Efstathiou E, Olmos D, et al. <i>A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of niraparib plus abiraterone acetate and prednisone versus abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic prostate cancer (NCT03748641).</i> Journal of Clinical Oncology. 2020;38(6 Supplement).	Publikationstyp
6	Chi KN, Rathkopf DE, Attard G, Smith MR, Efstathiou E, Olmos D, et al. <i>A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of niraparib plus abiraterone acetate and prednisone versus abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic prostate cancer (MAGNITUDE).</i> Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15).	Publikationstyp
7	Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. <i>Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients</i>	Publikationstyp

	<i>(pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(6 SUPPL).</i>	
8	Efstathiou E, Smith MR, Sandhu S, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. <i>Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Second interim analysis (IA2) of MAGNITUDE. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(6 Supplement):170.</i>	Publikationstyp
9	Rathkopf DE, Roubaud G, Chi KN, Sandhu S, Efstathiou E, Attard G, et al. <i>Health-related quality of life (HRQoL) and pain in the MAGNITUDE study of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16 Supplement 1).</i>	Publikationstyp
10	Sandhu S, Attard G, Olmos D, Efstathiou E, Castro E, Rathkopf DE, et al. <i>Gene-by-gene analysis in the MAGNITUDE study of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16 Supplement 1).</i>	Publikationstyp
11	Schlack K, Sandhu S, Attard G, Olmos D, Efstathiou E, Castro E, et al. <i>Gen für Gen-Analyse in der MAGNITUDE-Studie mit Niraparib (NIRA) und Abirateronacetat plus Prednison (AAP) bei Patienten (pts) mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und homologen Rekombinationsreparatur (HRR) Genveränderungen. Oncology Research and Treatment. 2022;45:185.</i>	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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-159 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-7)
ClinicalTrials.gov	11	10	1
EU-CTR	6	5	1
WHO ICTRP	12	11	1
Summe	29	26	3

Tabelle 4-160 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02924766	Janssen Research & Development, LLC. October 3 2016. A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02924766	Studientyp
2	NCT03431350	Janssen Research & Development, LLC. March 2 2018. A Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03431350	Komparator

3	NCT03903835	Karolinska Institutet[, The Swedish Research Council], Kom Op Tegen Kanker, [Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. February 1 2019. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03903835	Studienstatus
4	NCT04194554	University of Michigan Rogel Cancer Center[, Janssen Scientific Affairs, LLC. November 6 2020. .A Multi-Center Trial of Androgen Suppression With Abiraterone Acetate, Leuprolide, PARP Inhibition and Stereotactic Body Radiotherapy in Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04194554	Population
5	NCT04497844	Janssen Research & Development, LLC. September 23 2020. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04497844	Population
6	NCT04577833	Janssen Research & Development, LLC. November 13 2020. A Study of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04577833	Komparator
7	NCT04812366	University of British Columbia, Janssen Inc., University Health Network, Toronto. September 21 2021. Genomic Biomarker-Selected Umbrella Neoadjuvant Study for High Risk Localized Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04812366	Population
8	NCT04947254	M.D. Anderson Cancer Center. August 5 2021. Androgen Ablation Therapy With or Without Niraparib After Radiation Therapy for the Treatment of High-Risk Localized or Locally Advanced Prostate Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04947254	Population
9	NCT05401214	Janssen Research & Development, LLC. Pre-approval Access Single Patient Request for Niraparib Abiraterone Acetate Combination (Nira/AA Combination) https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05401214	Studientyp
10	NCT05689021	Mayo Clinic. July 7 2023. CJNJ-67652000 and Prednisone for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and SPOP Gene Mutations https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05689021	Studientyp

<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
12	2016-002057-38	Janssen-Cilag International, N. V. 2016 A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38	Intervention
13	2017-003552-23	Janssen-Cilag International, N. V. 2018 A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23	Komparator
14	2017-004927-56	Sierra Oncology, Inc 2018 A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004927-56	Intervention
15	2018-002350-78	Karolinska Institutet. 2018 ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	Studienstatus
16	2020-002209-25	Janssen-Cilag International, N. V. 2020 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) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002209-25	Population
<i>WHO ICTRP</i>			
17	NCT05689021	Mayo Clinic. 2023. Phase 2 Study of CJNJ-67652000 (Niraparib/Abiraterone Acetate Fixed-Dose Combination) and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Associated With SPOP Mutation With or Without Homologous Recombination Deficiency <Acronym>	Studientyp

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05689021	
18	NCT05401214	Janssen Research & Development, L. L. C. 2022. Pre-Approval Access Single Patient Request for Niraparib / Abiraterone Acetate Combination (Nira/AA Combination) <Acronym/> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05401214	Studientyp
19	NCT04947254	M. D. Anderson Cancer Center. 2021. Phase II Trial of Primary Radiotherapy With Androgen Ablation With or Without Adjuvant Niraparib for Selected High-Risk Locoregional Prostate Cancer <Acronym/> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04947254	Population
20	NCT04812366	University of British Columbia, Janssen, Inc, University Health Network, Toronto. 2021. Genomic Biomarker-Selected Umbrella Neoadjuvant Study for High Risk Localized Prostate Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT04812366	Population
21	NCT04577833	Janssen Research & Development, L. L. C. 2020. An Open-label, Randomized Study to Assess the Relative Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE) of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer <Acronym/> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04577833	Komparator
22	NCT04497844	Janssen Research & Development, L. L. C. 2020. 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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497844	Population
23	NCT04194554	University of Michigan Rogel Cancer Center, Janssen Scientific Affairs, L. L. C. 2019. A Multi-Center Trial of Androgen Suppression With Abiraterone aCetate, LEuprolide, PARP Inhibition and Stereotactic Body Radiotherapy (ASCLEPIuS): A Phase I/2 Trial in High Risk and Node Positive Prostate Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194554	Population
24	NCT03903835	Karolinska Institutet, The Swedish Research, Council Kom Op Tegen, Kanker, Janssen Pharmaceutica N.V, Belgium. 2019. ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT03903835	Studienstatus

25	NCT02924766	Janssen Research & Development, L. L. C. 2016. A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924766	Studientyp
26	EUCTR2017-003552-23-GB	Janssen-Cilag International, N. V. 2017 A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – QUEST https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23	Komparator

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 4-161 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 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie MAGNITUDE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Niraparib in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison (Niraparib/AAP) versus Abirateronacetat plus Prednison (AAP) bei erwachsenen Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit und ohne Mutationen in HRR-Genen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit 3 Kohorten:</p> <p><u>Kohorte 1: Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch)</u></p> <p>Kohorte 1 untersucht die Kombination aus Niraparib/AAP versus Placebo/AAP bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung zum mCRPC fortgeschritten ist und die Mutationen in HRR-Genen aufweisen.</p> <p><u>Kohorte 2: Patienten mit mCRPC und keinen Mutationen in HRR-Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch)</u></p> <p>Kohorte 2 untersuchte die Kombination aus Niraparib/AAP versus Placebo/AAP bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung zum mCRPC fortgeschritten ist und die keine Mutationen in HRR-Genen aufweisen. Da es nur limitierte Informationen in Bezug auf die Wirksamkeit bei Patienten ohne Mutationen in HRR-Genen für die Kombinationstherapie gab, wurde eine Futilityanalyse nach dem Einschluss von 247 Patienten in Kohorte 2 durchgeführt. Die präspezifizierte Futilityanalyse für Kohorte 2 wurde am 13. August 2020, basierend auf der präspezifizierten erforderlichen Anzahl von Ereignissen, durch ein unabhängiges Data-Monitoring-Komitee (IDMC) überprüft. Die Futilitykriterien wurden erreicht und die Kohorte 2 wurde durch das IDMC für gescheitert erklärt. <u>Weitere Details siehe unter Item 7b.</u></p> <p><u>Kohorte 3: Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen, die eine fixe Tablettenformulierung von Niraparib/AA (plus Prednison) mit HRR-Mutationen erhalten</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Der Einschluss dieser separaten, offenen Kohorte, erfolgte, nachdem die Rekrutierung in Kohorte 1 und 2 abgeschlossen war (unter Protokoll Amendment 4).</p> <p>Für die Studienarmenarme der Kohorte 1 und 2 gilt das Randomisierungsverhältnis 1:1. Kohorte 3 ist offen. Die Randomisierung ist hier nicht anwendbar.</p> <p><u>Studienphasen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Pre-Screening-Phase zur Bestimmung der Biomarker (HRR-Mutationsstatus):</u> Die Pre-Screening-Aktivitäten zur Bestimmung des Biomarker-Status können jederzeit vor der Screeningphase stattfinden und erfolgen anhand von Plasma und/oder Gewebeprobe des Patienten. In China erfolgte die Bestimmung des Biomarkerstatus (in der Keimbahn) bei den Patienten anhand einer Blutprobe. Das Biomarker-Panel erfasste dabei folgende Mutationen: <i>BRCA1, BRCA2, CDK12, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, HDAC2, ATM</i> (ATM vor Implementierung von Protokoll Amendment 3, <i>CDK12</i> mit Implementierung Amendment 4). Die Patienten sollten innerhalb von 6 Wochen nach Erhalt des finalen Ergebnisses des Biomarkerstaus in die Screening-Phase eintreten. Die Pre-Screening-Kriterien (<u>unter Item 4 a aufgeführt</u>) müssen eingehalten werden. Die Einteilung des Patienten in die jeweilige Kohorte 1 oder Kohorte 2 basiert auf dem HRR-Mutationsstatus. 2. <u>Screening-Phase:</u> Die reguläre Screening-Phase bis zu 28 Tage vor der Randomisierung umfasst die Prüfung der Eignung der Patienten für den Studieneinschluss nach den Ein- und Ausschlusskriterien (<u>siehe unter Item 4a</u>). 3. <u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlung der Kohorte 1 und 2 ist doppelblind, während die Behandlung der Kohorte 3 offen durchgeführt wird. Ein Behandlungszyklus ist definiert als 28 Tage. Die Therapie startet mit Zyklus 1 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,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>4. <u>Follow-up Phase:</u> Nachbeobachtungsphase aller Patienten alle 3 Monate bis zu 5 Jahre (60 Monate) oder bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung/Abbruch der Studie. Nachbeobachtung des Überlebens, Einleitung einer Folgetherapie fürs Prostatakarzinom sowie der Status des Fortschreitens der Erkrankung unter den nachfolgenden Therapien wurden erhoben. Des Weiteren werden Informationen für die sekundären/explorative Endpunkte (EQ-5D-5L, FACT-P, Schmerz gemäß BPI-SF), Folgetherapien, Bestrahlung, krebsbezogene Verfahren, symptomatische Progression und morbide Ereignisse weiterhin erfasst. Die patientenberichteten Endpunkte werden alle 3 Monate bis 2 Jahre nach Behandlungsende (EQ-5D-5L, FACT-P, Schmerz gemäß BPI-SF) erfasst. Während der Follow-up Phase werden Todesfälle einschließlich der damit verbundenen Begleitmedikation weiterhin erfasst und gemeldet.</p> <p><u>Verlängerungsphase:</u></p> <p>Patienten der Studie MAGNITUDE, die noch unter Behandlung stehen, können nach dem finalen Database lock (09.06.2023) in die Verlängerungsphase (entweder in die offene Beobachtung oder in die Langzeitbeobachtung) eintreten, abhängig von der Kohortenzuordnung. Patienten der Kohorte 1 und der Kohorte 2, welche nicht in die Futilityanalyse eingeschlossen wurden, können in diese Verlängerungsphase (offene Beobachtung oder Langzeitbeobachtung) eingeschlossen werden. Patienten der Kohorte 3 werden in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen.</p> <p><u>Offene Beobachtungsphase:</u> In der offenen Beobachtung können Patienten aus Kohorte 1, die während der Behandlungsphase Niraparib/AAP bekommen haben und weiterhin unter Behandlung sind, die Therapie bis zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Abbruch der Therapie weiter erhalten oder beenden, wenn es eine Benachrichtigung vom Sponsor über eine andere Möglichkeit zur weiteren Versorgung mit der Studienmedikation gibt, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Patienten, die während der Behandlungsphase im Kontrollarm Abirateron erhalten haben und weiterhin unter Behandlung sind, können, sofern sie die entsprechenden Einschlusskriterien (siehe Amendment 6 des Studienprotokolls S. 96) bis zu 28 Tage vor Initiierung der offenen Beobachtung erfüllen, eine Behandlung mit Niraparib/AAP beginnen. Falls Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllen, kann eine alleinige Behandlung mit AAP fortgesetzt werden. Patienten, die in der Behandlung mit Niraparib/AAP alleinig Abirateron aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen mussten, können Niraparib als Monotherapie erhalten oder wenn die unerwünschten Ereignisse auf Niraparib zurückzuführen waren, nur AAP erhalten.</p> <p><u>Langzeitbeobachtungsphase:</u> Die Patienten aus Kohorte 2, die nach der Futilityanalyse noch unter Behandlung stehen, treten in die Langzeitbeobachtungsphase ein. Patienten der Kohorte 3 werden ebenfalls in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen. Patienten, die in die Langzeitbeobachtungsphase eintreten, erhalten weiterhin die Studientherapie, die sie zum Zeitpunkt des Übergangs in diese Phase erhalten haben. Die Datenerfassung beschränkt sich auf die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Keine anderen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Wirksamkeit werden während der Langzeitbeobachtungsphase erhoben. Keine Analysen sind in der Langzeitbeobachtungsphase geplant.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>6 Studienprotokoll Amendments:</u> Amendment 1 (10. April 2019):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung der BPI-SF #3 während des Screening-Zeitraums wurde präzisiert, • PRO-CTCAE-Erhebung für englischsprachige Patienten in den USA-Studienzentren wurden hinzugefügt, • Der Text bezüglich der MDS/AML-Bewertung wurde geändert, um klarzustellen, dass die Tests, sofern klinisch indiziert lokal und nicht zentral durchgeführt werden sollten, <p>Amendment 2 (30. September 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der sekundären Endpunkte (u. a. „Zeit bis zur symptomatischen Progression“), • Die Erfassung von Schmerzen mit dem BPI-SF #3 (monatlich/per Zyklus) wurde von der täglichen Erfassung zu einer monatlichen Erhebung angepasst. <p>Amendment 3 (12. Februar 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung des Einschlusses von Patienten mit <i>ATM</i>-Mutationen in Kohorte 1, weil externe Daten andeuteten, dass diese Patienten nicht von einer Behandlung mit einem PARP-Inhibitor profitieren, • Präspezifizierung der Subgruppe Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen (mindestens 50% Anteil der Kohorte 1); Erlaubnis des Testens auf <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in den Keimbahnen (als Einschlusskriterium). <p>Amendment 4 (3. Juli 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des SAP für Kohorte 1 und 2, • Einschluss der separaten offenen Kohorte 3, • Änderung der Begrifflichkeit von DRD-Genen auf Mutation in HRR-Genen, um den Einschluss von einer breiteren Patientenpopulation (Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation) zu ermöglichen. <p>Amendment 5 (29. Januar 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitete Safety Monitoring (Sicherheitsüberwachung) und Leitlinien auf der Grundlage von Aktualisierungen der wichtigsten Sicherheitsinformationen zu Niraparib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Verfahren für Patienten, die in die Verlängerungsphase übergehen (Offene Beobachtungsphase oder Langzeitbeobachtungsphase) + Umgang hier mit den Patienten aus Kohorte 2, die weiterhin therapiert werden können. <p>Amendment 6 (30. September 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angleichung an den SAP-Amendment 3: Update des Analyseansatzes und Auswertungszeitpunkte der Kohorte 1 nachdem die Futilityanalyse für Kohorte 2 nach Einschluss von 247 Patienten erreicht und vom IDMC gereviewt wurde. Keine weiteren Patienten wurden in Kohorte 2 nach der Futilityanalyse mehr aufgenommen. 14 Patienten mit CDK12 Mutationen wurden in Kohorte 2 eingeschlossen. Diese Patienten bleiben verblindet und werden in Kohorte 1 als Sensitivitätsanalysen eingeschlossen. <p>Weitere Änderungen: Es gab fünf China-spezifische Amendments in Bezug auf das Studienprotokoll.</p> <p style="padding-left: 40px;">Amendment 1/CHN-1 (15. Juli 2019) Amendment 2/CHN-2 (24. Januar 2020) Amendment 3 (12. Februar 2020) Amendment 4 (3. Juli 2020) Amendment 5/CHN-4 (27. April 2021)</p> <p>Zwei Appendixes wurde während der COVID-19 Pandemie als Leitlinie herausgegeben. Details hierzu siehe Kapitel 4.3.1.2.1.9.</p> <p style="padding-left: 40px;">COVID-19 Appendix v1 (17. April 2020) COVID-19 Appendix v2 (11. Juni 2020)</p> <p><u>4 SAP-Amendments:</u></p> <p>Amendment 1 (29. Oktober 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der sekundären Endpunkte der Studie gemäß Protokoll Amendment 2, • Festlegung des anfänglichen Typ-1-Fehlers (Alpha) und der Gewichtung für das Alpha-Recycling unter den drei sekundären Endpunkten. <p>Amendment 2 (7. Juli 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung Ablauf der Auswertung für Patienten der <i>BRCA</i>-Subgruppe in Kohorte 1, • SAP für die neu hinzugefügte FDC-Kohorte (Kohorte 3) im Rahmen des Protokollamendment 4,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> • Plan für die Futility-Analyse in Kohorte 2 wird aktualisiert. <p>Amendment 3 (1. Oktober 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung an Protokollamendment 5 und Klarstellung der Teststrategie für sekundäre Endpunkte in Kohorte 1, nachdem Futility für Kohorte 2 erreicht wurde, • Kohorte 2 (ausgenommen die 14 Probanden mit <i>CDK12</i>-Mutation, die nicht in die Futility-Analyse einbezogen wurden) wurden entblindet, • Zuordnung des Gesamt-Alpha von 0,05 den sekundären Endpunkten für Kohorte 1, nachdem der primäre Endpunkt des rPFS für die <i>BRCA</i>-Untergruppe und Kohorte 1 getestet wurde, • Analyseplan für eine Gen-für-Gen-Wirksamkeitsanalyse, • Analyseplans für COVID-19-bezogene Daten. <p>Amendment 4 (2. Juni 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die sekundären Endpunkte <i>OS</i>, <i>TCC</i> und <i>TSP</i> werden gemäß dem vorgegebenen Testschema in der IA 2 und der abschließenden Analyse weiter getestet, wenn etwa 170 bzw. 246 Todesfälle beobachtet werden. • Auf der Grundlage des Ergebnisses der IA1 und in Zusammenarbeit mit dem IDMC ist der Sponsor nun entblindet, um die Zulassungsanträge zu unterstützen. Die Studie bleibt für das BICR, die Prüfer und die Patienten verblindet. • Anpassung des Alpha Spending für die Endpunkte TCC/TSP für die IA2.
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien Pre-Screening-Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. ≥ 18 Jahre 3. Histologisch bestätigtes Prostatakarzinom 4. Patient kann eine Blutprobe für die Bestimmung von der Mutation in HRR-Genen bereitstellen 5. Einverständnis des Patienten eine Tumorgewerbsprobe (archiviert oder kürzlich gesammelt) zur Bestimmung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Mutation in HRR-Genen (hierzu gehören folgende HRR-Gene: <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CDK12</i>, <i>FANCA</i>, <i>PALB2</i>, <i>CHEK2</i>, <i>BRIP1</i>, <i>HDAC2</i>, <i>ATM</i> (<i>ATM</i> vor Implementierung von Protokoll Amendment 3))</p> <p>6. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) (Einnahme eines GnRH-Analoga oder erfolgte bilaterale Orchiectomie zu Studienbeginn)</p> <p><u>Einschlusskriterien Screening-Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HRR-Mutationen Status: <ol style="list-style-type: none"> a. Kohorte 1: Nachweis von Mutationen in HRR-Genen. b. Kohorte 2: kein Nachweis von Mutationen in HRR-Genen. c. Kohorte 3: Nachweis von Mutationen in HRR-Genen (siehe Details im Studienprotokoll Amendment 6, Attachment 4). 2. Nachgewiesene Metastasen durch eine Skelettszintigrafie oder ein CT oder ein MRT. 3. Metastasiertes Prostatakarzinom bei einem Testosteronspiegel von ≤ 50 ng/dl unter einer Therapie mit einem GnRH-Analoga oder nach einer bilateralen Orchiectomie nachgewiesen durch eine prostata-spezifische Antigen-(PSA)-Progression oder radiographische Progression. 4. Geeignet die Therapie mit einem GnRH-Analoga während der Studie weiterzuführen, wenn keine operative Kastration erfolgte. 5. ECOG-PS 0 oder 1. 6. Score von ≤ 3 auf dem BPI-SF Frage #3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden). 7. Klinische Laborwerte in der Screening-Phase: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.5 \times 10^9/l$. b. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl, unabhängig von Transfusionen (mindestens 30 Tage). c. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$. d. Serum-Albumin $\geq 3,0$ g/dl.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>e. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min entweder berechnet oder direkt über eine 24-Stunden-Urinsammlung gemessen.</p> <p>f. Serum-Kalium $\geq 3,5$ mmol/l.</p> <p>g. Serum-Total-Bilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert des Normalwertes oder direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ oberer Grenzwert des Normalwertes (Bei Patienten mit Gilbert Syndrom können Patienten als geeignet durch den medizinischen Monitor bestimmt werden, wenn das Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ oberer Grenzwert des Normalwertes (direkt gemessen) ist, oder wenn das direkte Bilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert des Normalwertes (indirekt gemessen) ist.</p> <p>h. Aspartat Aminotransferase und Alanin Aminotransferase $\leq 3 \times$ oberer Grenzwert des Normalwertes.</p> <p>8. In der Lage sein, die Studienmedikation (Tabletten und Kapseln) im Ganzen zu schlucken.</p> <p>9. Um das Risiko einer Arzneimittelexposition über das Ejakulat zu vermeiden (auch bei Männern mit Vasektomie), müssen die Patienten während der Einnahme des Studienmedikamentes und für 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikamentes zustimmen bei sexuellen Aktivitäten ein Kondom zu benutzen und kein Sperma zu spenden.</p> <p>10. Bereitschaft und Fähigkeit, die in diesem Protokoll genannten Einschränkungen und Verbote einzuhalten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien Screening-Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor. 2. Systematische Therapie im mCRPC (neue androgenrezeptor-gerichtete Behandlung der zweiten Generation, wie Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>taxanhaltige Chemotherapie oder mehr als 4 Monate Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison vor der Randomisierung) oder Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison außerhalb des mCRPC.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Für Patienten, die 2-4 Monate eine Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison vor Randomisierung des mCRPC erhalten haben, liegt ein Nachweis durch PSA (nach PCWG3-Kriterien) während des Screenings vor. Diese Patienten benötigen 2 PSA-Werte während der Pre-Screening- und Screening Phase. Der zweite PSA-Wert sollte innerhalb 2 Wochen nach Randomisierung vorliegen. Wird ein PSA-Anstieg als Folge eines Schubs vermutet, soll der Investigator bestätigen, dass es sich nicht um eine radiographische Progression handelt (für weitere Details siehe Protokoll Amendment 6 – Abschnitt 9.1.3). 4. Symptomatische Hirnmetastasen. 5. Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose: MDS oder AML. 6. Andere frühere bösartige Erkrankungen (Ausnahme: adäquat behandeltes Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom, oberflächliches Blasenkarzinom oder jeder andere Krebs in situ in kompletter Remission) ≤ 2 Jahre vor Randomisierung oder eine bösartige Erkrankung, die derzeit eine aktive systemische Therapie erfordert. 7. Schwere oder instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder Ischämie, die einen Koronararterien-Bypass, Graft-Bypass oder Stent innerhalb der letzten 6 Monate erfordert, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Lungenembolie, zerebrovaskuläres Ereignis einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung oder Herzerkrankung Klasse II bis IV nach der New York Heart Association (NYHA).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>8. Vorliegen einer unkontrollierten Hypertonie (anhaltender systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg). Patienten mit Bluthochdruck in der Vorgeschichte sind erlaubt, wenn der Blutdruck durch eine antihypertensive Behandlung innerhalb dieser Grenzen liegt.</p> <p>9. Aktuelle für einer der folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Jeder medizinischer Zustand, der die Einnahme von Prednison nicht zulässt. b. Jede chronische Erkrankung, die eine höhere Kortikosteroiddosis als 10 mg Prednison (oder Äquivalentes) einmal täglich, bedarf. <p>10. Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung (nachgewiesen durch Aszites, Enzephalopathie oder Blutungsstörungen infolge einer Leberfunktionsstörung).</p> <p>11. Vorgeschichte einer adrenalen Dysfunktion.</p> <p>12. Bekannte Allergien, Hypersensitivität oder Intoleranz gegen Abirateronacetat oder Niraparib oder dazugehörige Hilfsstoffe (siehe Investigatorbroschüre).</p> <p>13. Patienten, die ein Opioid-Analgetika zum Zeitpunkt des Screenings erhalten.</p> <p>14. HIV-positive Personen mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sie erhalten keine hoch aktive antiretrovirale Therapie. b. Sie erhalten eine antiretrovirale Therapie, die mit dem Studienmedikament interferieren könnten (Rücksprache mit Sponsor zur Überprüfung der Medikation vor der Aufnahme in die Studie). c. Eine Änderung der antiretroviralen Therapie innerhalb von 6 Monaten nach Beginn des Screenings (außer wenn nach Rücksprache mit dem Sponsor zum Ausschlusskriterium 14.b. eine Änderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>vorgenommen wird, um eine mögliche Wechselwirkung mit dem Studienmedikament zu vermeiden).</p> <p>d. CD4-Zahl < 350 beim Screening.</p> <p>e. Eine für das erworbene Immundefektsyndrom definierende opportunistische Infektion innerhalb von 6 Monaten vor Beginn des Screenings.</p> <p>15. Patienten, die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung eine der folgenden Punkte aufwiesen:</p> <p>a. Eine Transfusion (Blutplättchen oder rote Blutkörperchen).</p> <p>b. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren.</p> <p>c. Ein Prüfpräparat zur Behandlung von Prostatakrebs.</p> <p>d. Größere chirurgische Eingriffe (der Sponsor sollte befragt werden, was ein größerer chirurgischer Eingriff ist).</p> <p>e. Strahlentherapie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 205 Zentren in 26 Ländern: Argentinien (7 Standorte); Australien (11 Standorte); Belgien (5 Standorte); Brasilien (19 Standorte); Bulgarien (1 Standort); Kanada (5 Standorte); China (10 Standorte); Tschechische Republik (5 Standorte); Frankreich (9 Standorte); Deutschland (3 Standorte); Ungarn (7 Standorte); Italien (9 Standorte); Malaysia (6 Standorte); Mexiko (3 Standorte); Niederlande (4 Standorte); Polen (9 Standorte); Portugal (1 Standort); Russische Föderation (16 Standorte); Südkorea (14 Standorte); Spanien (11 Standorte); Schweden (2 Standorte); Taiwan (8 Standorte); Türkei (10 Standorte); Ukraine (11 Standorte); Vereinigtes Königreich (4 Standorte); Vereinigte Staaten (15 Standorte).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Kohorte 1:</u></p> <p>Interventionsarm: 200 mg Niraparib (2 × 100 mg 1 × täglich) in Kombination mit Abirateronacetat (AA) 1000 mg (1 × täglich 4 × 250 mg) plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg)</p> <p>Kontrollarm: 200 mg Placebo (2 × 100 mg 1 × täglich) in Kombination mit Abirateronacetat (AA) 1000 mg (1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>× täglich 4 × 250 mg) plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg)</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Interventionsarm: 200 mg Niraparib (2 × 100 mg 1 × täglich) in Kombination mit Abirateronacetat (AA) 1000 mg (1 × täglich 4 × 250 mg) plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg) Kontrollarm: 200 mg Placebo (2 × 100 mg 1 × täglich) in Kombination mit Abirateronacetat (AA) 1000 mg (1 × täglich 4 × 250 mg) plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Zusätzlich gibt es diese separate, offene Kohorte zur Evaluierung der fixen Tablettenformulierung Niraparib/AAP in der klinischen Praxis. Die Patienten erhalten Niraparib/AA 200mg/1000 mg 1 × täglich in 2 Kombinationstabletten plus Prednison 10 mg (2 × täglich 5 mg). Für die Dosismodifikationen im Rahmen des Nebenwirkungsmanagement laut Studienprotokoll ist 50 mg Niraparib/500 mg AA verfügbar.</p> <p><u>Eine konventionelle ADT muss bei Patienten, bei denen keine operative Kastration erfolgte, fortgesetzt werden. Den Patienten ist es erlaubt sich einer bilateralen Orchiektomie anstatt einer konventionellen ADT während der Studie zu unterziehen.</u></p> <p><u>Ende der Therapie:</u> Fortlaufende Behandlung (28 Tage pro Zyklus) bis Auftritt einer der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression • Inakzeptable Toxizität • Tod • Sponsor beendet die Studie <p>Folgetherapien nach Abbruch der Behandlung werden je Therapiearm und je geographische Region erfasst.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<p><u>Primäre Zielkriterium:</u> <i>Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)</i> – bewertet durch das BICR für die erste Interimsanalyse, –definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiographischen Progression oder bis zum Tod, je</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. <i>rPFS</i> 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 1.1) durch das BICR bewertet.).</p> <p>Das <i>rPFS</i> 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 1.1) durch das BICR bewertet.</p> <p>Radiographische Progression wird dabei wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortschreiten von Weichgewebsläsionen, gemessen anhand CT oder MRT gemäß der Definition in RECIST 1.1 (108) - Fortschreiten von Knochenläsionen, die mittels -Knochenscan und auf der Grundlage der PCWG3-Kriterien (64) beobachtet werden. Unter diesen Kriterien muss jede Knochenprogression durch eine 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. <p>Ein Fortschreiten der Knochenerkrankung ist definiert als eines der folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei deren Scan zu Woche 8 ≥ 2 neue Knochenläsionen festgestellt werden, fallen in eine der die 2 folgenden Kategorien: <ol style="list-style-type: none"> a. 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. b. 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Fortschreitens des Knochenscans betrachtet, wenn diese neuen Läsionen durch einen nachfolgenden Scan ≥ 6 Wochen später bestätigt werden.</p> <p>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.</p> <p><u>Weitere Zielkriterien (Wirksamkeit):</u></p> <p><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.</p> <p><i>Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)</i>, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens einer der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> f) <i>Krebsbedingte morbide Ereignisse</i> (z. B.: Frakturen [symptomatisch und/oder pathologisch, Nabelschnurkompression, harntreibende Ereignisse) g) <i>Der Einsatz von externer Strahlentherapie (EBRT) bei skelettbezogenen Ereignissen</i> h) <i>Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs</i> i) <i>Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen</i> j) <i>Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe</i> (z. B. Einsetzen einer Nephrostomie, Einsetzen eines Blasenkatheters, externe Strahlentherapie oder eine Operation bei Tumorsymptomen, die nicht das Skelett betreffen). <p>Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zur chronischen Opioidgabe</i>, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung der chronischen Opioidgabe, wobei Opioid Einnahme als oraler</p>

		<p>Opioidekonsum über ≥ 3 Wochen oder parenteraler Opioidekonsum über ≥ 7 Tage definiert wird. Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i>, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom. Wenn kein Ereignis beobachtet wurde, wird der Patient zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3), 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 vor, wenn entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach dem Rückgang des PSA-Werts vom Ausgangswert 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 wenn - ein PSA-Anstieg $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml nach 12 Wochen/über 12 Wochen hinaus nach keinem Rückgang vom Ausgangswert vorliegt. <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgt kontinuierlich von Tag 1 Zyklus 1 über den gesamten Studienverlauf bis fünf Jahre nach Behandlungsende. Patienten ohne PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyse werden zum letzten bekannten Datum ohne Progression zensiert.</p> <p><i>Schmerz gemäß BPI-SF</i>: es werden Daten zum stärksten Schmerz, zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Stärkster Schmerz (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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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).
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g):</i> Die Fragen beziehen sich auf <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). <p>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.</p> <p><i>Zeit bis zur Schmerzprogression</i>, 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 Ausgangswert in dem Item 3 des BPI-SF Fragebogen (stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) definiert wird.</p> <p>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.</p> <p>Die <i>EQ-5D VAS</i> ist als ein präspezifizierter patientenberichteter Endpunkt in der Studie MAGNITUDE. 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.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zum letzten bekannten Datum zensiert.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Der <i>FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen, die in der Studie MAGNITUDE erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) <ul style="list-style-type: none"> - physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB) - soziales Wohlbefinden (Social/Family Well-Being, SFWB) - funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) - emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) • eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) <p>Zusätzlich werden folgende Skalen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trial-Outcome-Index (TOI) bestehend aus PWB mit FWB und PCS), - Die FACT-G (General)-Skala bestehend aus PWB, SFWB, EWB und FWB - FACT-P Totalskala bestehend aus FACT-G und PCS - die Schmerzskala (Pain Related Scale, 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 <p>Patienten, bei denen keine Bewertung während der Studie oder am Tag der Randomisierung erfolgte, werden zum letzten bekannten Datum zensiert.</p> <p>Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase.</p> <p><u>Weitere Zielkriterien (Verträglichkeit):</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>UE (unabhängig vom Schweregrad), Gesamtrate und nach SOC und PT</i> • <i>SUE, Gesamtrate und nach SOC und PT</i> • <i>Schwerwiegende UE, Gesamtrate und nach SOC und PT</i> • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Gesamtrate und nach SOC und PT</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Gesamtrate und nach SOC und PT • UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse (differenziert nach Schweregrad) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anämie ○ Neutropenie ○ Thrombozytopenie ○ Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise) ○ Hypokaliämie ○ Flüssigkeitsretention/Ödeme ○ Hepatotoxizität ○ Rhabdomyolyse/Myopathie ○ Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingte Frakturen) ○ Ischämische Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt ○ Herzversagen ○ Arrhythmien ○ Zerebrovaskuläre Ereignisse ○ Akute Myeloische Leukämie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Kohorte 1:</u></p> <p>Als Stichprobengröße wurde für Kohorte 1 ungefähr 400 Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen ermittelt. Die Zielsubgruppe innerhalb der Kohorte 1 besteht aus Patienten mit <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>-Mutationen (<i>BRCA</i>-Subgruppe) – mindestens 50% von Kohorte 1. Es wird für den primären Endpunkt <i>rPFS</i> angenommen, dass der Endpunkt einer Exponentialverteilung mit konstanter Hazard Ratio (HR) folgt. Es wird angenommen, dass ungefähr 220 <i>rPFS</i>-Ereignisse notwendig sind, um eine 87% Power für die Feststellung einer HR von 0,65 bei den Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen zu erfassen. (Medianes <i>rPFS</i> von 13 Monate Placebo/AAP versus 20 Monate für Niraparib/AAP) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Bei einer 21-monatigen Aufnahmeperiode und einer zusätzlichen 7-monatigen Follow-up-Phase, wird die Studiendauer zum Erreichen der notwendigen Zahl der <i>rPFS</i>-Ereignisse ungefähr 28 Monate betragen. Unter der Annahme, dass etwa 50% der Patienten in Kohorte 1 zur <i>BRCA</i>-Subgruppe gehören, werden bei der geplanten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Stichprobengröße und Studiendauer ungefähr 102 <i>rPFS</i>-Ereignisse in der BRCA-Subgruppe erwartet, um ein 93% Power für die Feststellung einer HR von 0,5 zu erfassen (median 13 versus 26 Monate) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Daten zum <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für Kohorte 1 werden zu den Zeitpunkten von zwei präspezifizierten Interimsanalysen und einer finalen Analyse analysiert, die eintreten, wenn jeweils 100, 170 und 246 Todesfälle beobachtet werden.</p> <p><u>Kohorte 2</u></p> <p>Als Stichprobengröße für Kohorte 2 wurde ungefähr 600 Patienten mit mCRPC und ohne Mutation in HRR-Genen ermittelt. Die präspezifizierte Futilityanalyse wurde mit 247 eingeschlossenen Patienten durchgeführt (außer den 14 Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation). Die Futilityanalyse wurde bei ungefähr 125 zusammengesetzten Progressionsereignissen bei 247 eingeschlossenen Patienten beobachtet. Die Rekrutierung von Patienten ohne HRR-Mutationen wurde daraufhin gestoppt und der größte Teil dieser Patienten wurde entblindet (außer 14 Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation). Den entblindeten Patienten wurde die Möglichkeit gegeben entweder die Behandlung mit Niraparib/AAP weiter durchzuführen oder die Behandlung mit Niraparib/AAP zu unterbrechen und nur AAP-Monotherapie zu erhalten (basierend auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Ermessen durch die Hauptprüfärzte).</p> <p>Zusätzliche Analyse weiterer</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte wurden nicht durchgeführt; die Patienten wurden in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen. Die 14 Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation, die zuvor in Kohorte 2 eingeschlossen wurden, wurden von der Futilityanalyse ausgeschlossen und 13 neue Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation wurden ab diesem Zeitpunkt in die Kohorte 1 eingeschlossen (Amendment 3 des Studienprotokolls).</p> <p>Die Studie war im Originalprotokoll mit einem Langzeitüberleben-Follow-up bis ungefähr 626 Todesfälle für die ITT-Population (Kombination von Kohorte 1 und Kohorte 2) beobachtet wurden, aufgesetzt, wenn die Futilityanalyse für Kohorte 2 nicht erreicht wird. Mit der Annahme eines medianen Überleben von 35 Monaten für Placebo und Abirateronacetat plus Prednison, die Studienlänge zur Beobachtung von 626 Todesfälle wäre ungefähr 66 Monate, zum Zeitpunkt von 246 Todesfällen (Annahme HR=0,75) in Kohorte 1 zu erwarten gewesen. Angesichts der Ergebnisse der Futilityanalyse für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>die Kohorte 2 wird die Analyse für die Kohorte 1, wie geplant, fortgesetzt (<u>siehe Kohorte 1</u>).</p> <p><u>Kohorte 3</u></p> <p>Als Stichprobengröße wurde ungefähr 100 Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen für Kohorte 3 ermittelt. Insgesamt wurden 95 Patienten in Kohorte 3 aufgenommen, von denen 52 Patienten <i>BRCA</i>-Mutationen aufweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Futilityanalyse für Kohorte 2 (ohne Mutation in HRR-Genen)</u></p> <p>Eine unverbindliche Futilityanalyse war für Kohorte 2 als Entscheidungsgrundlage geplant, nachdem ungefähr 200 Patienten in die Studie eingeschlossen und ungefähr 8 Monate in dieser Kohorte beobachten wurden. Die Aufnahme in diese Kohorte wurde gestoppt, nachdem diese Anzahl an Patienten in die Studie eingeschlossen wurde und die die Futilityanalyse wurde bei ungefähr 125 zusammengesetzten Progressionsereignissen (PSA Progressionsereignisse oder <i>rPFS</i> nach BICR, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) bei 247 eingeschlossenen Patienten durch ein IDMC überprüft. Die Rekrutierung von Patienten ohne HRR-Mutationen wurde daraufhin gestoppt und der größte Teil dieser Patienten wurde entblindet. Die 14 Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation, die zuvor in Kohorte 2 eingeschlossen wurden, wurden von der Futilityanalyse ausgeschlossen und neue Patienten mit <i>CDK12</i>-Mutation wurden ab diesem Zeitpunkt in die Kohorte 1 eingeschlossen. Das quantitative Entscheidungskriterium für die Bewertung der Futility wurde auf der Grundlage des geschätzten Risikoverhältnisses (HR) unter Verwendung der zusammengesetzten Progressionsereignisse durch das Cox-Proportional-Hazard-Modell abgeleitet. Kohorte 2 wurde als erfolglos angesehen, wenn ein HR zum Zeitpunkt der zusammengesetzten Progressionsereignisse größer oder gleich 1 ist.</p> <p>Interimsanalyse 1 (IA1): bei 100 Todesfällen</p> <p>Interimsanalyse 2 (IA2): bei 170 Todesfälle</p> <p>Finale Analyse (FA): Bei 246 Todesfälle</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierungssystem mit IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Kohorte 1 und 2, bei denen die Patienten alle Einschlusskriterien getroffen haben und keine der Ausschlusskriterien, werden in einem 1:1 Verhältnis auf die Studienarme Niraparib/AAP oder Placebo/AAP stratifiziert und dann randomisiert, indem eine permutierte Blockrandomisierung angewendet wird. Die Randomisierung erfolgte an allen Studienstandorten Studienzentren mit Hilfe des IWRS durchgeführt. Das IWRS wies jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer mit einer verblindeten Behandlungszuweisung zu. Die Identifikationsnummer des Patienten wurde auf allen studienbezogenen Dokumenten einschließlich eCRFs verwendet. Patienten werden nach einer vorherigen taxanhaltigen Chemotherapie (ja versus nein), einer vorherigen AR-gerichteten Therapie (Enzalutamid/Abirateronacetat versus keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Anwendung von Abirateronacetat plus Prednison Anwendung (ja versus nein) im mCRPC stratifiziert. Zusätzlich erfolgt in Kohorte 1 eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (<i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i> versus alle anderen HRR-Gene).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Kohorte 1 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 wenn die Empfehlung des IDMC zur Entblindung vom Sponsor akzeptiert wurde, oder wenn der Sponsor entscheidet die Studie zu entblenden, nachdem der primäre Endpunkt (<i>rPFS</i> nach BICR) erreicht wurde. Auf der Grundlage des Ergebnisses der IA1 und in Zusammenarbeit mit dem IDMC ist der Sponsor nun entblindet, um die Zulassungsanträge zu unterstützen. Die Studie bleibt für das BICR, die Prüfer und die Patienten verblindet. Kohorte 2 ist doppelt verblindet. Die präspezifizierte Futilityanalyse wurde am 13. August 2020 durchgeführt. Durch die Empfehlung des IDMC wurde diese Kohorte als erfolglos erklärt und am 3. September 2020 entblindet (außer die Patienten mit einer <i>CDK12</i> -Mutation). Kohorte 3 ist eine offene Kohorte, obwohl die unabhängigen zentralen Beurteiler der Bildgebung verblindet bleiben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die	Zentrales Randomisierungssystem mit IWRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
	Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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, für Kohorte 1 und 2 b) ja, für Kohorte 1 und 2 c) ja, für Kohorte 1 und 2 (Für die Futilityanalyse der Kohorte 2 wurden die Patienten für die Beurteilung durch ein IDMC entblindet.) Auf der Grundlage des Ergebnisses der IA1 und in Zusammenarbeit mit dem IDMC ist der Sponsor nun entblindet, um die Zulassungsanträge zu unterstützen. Die Studie bleibt für das BICR, die Prüfer und die Patienten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zum Fully Analysis Set (FAS) gehören alle randomisierten Patienten der Kohorte 1, die zur Studienmedikation (Behandlungs- oder Kontrollarm) gemäß IWRS randomisiert wurden. Die Zielpopulation des FAS umfasst alle Patienten der Kohorte 1 zugeordneten, randomisierten Patienten, klassifiziert nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm), unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese wird zur Analyse aller Endpunkte und Patientencharakteristika herangezogen.</p> <p>HRR-Gene der Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1</i> • <i>BRCA2</i> • <i>CDK12</i> • <i>FANCA</i> • <i>PALB2</i> • <i>CHEK2</i> • <i>BRIP1</i> • <i>HDAC2</i> • <i>ATM</i> <p>Die Häufigkeit der Mutationen wird nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Primäre und sekundäre Endpunkte werden nach HRR-Genen (Einzelmutation und gleichzeitig auftretende Mutationen) analysiert. Es werden nur Mutationen mit mindestens 5 Ereignissen analysiert.</p> <p>Für den primären Endpunkt werden zunächst die Patienten mit <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Mutationen (die BRCA-Subgruppe) der Kohorte 1 mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 analysiert. Wenn in der BRCA-Subgruppe statistische Signifikanz erreicht wird, wird die gesamte Population der Patienten mit HRR-Mutationen (Kohorte 1) ebenfalls mit einem zweiseitigen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>Alpha-Niveau von 0,05 getestet. Wenn das <i>rPFS</i> nach BICR in Kohorte 1 signifikant ist, werden die sekundären Endpunkte in Kohorte 1 mittels einer gruppensequenziellen Methode mit zwei Zwischenanalysen und einer Endanalyse getestet (<u>nähere Informationen zu den Zeitpunkten der Interimanalysen und der finalen Analyse: siehe Punkt 14</u>). Für die sekundären Endpunkte werden die O'Brien-Fleming (OBF) Grenzwerte, implementiert durch die Lan-DeMets Alphaspending-Methode genutzt und Interim-Cut-Off-Grenzwerte werden unter Verwendung der Informationsfraktion für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> berechnet.</p> <p>Da die Futilityanalyse in Kohorte 2 erfüllt wurde, wurden die Analysen in der vollständigen ITT-Population, einschließlich Kohorte 1 und Kohorte 2, aus allen formalen statistischen Bewertungen zur Wirksamkeit herausgenommen.</p> <p>Die Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set (SAS)) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Kohorte 1 und Kohorte 2 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. Da das Anwendungsgebiet für Niraparib/AAP nur Patienten mit mCRPC und HRR-Mutationen einschließt, umfasst die Zielpopulation des SAS nur die Kohorte 1. Eine getrennte Analyse der Verträglichkeitsendpunkte je Kohorte war bereits präspezifiziert</p> <p>Kohorte 3 (FDC Analyse Set): Alle Patienten, die in Kohorte 3 eingeschlossen wurden, werden unabhängig vom FAS und SAS deskriptiv analysiert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, werden in der Kohorte 3 für die patientenrelevanten Endpunkte analysiert.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle diskreten Variablen werden n und Prozente angegeben.</p> <p>Zeit-bis-zum Ereignis/Time-to event-Variablen werden mittels der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und graphisch dargestellt. Der mediane Ereigniszeitpunkt und das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall wird für den Interventionsarm und dem Vergleichsarm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<p>angegeben. Zur Schätzung der HR und ihres 95%-Konfidenzintervalls werden Cox-Proportional-Hazard-Modelle (Wald-Test) verwendet. Die Überprüfung der Zeit-bis-zum-Ereignis Variablen basiert, wenn nicht anders spezifiziert, auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Eine multivariate Cox-Regression wird als unterstützende Analyse inkl. der Adjustierung relevanter Prognostikfaktoren für die Zielkriterien für das <i>Gesamtüberleben (OS)</i> und <i>rPFS</i> nach BICR durchgeführt.</p> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Ein univariates nicht-stratifiziertes Cox-Regressionsmodell wird für den Vergleich zwischen den beiden Interventionsarmen für jede Subgruppe durchgeführt.</p> <p>Für folgende Subgruppen werden Analysen der Kohorte 1 und Kohorte 3 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter - Abstammung - Region - ECOG-PS - BPI-SF Schmerzscore (Frage 3) - Vorherige taxanhaltige Chemotherapie - Vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid/Darolutamid) - Vorherige Anwendung von AAP im mCRPC - Vorliegen von viszerale Metastasen zu Baseline - Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline - Anzahl Knochenläsionen - PSA-Wert über Median - BRCA-Mutationsstatus <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test wird im Rahmen der Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		<ul style="list-style-type: none"> - Für den primären Endpunkt <i>rPFS</i> wurde ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test nach Investigators (INV) Untersuchung als unterstützende Analyse ergänzend durchgeführt. - Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt <i>rPFS</i> und den sekundären Endpunkt <i>OS</i> wurden durchgeführt, bei denen Todesfälle zensiert wurden, die auf COVID-19 zurückzuführen waren. - Zudem wurde eine präspezifizierte multivariate Analyse für den Endpunkt <i>OS</i> durchgeführt unter Berücksichtigung der Faktoren: PSA-Wert, Laktatdehydrogenase, ECOG-PS, Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn (≤ 10 vs. > 10), Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Die Methodik und Ergebnisse der multivariaten Analyse werden in Anhang 4-K dargestellt. - Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression durchgeführt, in dem der explorative Endpunkt Zeit bis zur chronischen Opioidgabe miterfasst wurde. - Weiterhin wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen der primäre und die wichtigen sekundären Endpunkte (78) nach HRR-Mutationen mit oder ohne andere gleichzeitig auftretende Genveränderungen analysiert. Sensitivitätsanalysen wurden auch für eine ausgewählte Teilmenge aller HRR-Mutationen durchgeführt. - Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patienten aus dem Standort AU10011 (4 Patienten in Kohorte 1 [1 im AAP-Arm und 3 im Niraparib/AAP-Arm]) von den primären und wichtigen Sicherheitsanalysen, einschließlich <i>OS</i>, <i>TCC</i> und <i>TSP</i>, ausgeschlossen wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
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	Interventionsarm: Niraparib/AAP a) Kohorte 1: 212, Kohorte 2: 123, Kohorte 3: nicht zutreffend b) Kohorte 1: 212, Kohorte 2: 123, Kohorte 3: 95 c) Kohorte 1: 212, Kohorte 2: 123, Kohorte 3: 95 Kontrollarm AAP: a) Kohorte 1: 211, Kohorte 2: 124, Kohorte 3: nicht zutreffend b) Kohorte 1: 211, Kohorte 2: 124, Kohorte 3: nicht zutreffend c) Kohorte 1: 211, Kohorte 2: 124, Kohorte 3: nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-224)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 25. Januar 2019 Primärer Datenschnitt (IA1): 8. Oktober 2021 Interimsanalyse 2 (IA2): 17. Juni 2022 Finaler Datenschnitt (FA): 15. Mai 2023 Studienende: läuft noch in der Verlängerungsphase als offene Beobachtungsphase oder als Langzeitbeobachtungsphase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	-
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: Die Zulassung von Niraparib/Abirateronacetat basiert auf der randomisierten Kohorte 1 der Studie MAGNITUDE.</p> <p>Abkürzungen: AA: Abirateronacetat, AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ADT: Androgendeprivationstherapie, AML: Akute Myeloische Leukämie, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee), BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: BReast CAncer Gene 1, BRCA2: BReast 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, d.h.: das heißt, EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie), ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eCRF: electronic Case Report Form, EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels, HDAC2: Histone Deacetylase 2 gene, etc.: et cetera, EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FA: Finale Analyse, 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, 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: Investigator, ITT: Intention To Treat, IWRS: Interactive Web Response System, 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</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
	(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, 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.

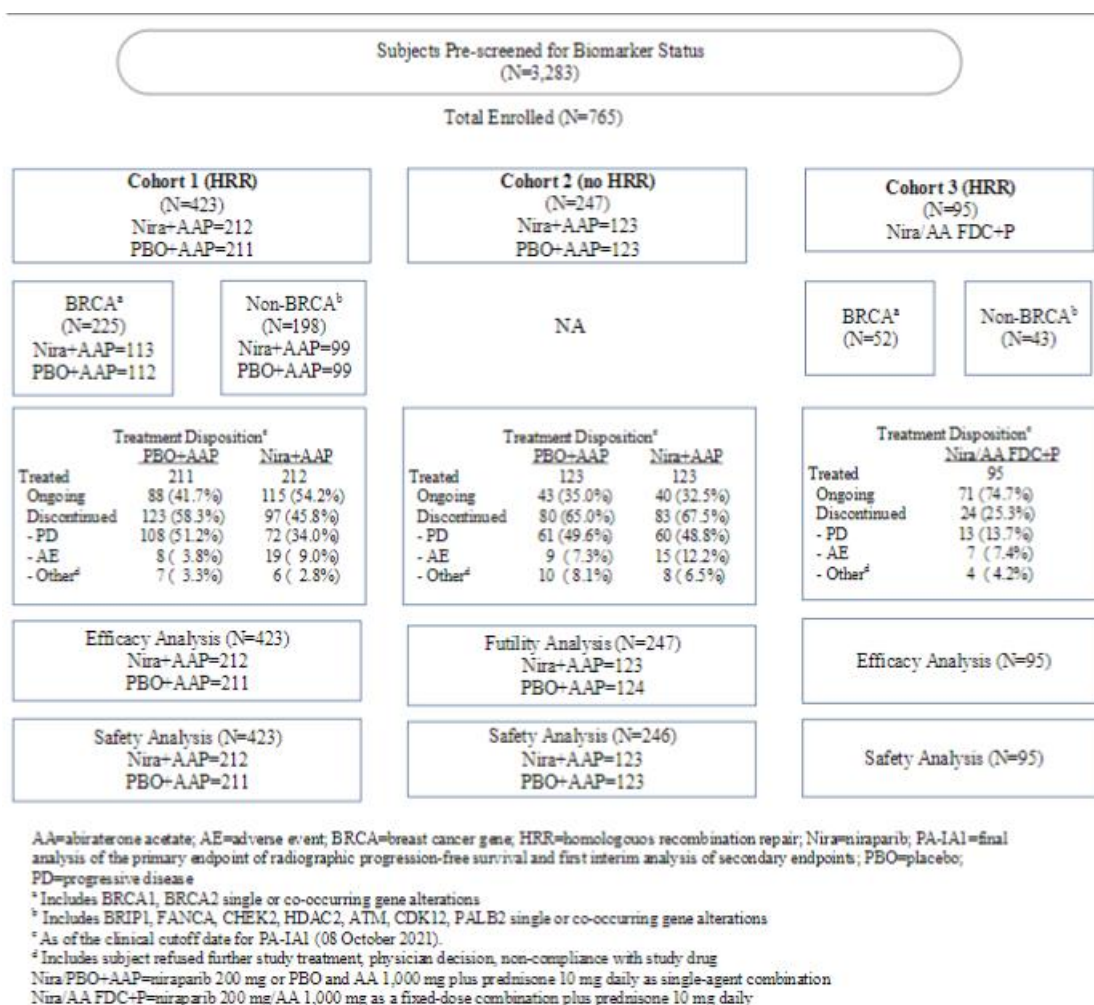


Abbildung 4-224 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MAGNITUDE (Kohorte 1)

Abkürzungen: AA: Abirateronacetat, AE: Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis), ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BRCA1/2: BRest CAncer Gene 1/2, BRIP1: BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene, CDK12: Cyclin-

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

Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, HDAC2: Histone Deacetylase 2 gene, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, IA1: Interimsanalyse 1, mg: Milligramm, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht abschätzbar, Nira+AAP: Niraparib+Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PBO+AAP: Placebo+ Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, PD: Progressive disease

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAGNITUDE

Studie: MAGNITUDE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll MAGNITUDE	A
Studienbericht MAGNITUDE	B
Statistischer Analyseplan MAGNITUDE	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, MAGNITUDE	D

**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 MAGNITUDE 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 MAGNITUDE sind die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Anwendung von Abirateronacetat plus Prednison Anwendung (ja vs. nein) im mCRPC sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (BRCA1 oder BRCA2 versus alle anderen HRR-Gene).

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B

Zentral vergebene Randomisierungscodes 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B

Die Studie MAGNITUDE 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 bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B

Die Studie MAGNITUDE 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 Zensurierung 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 MAGNITUDE 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 MAGNITUDE sind die vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein), eine vorherige AR-gerichtete Therapie (Enzalutamid/Apalutamid vs. keine) im mHSPC oder nmCRPC und vorherige Anwendung von Abirateronacetat plus Prednison Anwendung (ja vs. nein) im mCRPC sowie zusätzlich eine Stratifizierung nach Genmutationsgruppen (BRCA1 oder BRCA2 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, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie MAGNITUDE ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie MAGNITUDE 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 Gesamtüberleben 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:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 MAGNITUDE 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 Gesamtüberleben 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 MAGNITUDE 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 ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (BICR). 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Der Endpunkt rPFS wurde durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee (BICR) beurteilt.

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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 MAGNITUDE 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 ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (BICR). 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 MAGNITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression ist ein kombinierter Endpunkt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 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 MAGNITUDE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression ist ein kombinierter Endpunkt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Studienarzt waren während der gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen 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 symptomatischen Progression als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 Zielpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes Schmerzen gemäß des BPI-SF zu Baseline in beiden Armen 100%. Im Interventionsarm als auch Kontrollarm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 14

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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Schmerzen 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 Zielpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D VAS zu Baseline in beiden Armen etwa 92% (91,3% im Interventionsarm, 92% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 25 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 19 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 Zielpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes FACT-P zu Baseline in beiden Armen etwa 94% (94,6% im Interventionsarm, 93,2% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 28 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 19 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 MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Datenerhebung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse 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 Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Patienten mit mCPRC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, 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 **Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)**

ja nein **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

ja nein **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)**

ja nein **Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
(mind. eine Therapiekomponente)**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie verblindet. Die Randomisierung erfolgte mithilfe IWRS. Die Geheimhaltung war gewährleistet. Die Datenerhebung für den Endpunkt erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten der Zielpopulation 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):

- | | | |
|---|-------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
(mind. eine Therapiekomponente) |

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D

Bei der Studie MAGNITUDE 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 gesamten Studie 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. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschten Ereignisse ist somit als „niedrig“ einzustufen.

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

In diesem Anhang 4-G 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 MAGNITUDE für den finalen Datenschnitt dargestellt.

Alle in Anhang 4-G dargestellten Abbildungen beziehen sich auf die Referenz (13).

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)

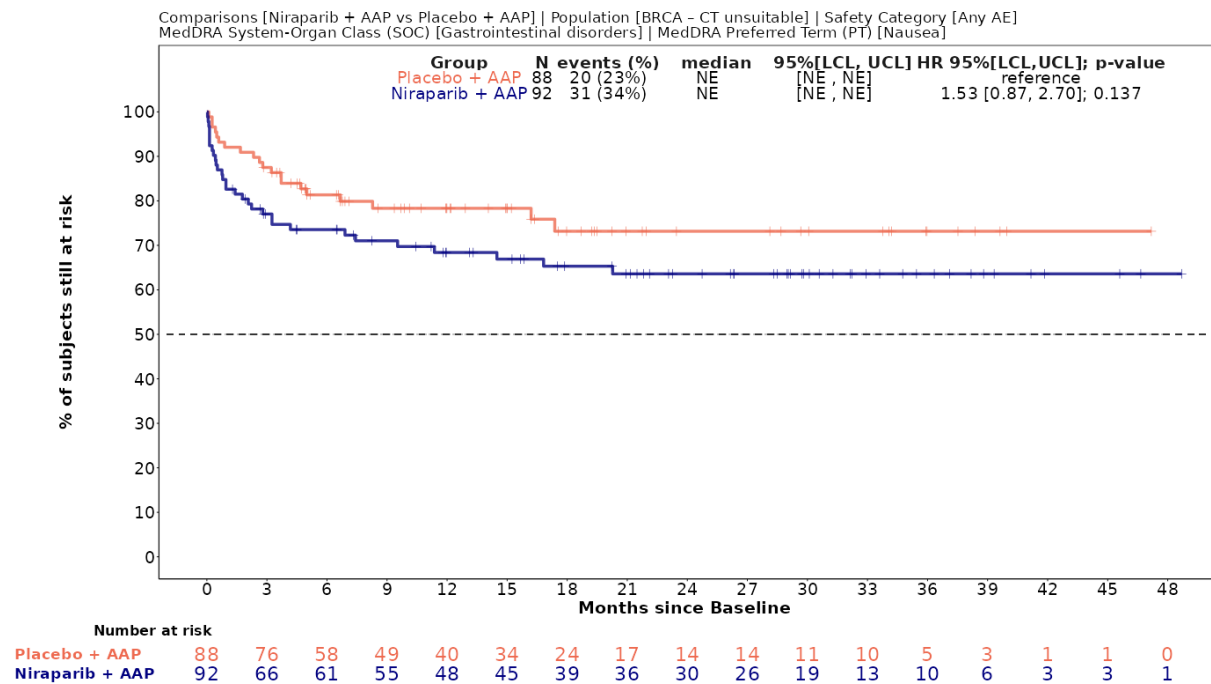


Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

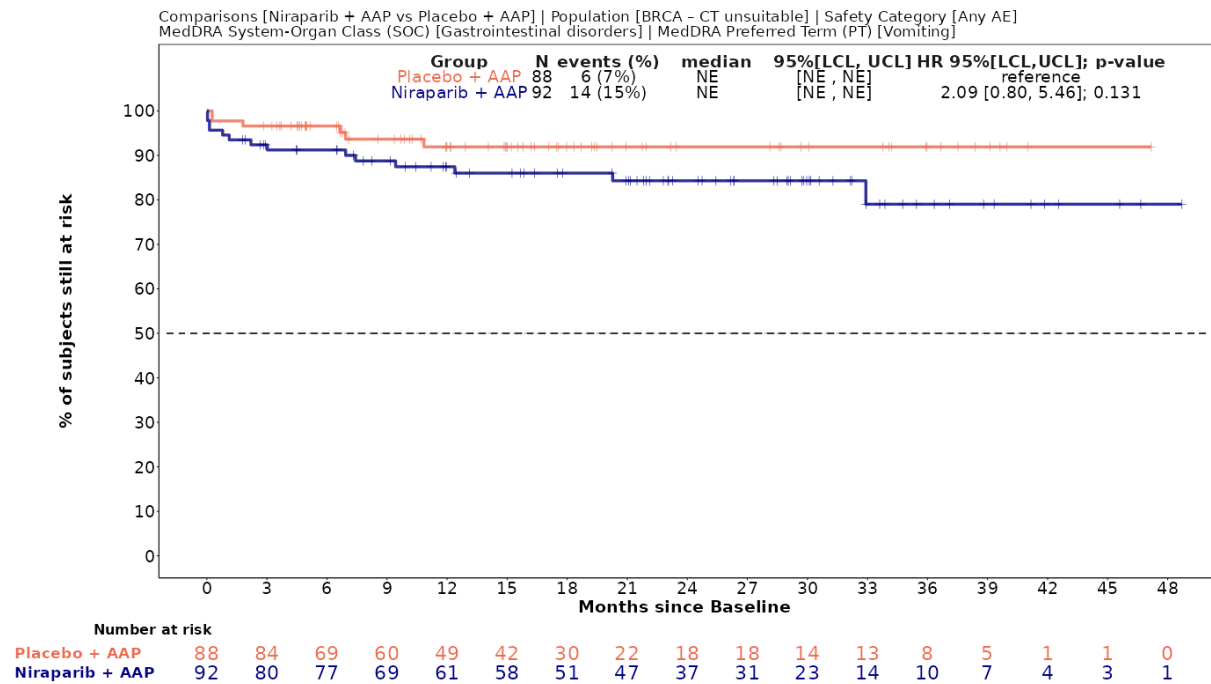


Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erbrechen* (*Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

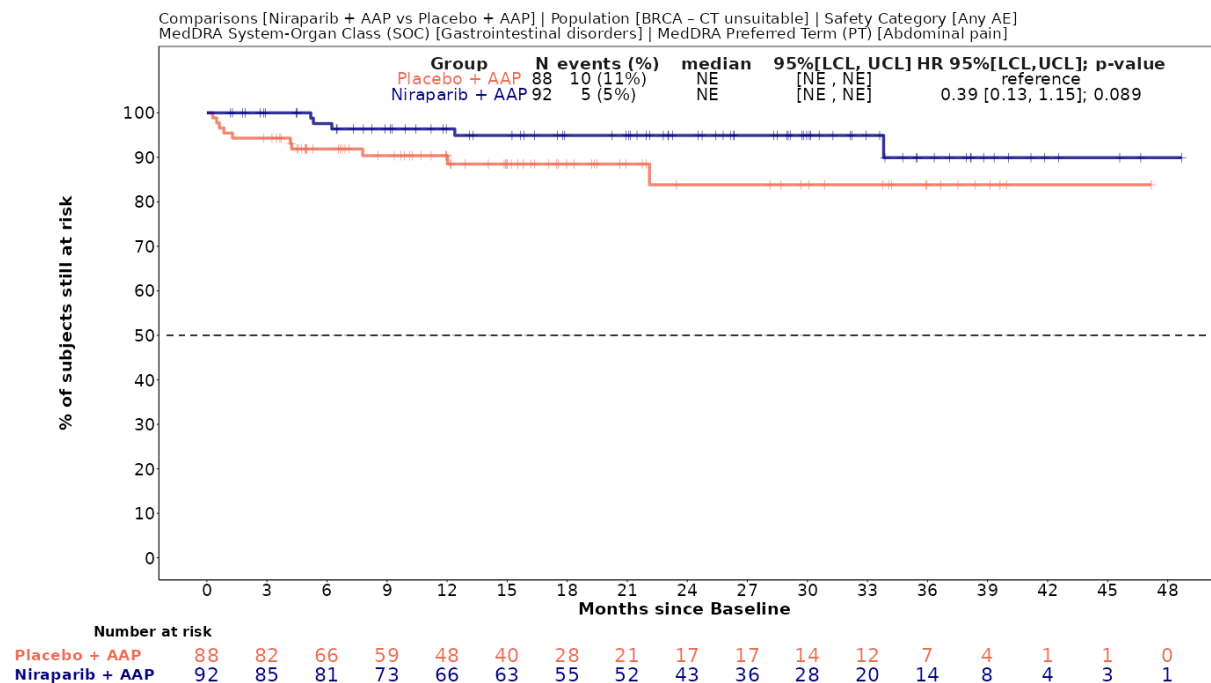


Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Abdominalschmerz* (*Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

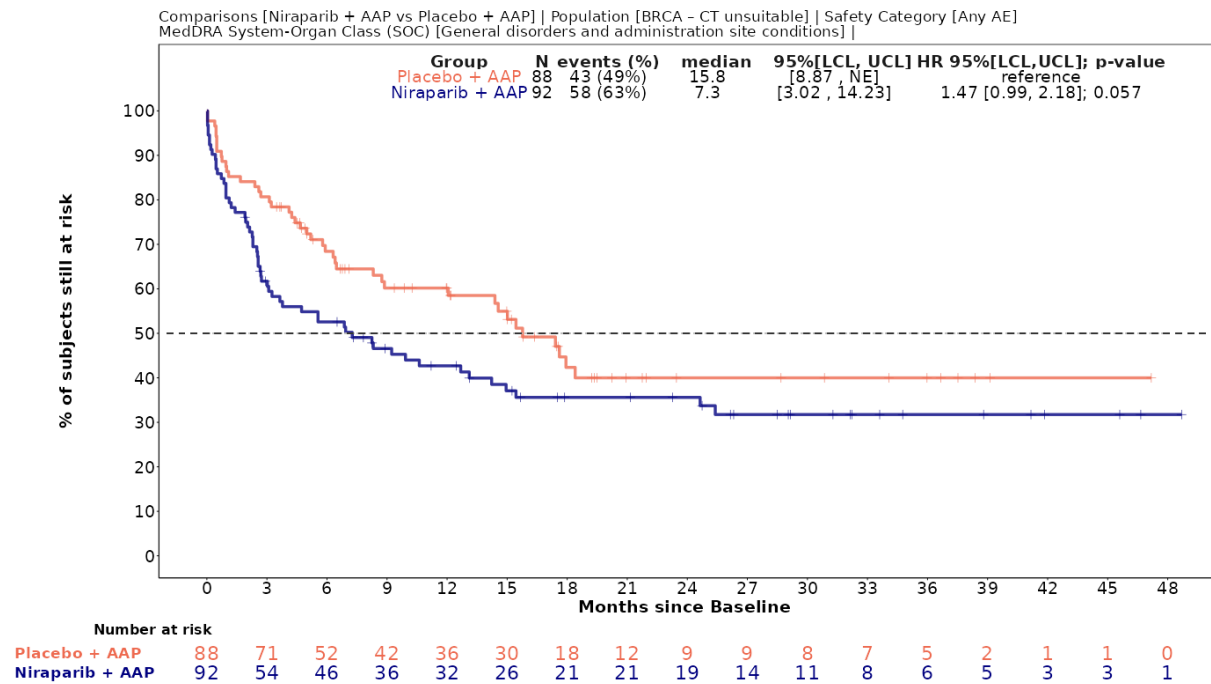


Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

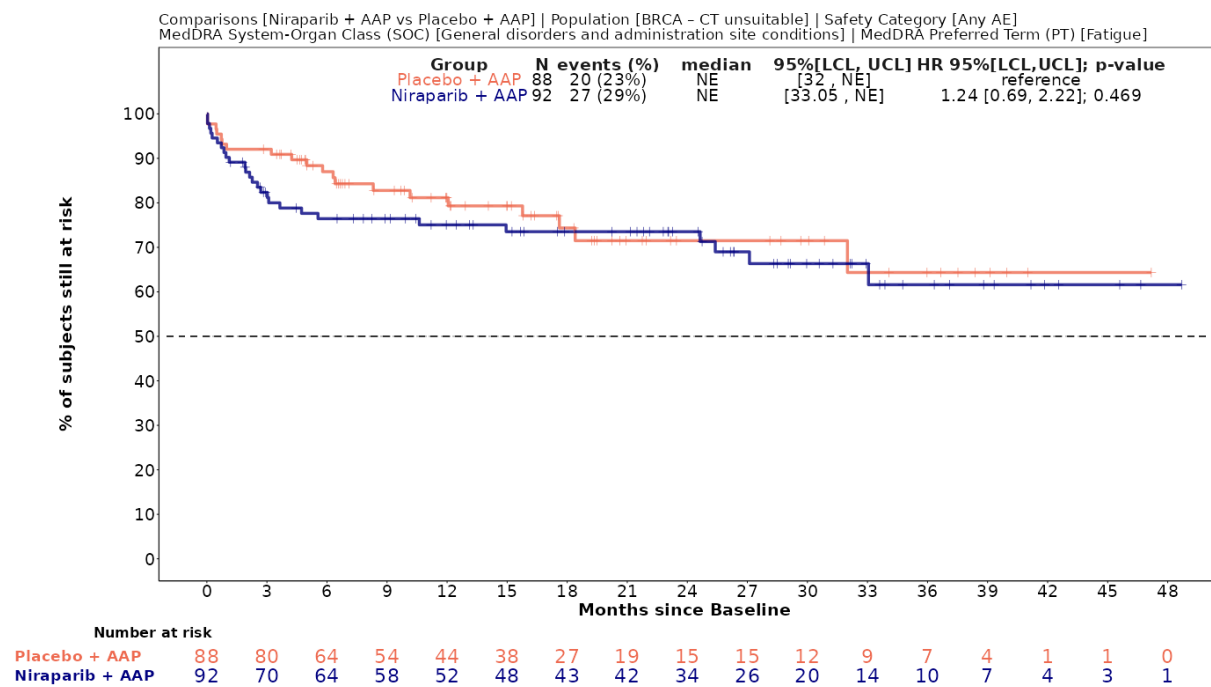


Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ermüdung (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

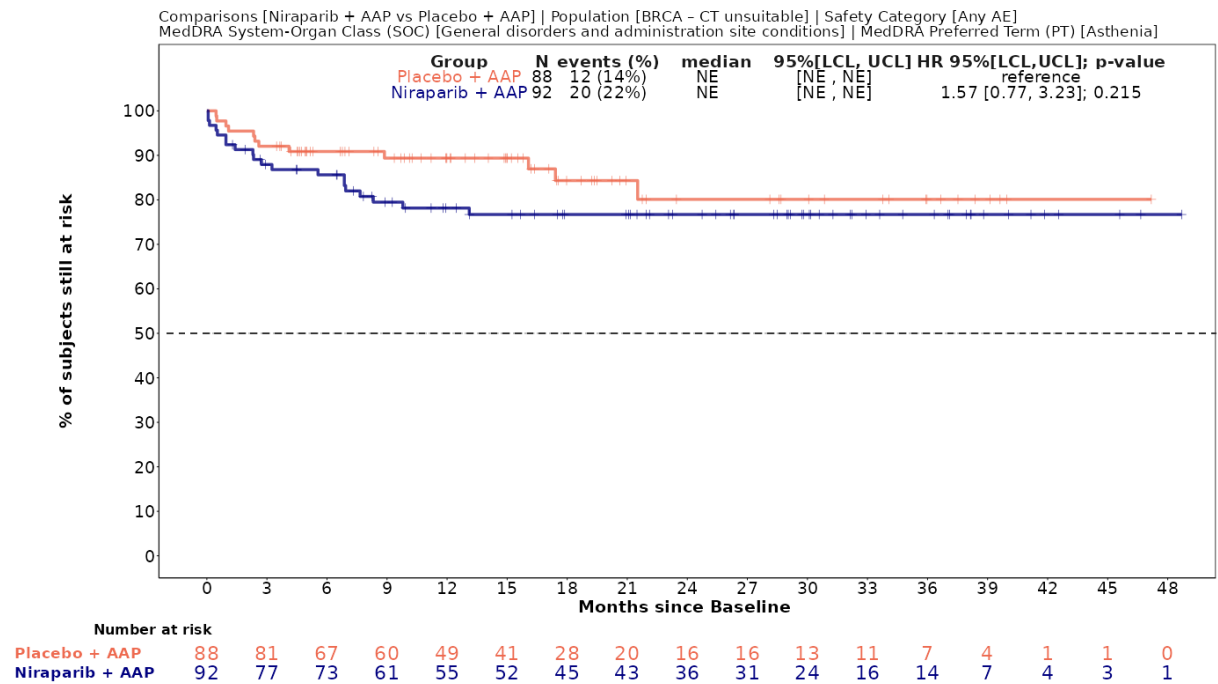


Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Asthenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

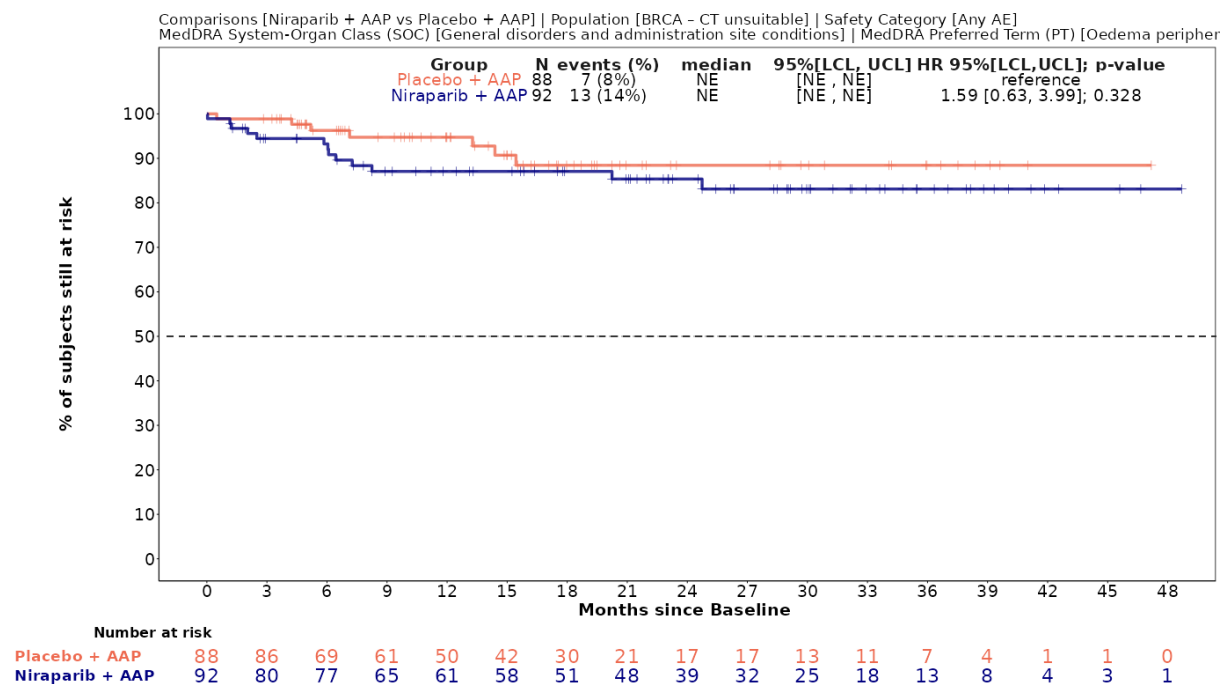


Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Peripheres Ödem (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

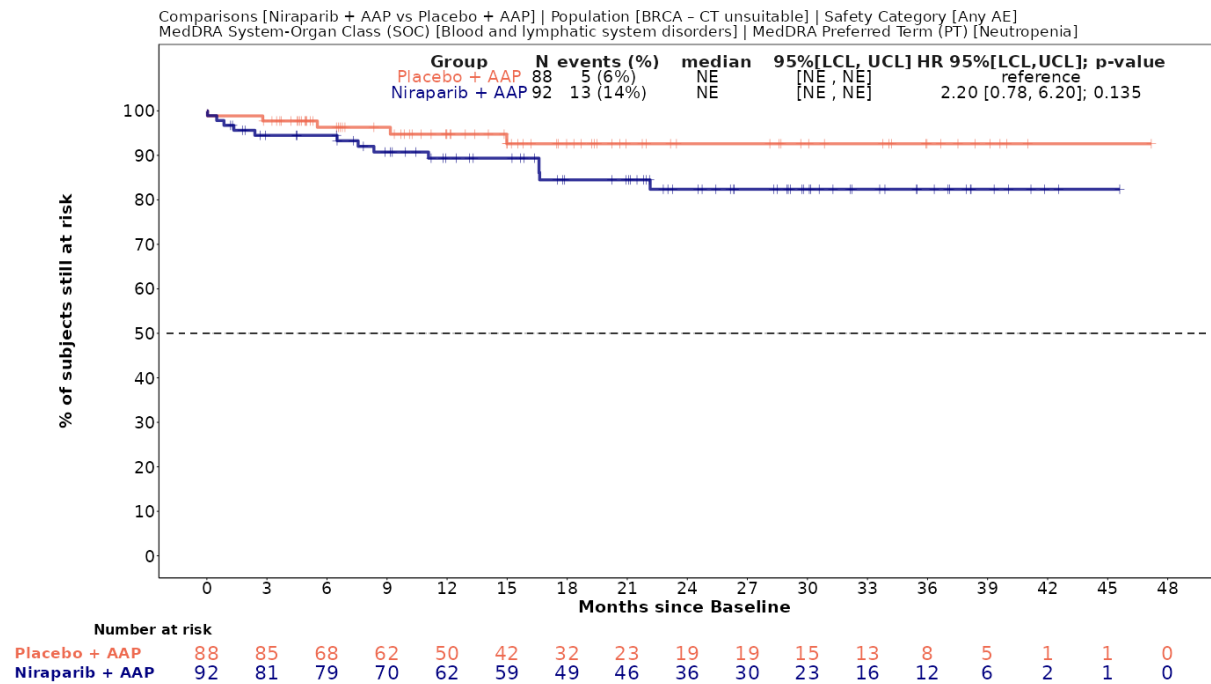


Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie* (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

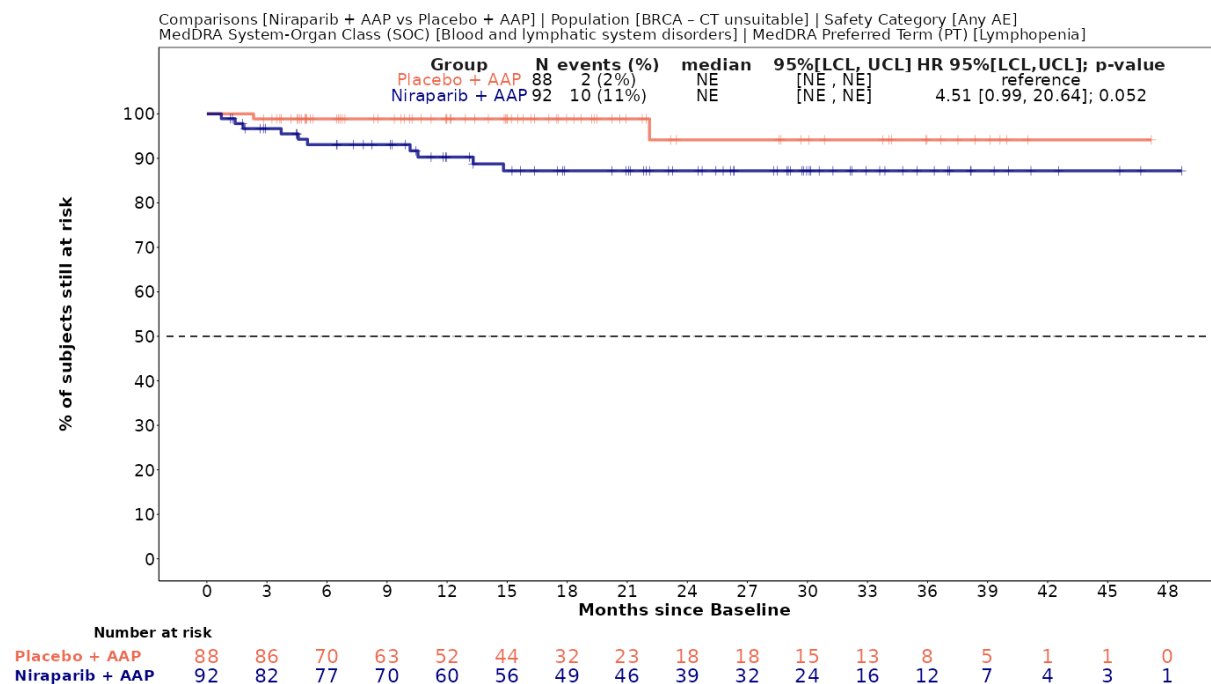


Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Lymphopenie* (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

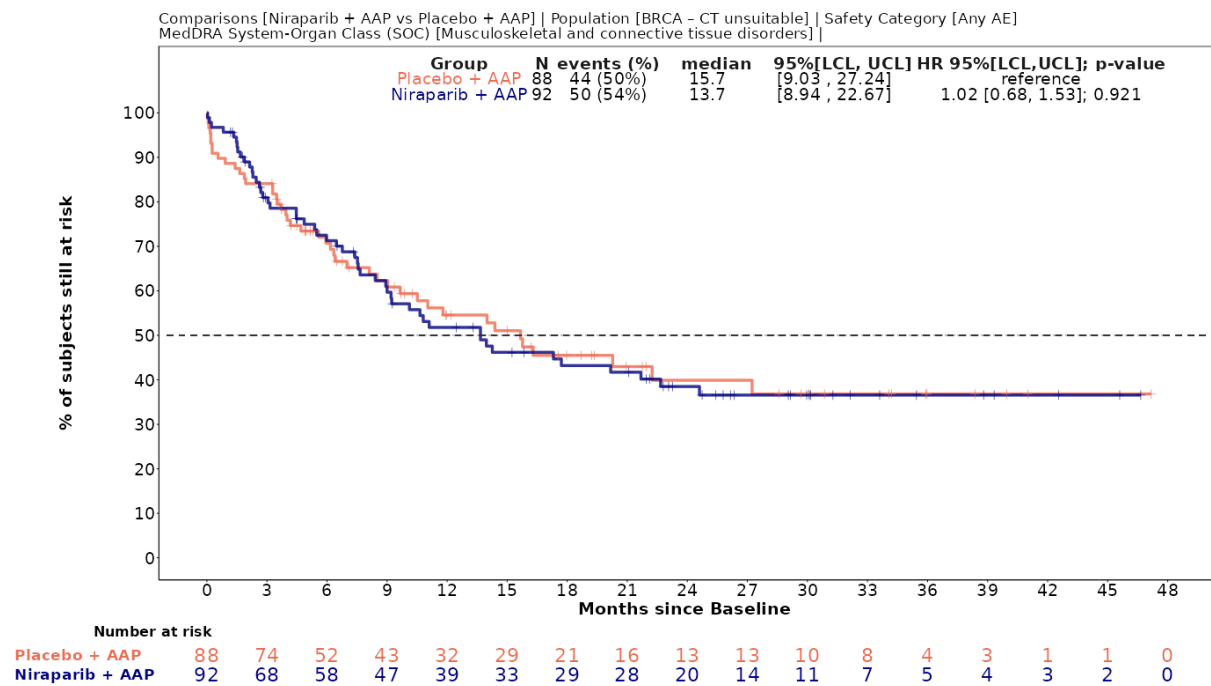


Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

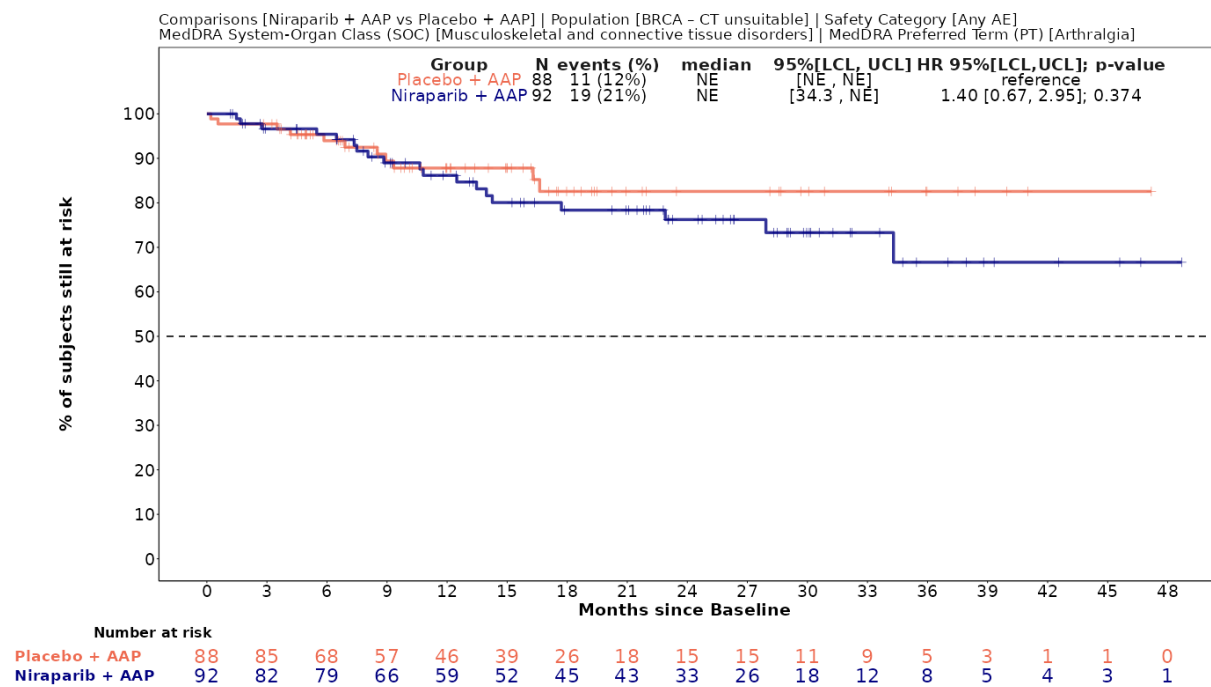


Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Arthralgie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

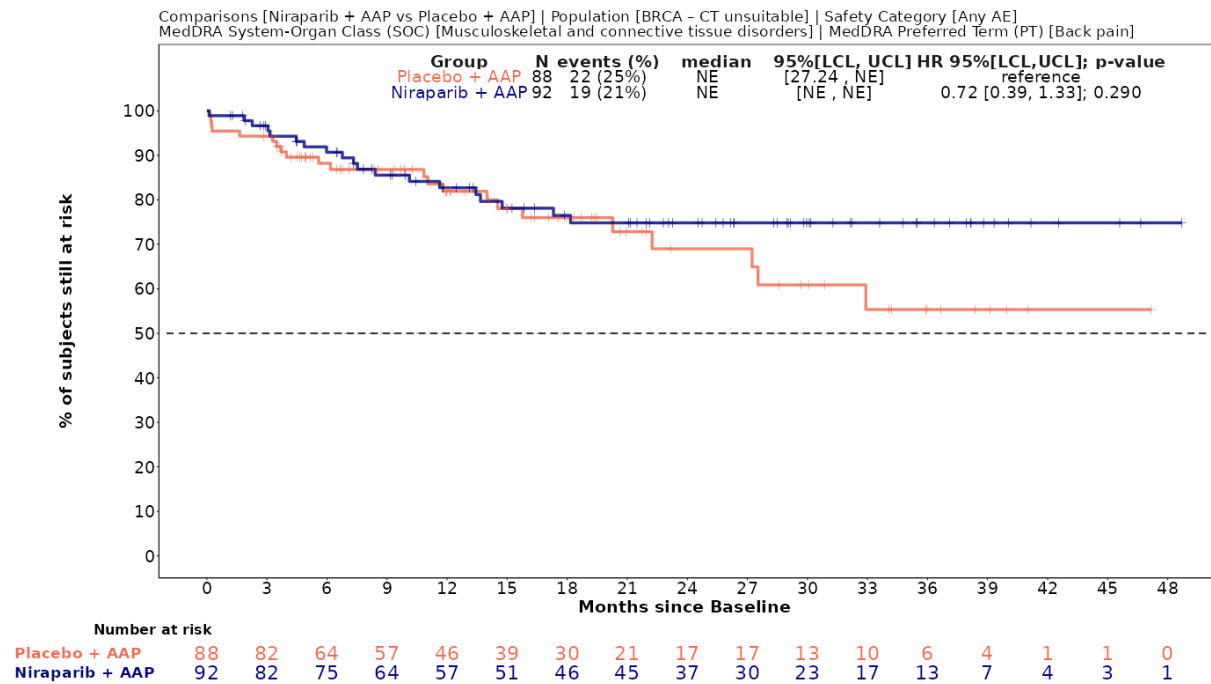


Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

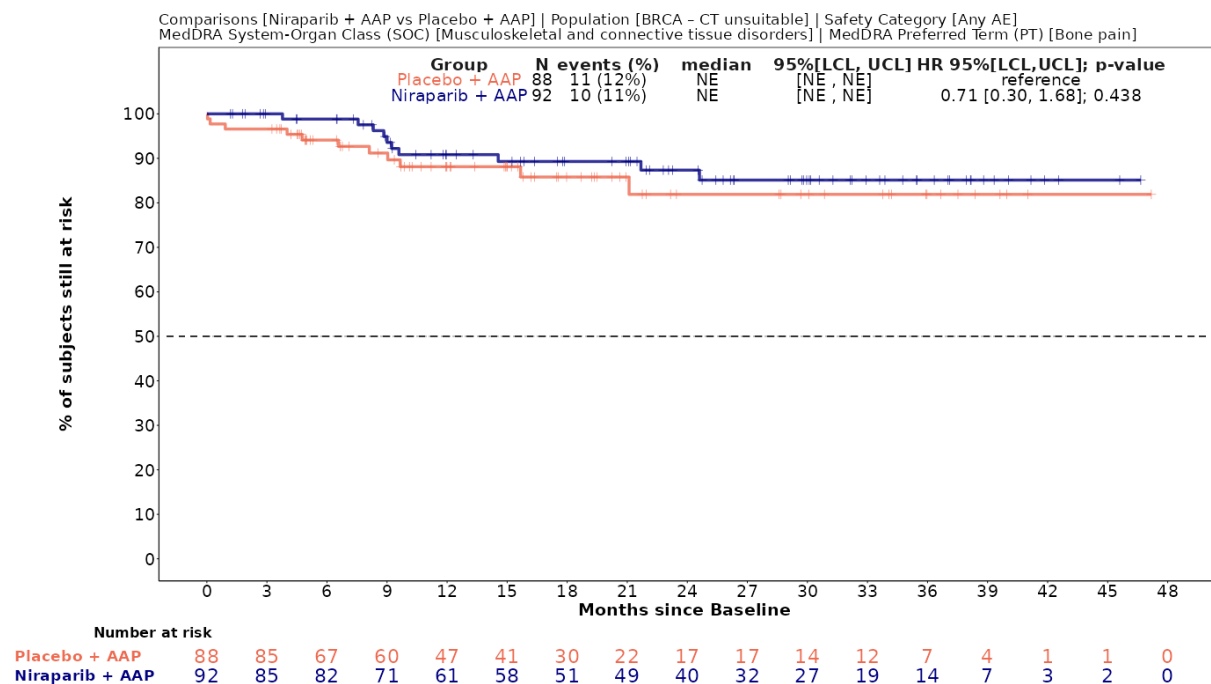


Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Knochenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

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

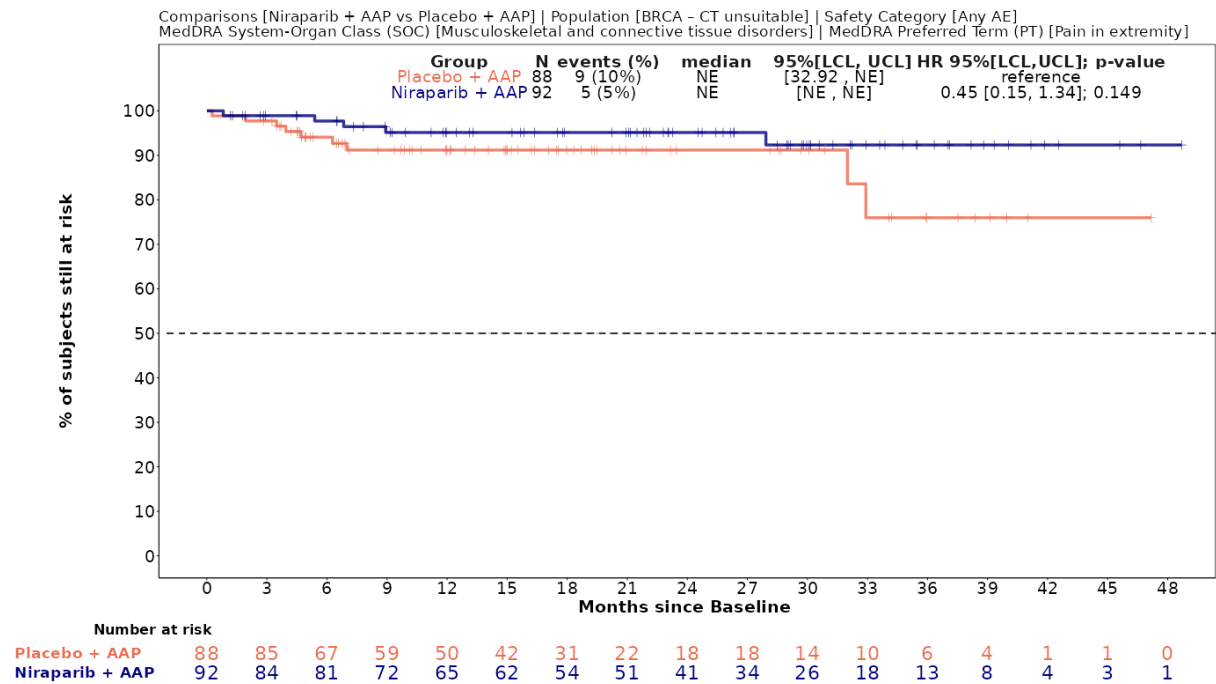


Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz in einer Extremität (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

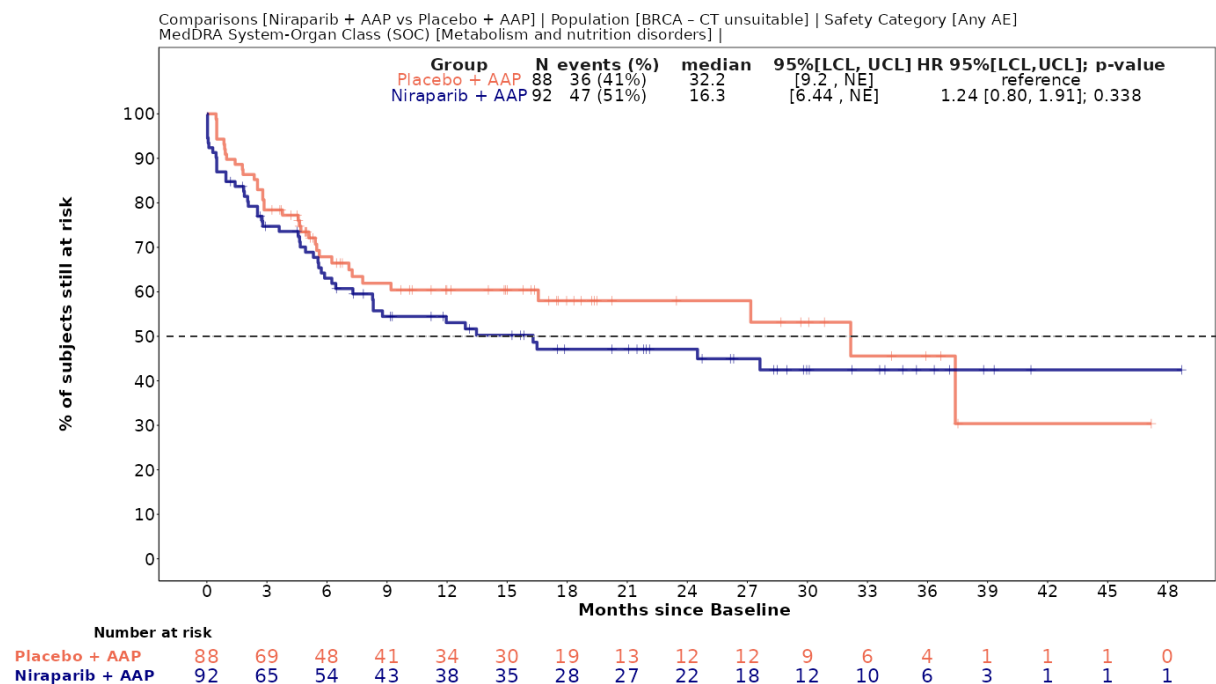


Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

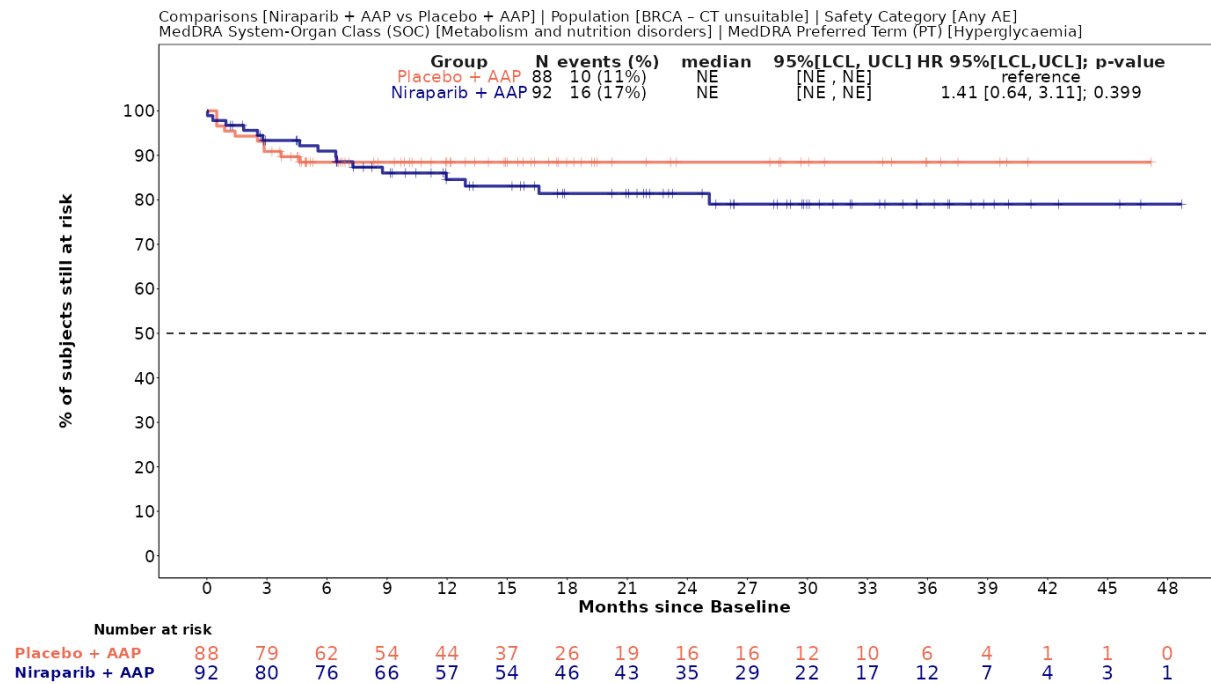


Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hyperglykämie* (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

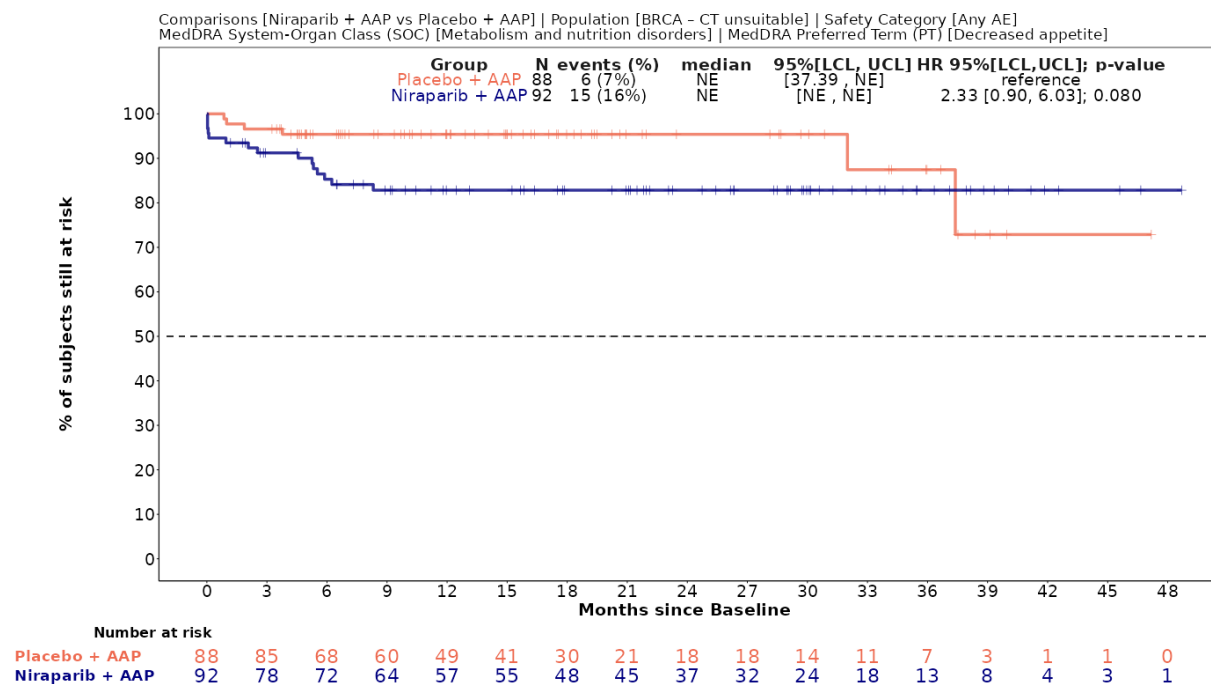


Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert* (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

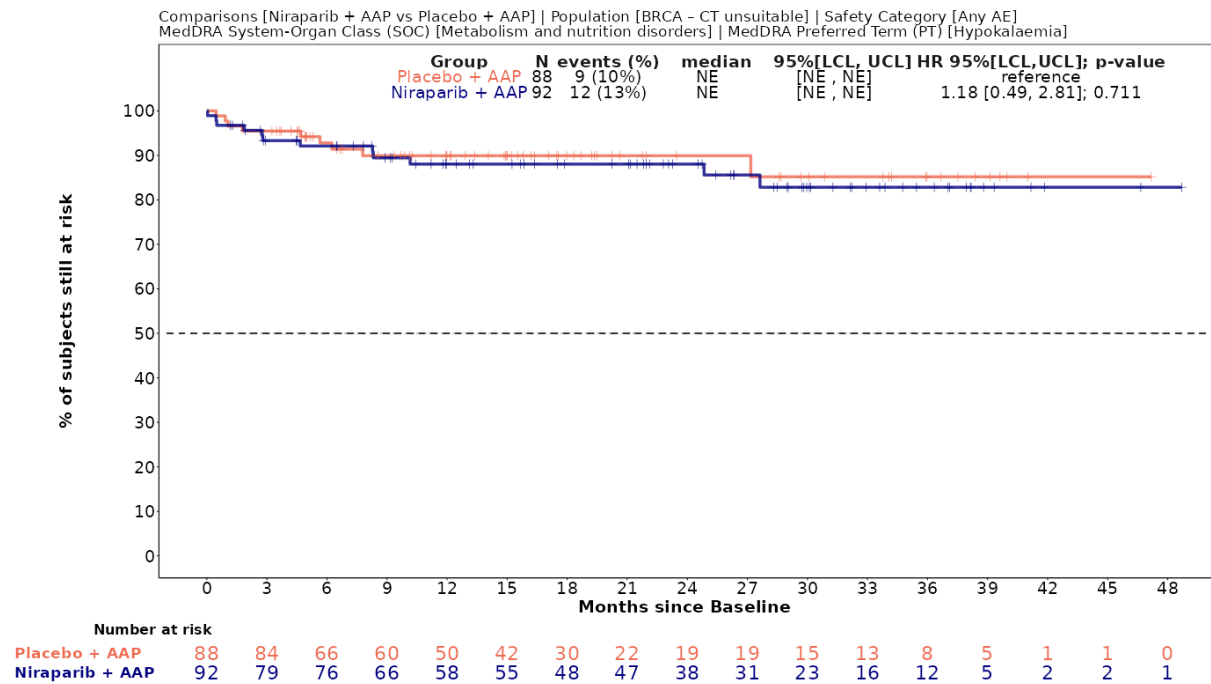


Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypokaliämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

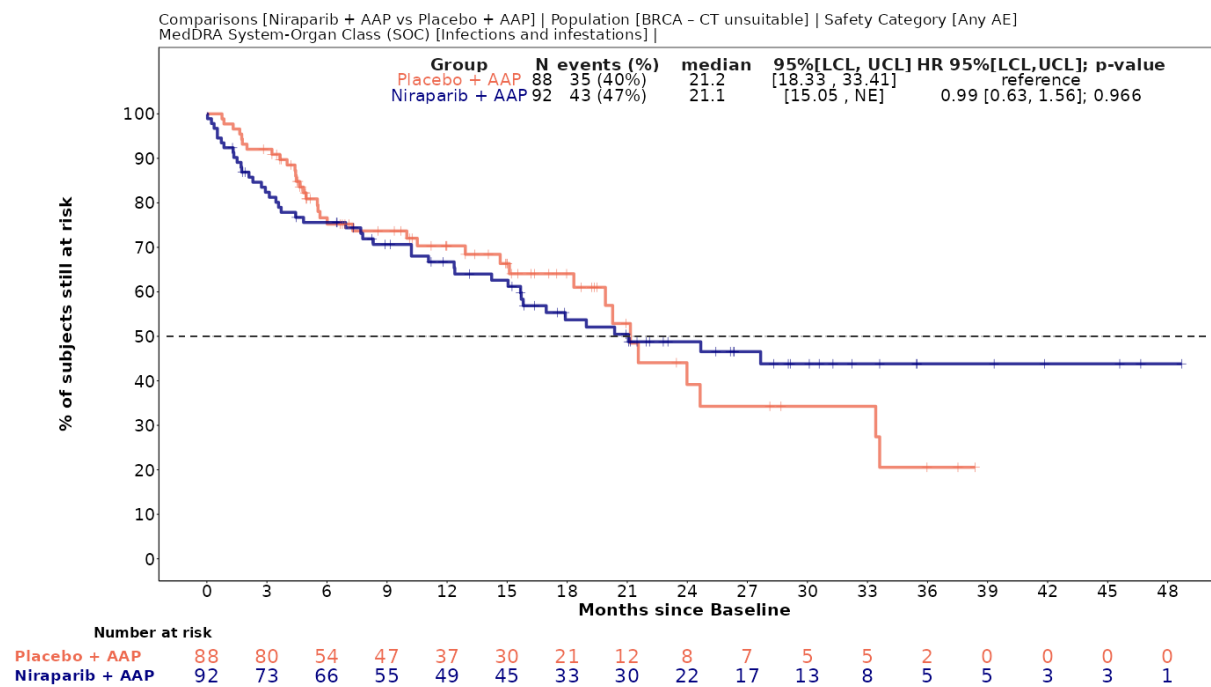


Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

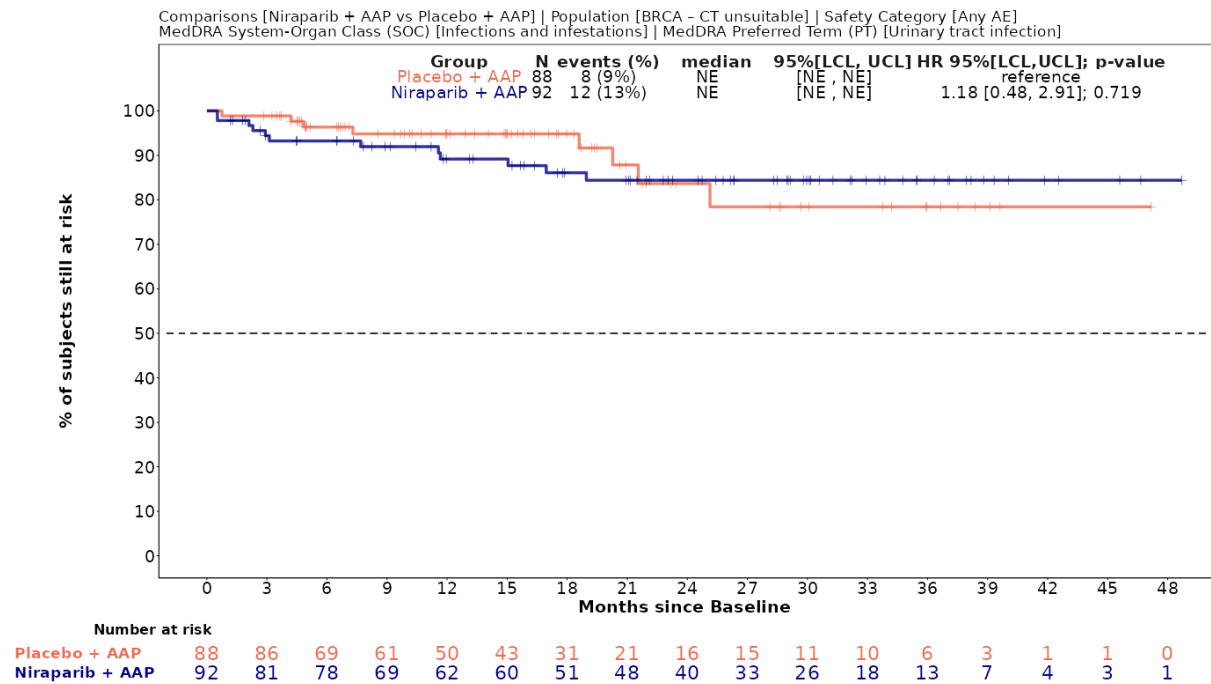


Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Harnwegsinfektion (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

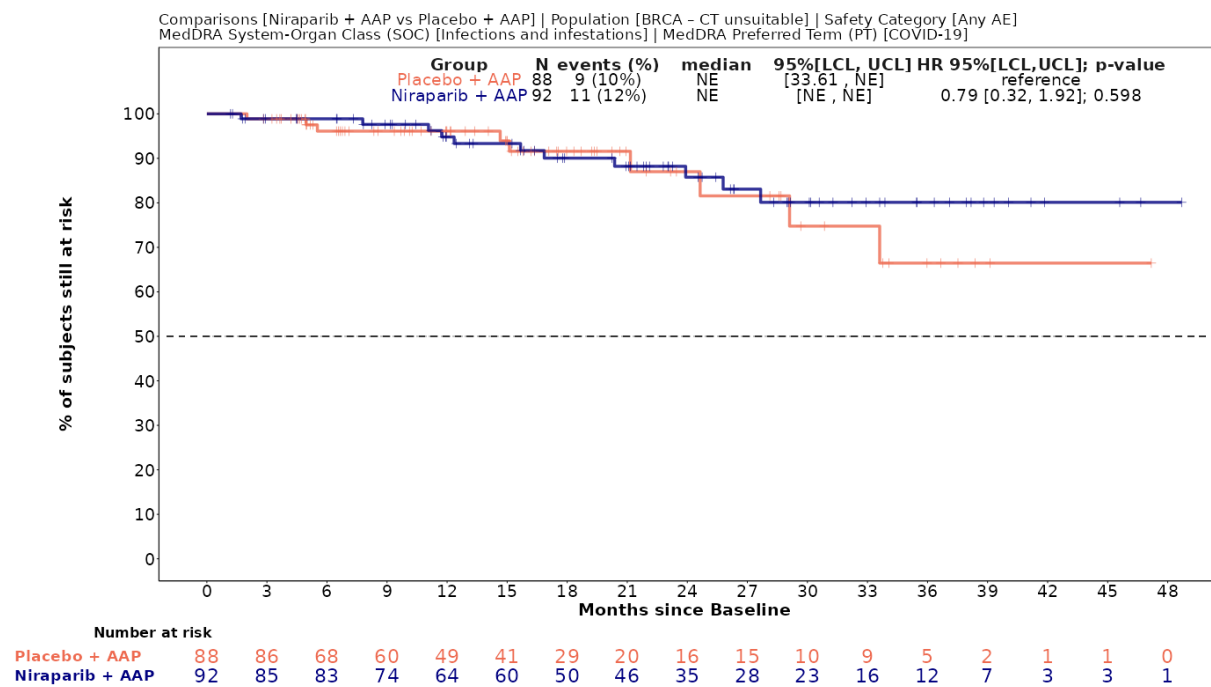


Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *COVID-19 (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

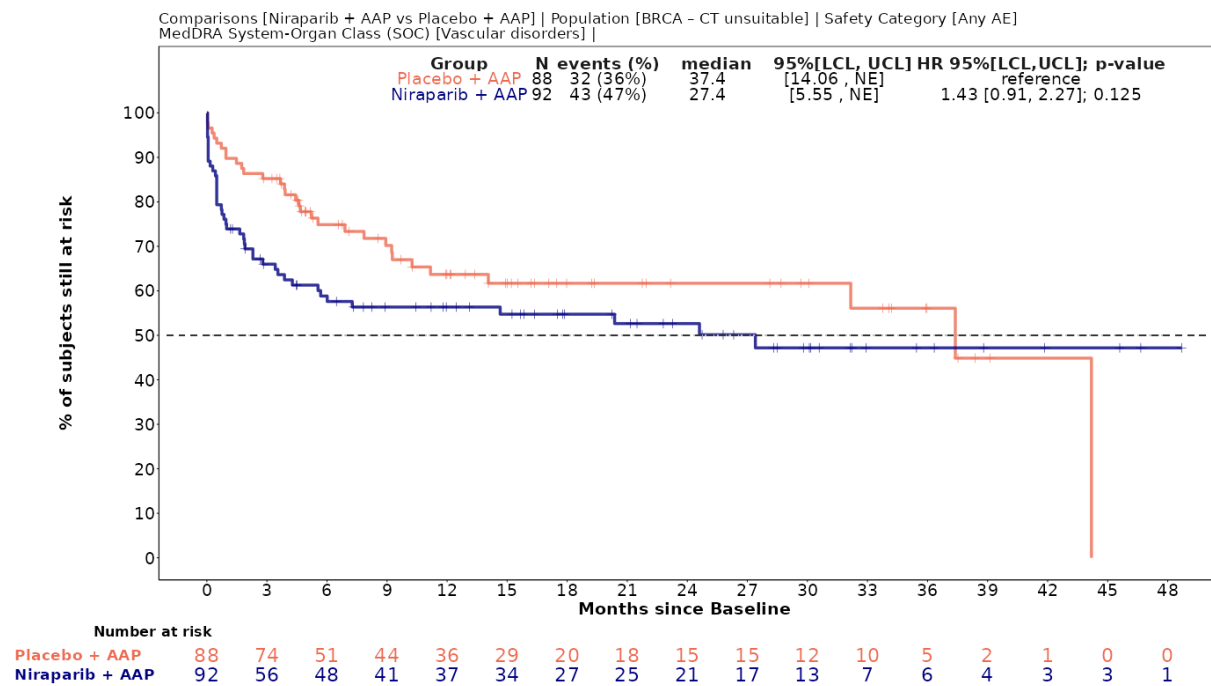


Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gefäßkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

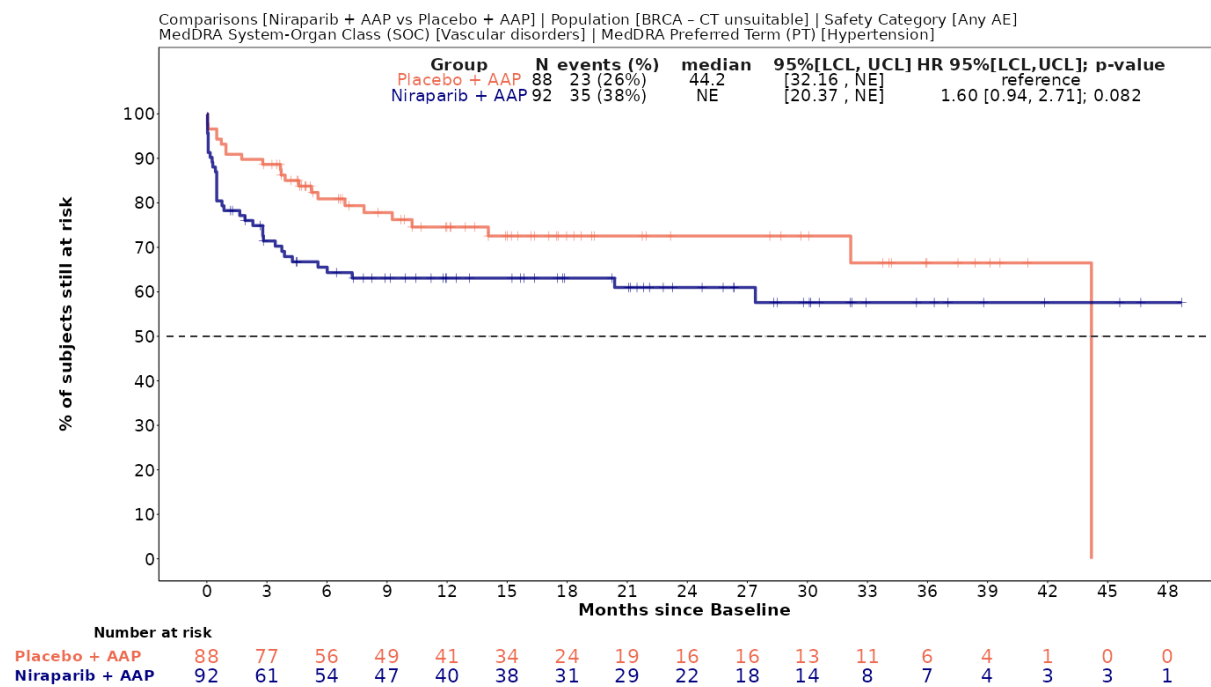


Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypertonie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

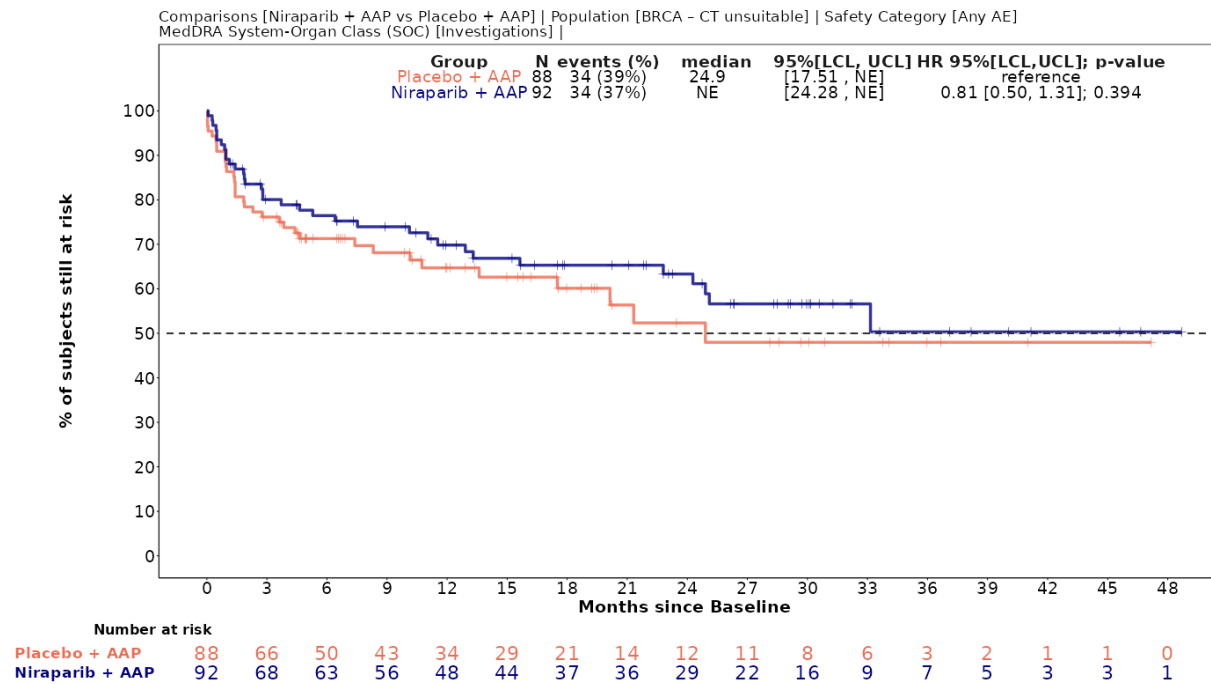


Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Untersuchungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

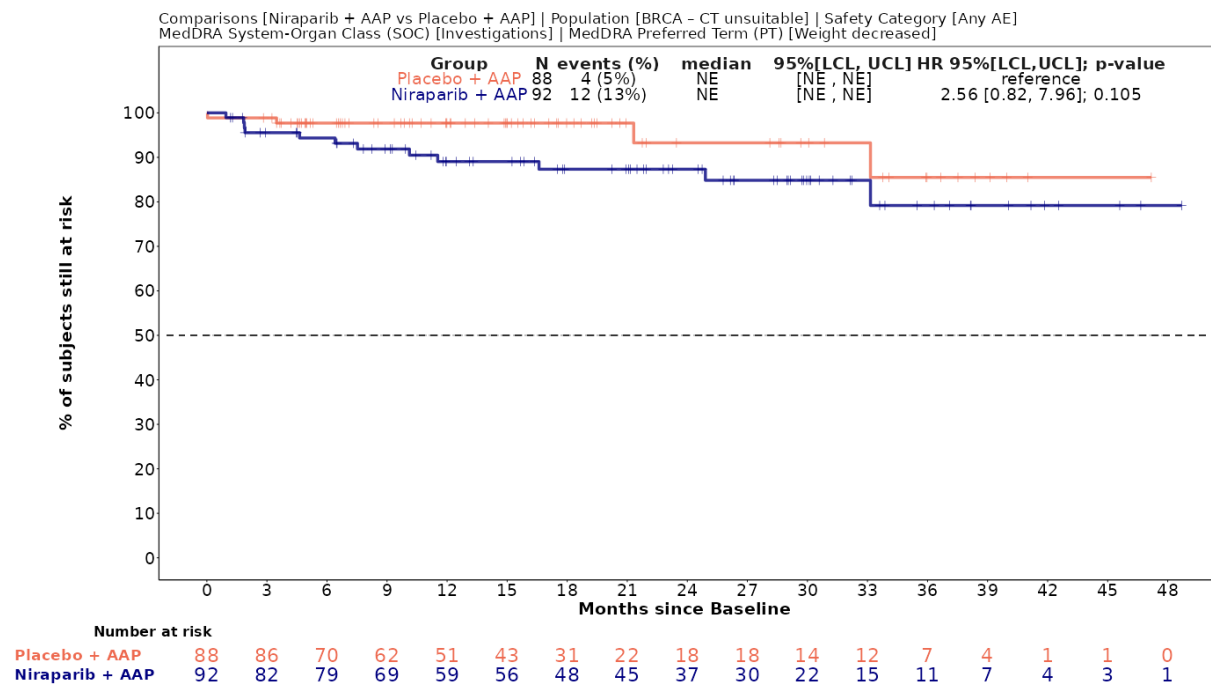


Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gewicht erniedrigt (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

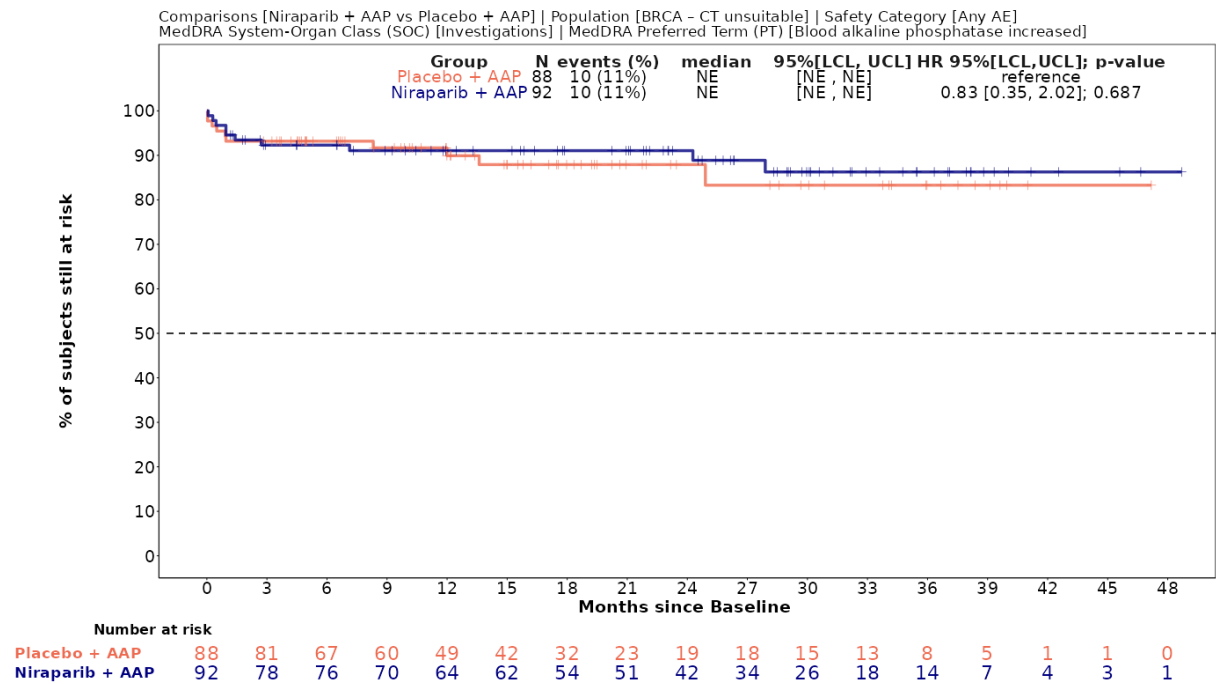


Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

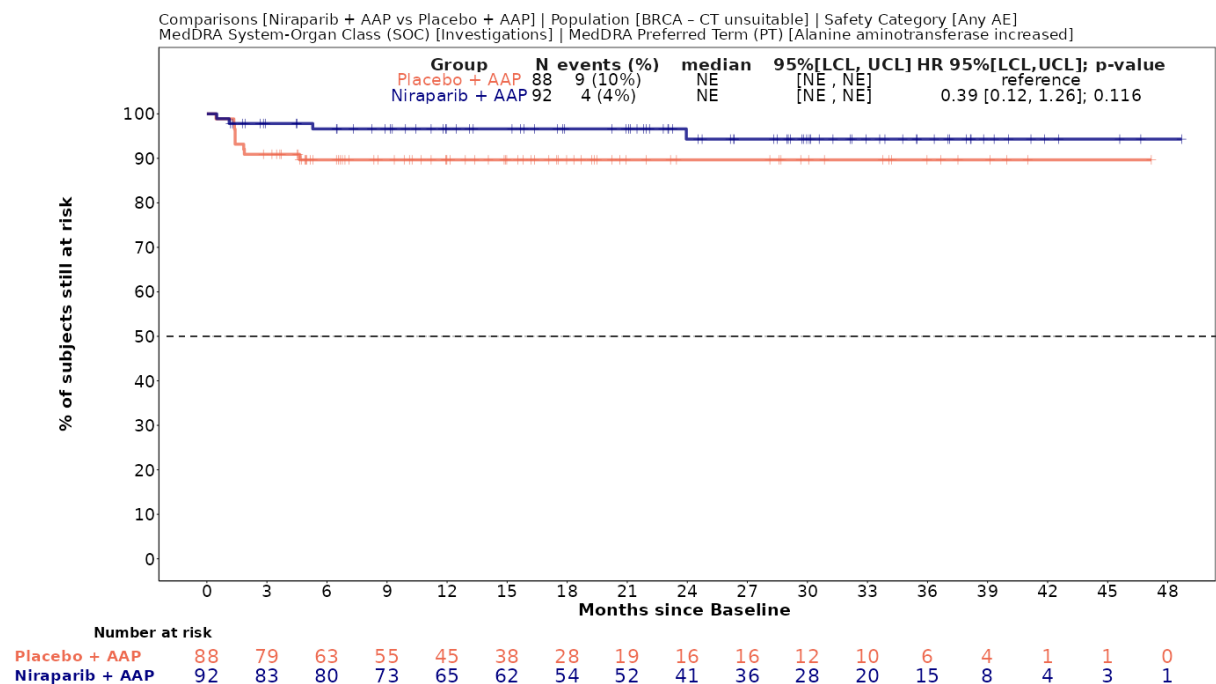


Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Alaninaminotransferase erhöht (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

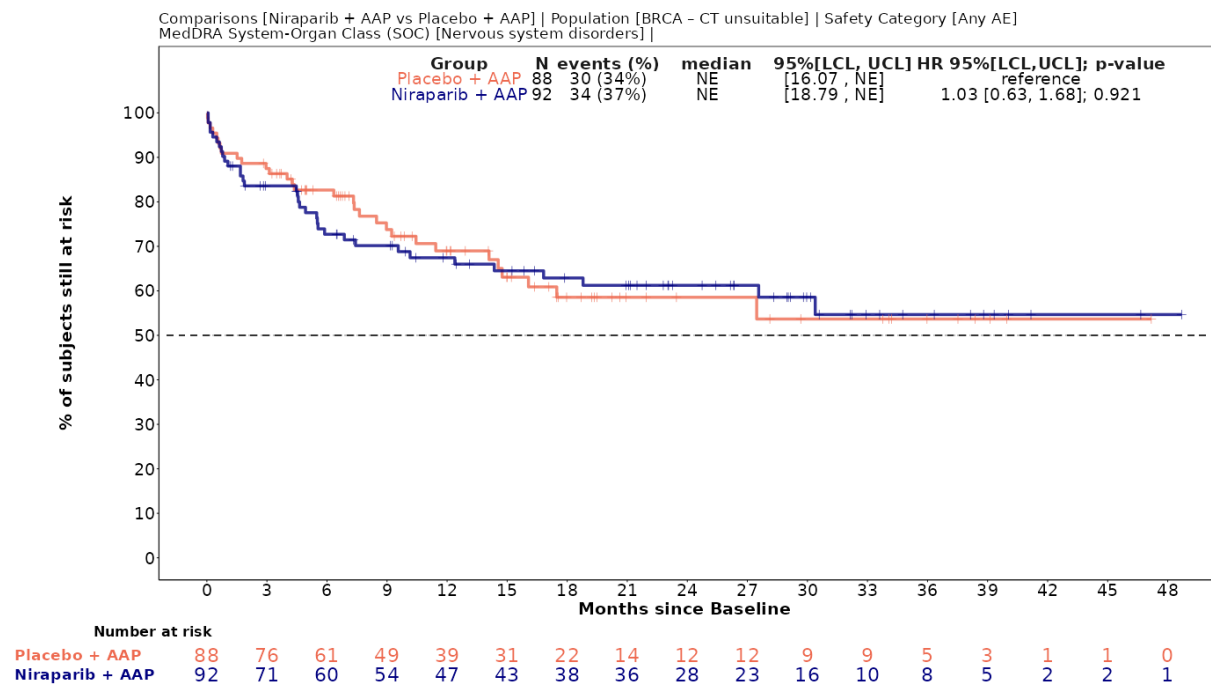


Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

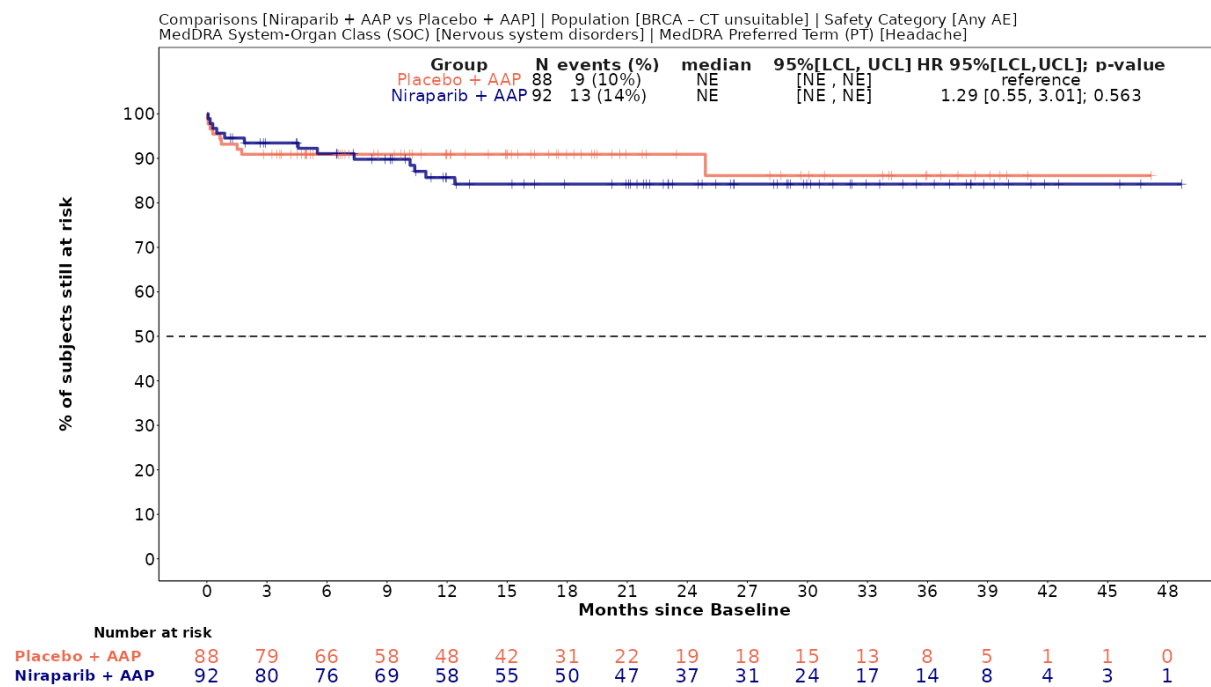


Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kopfschmerz (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

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

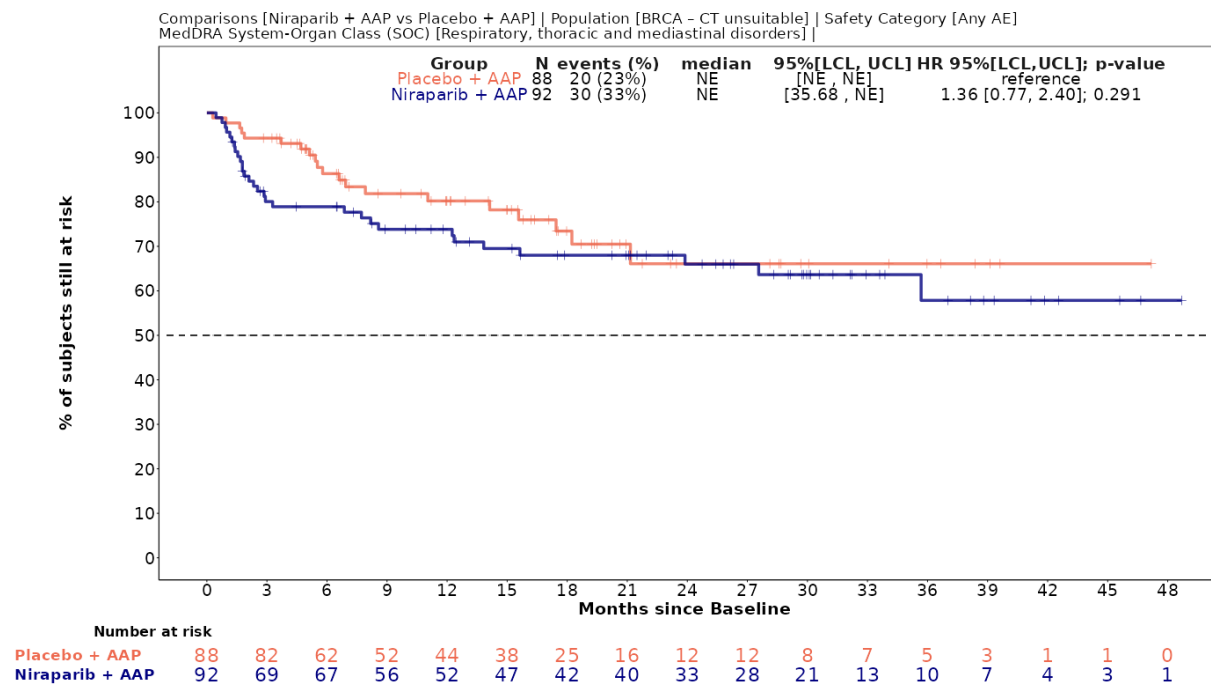


Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

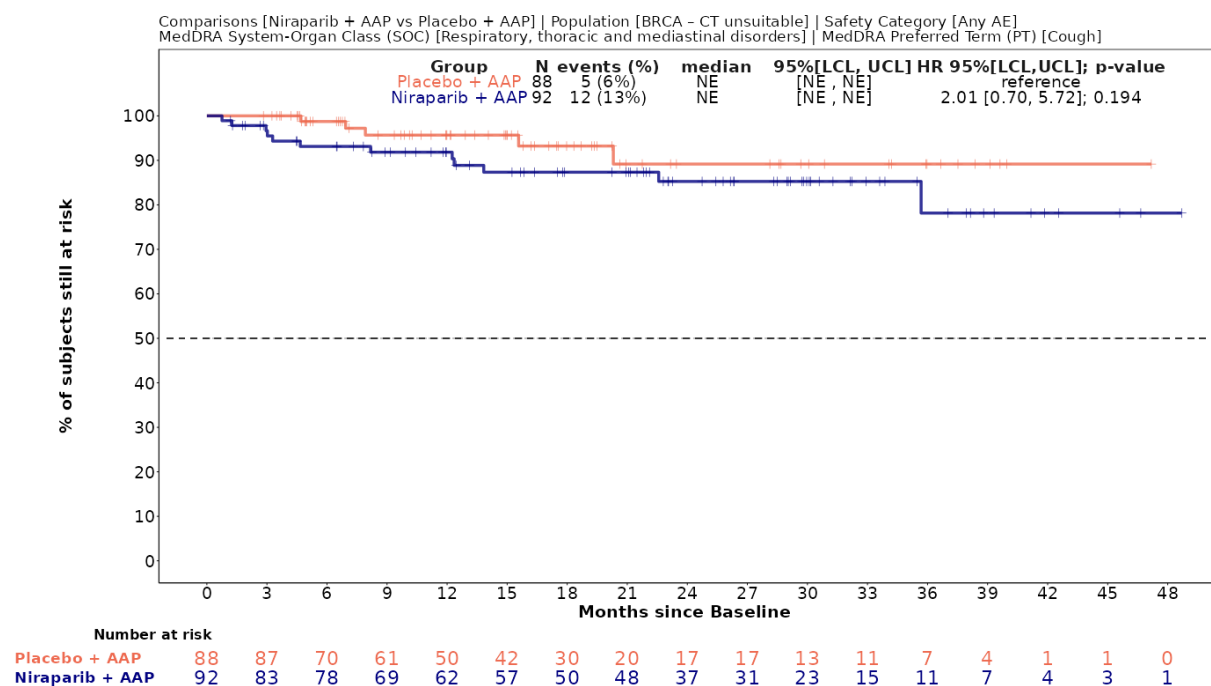


Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Husten (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

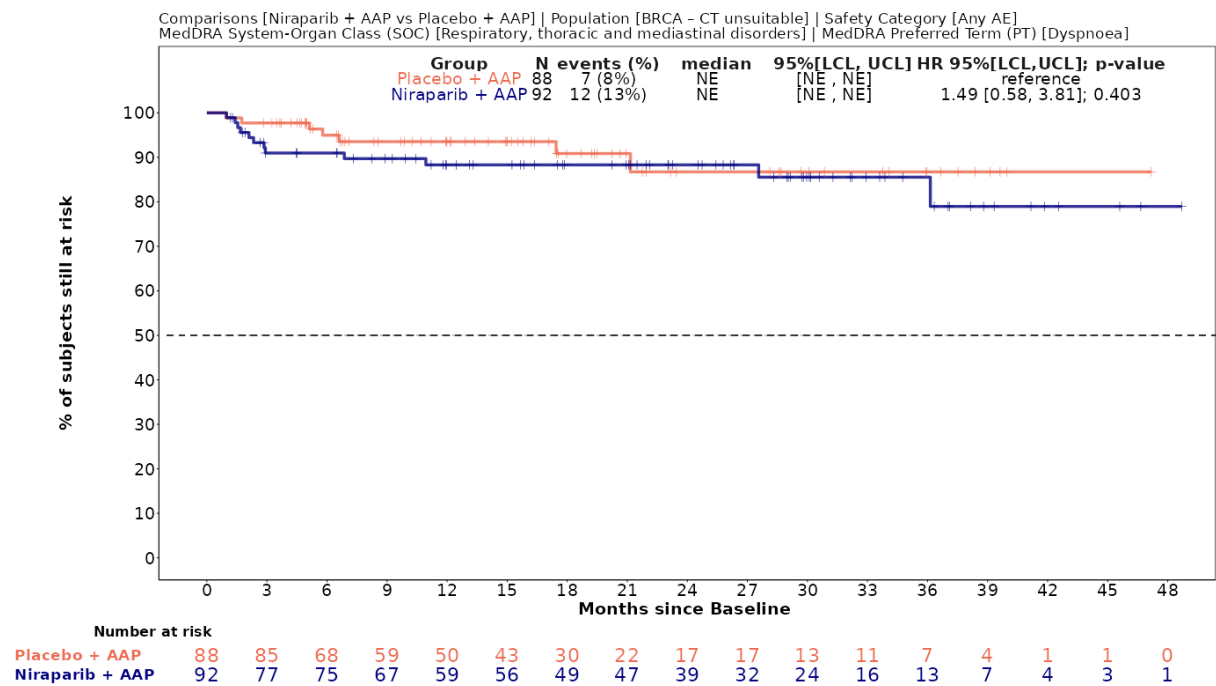


Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

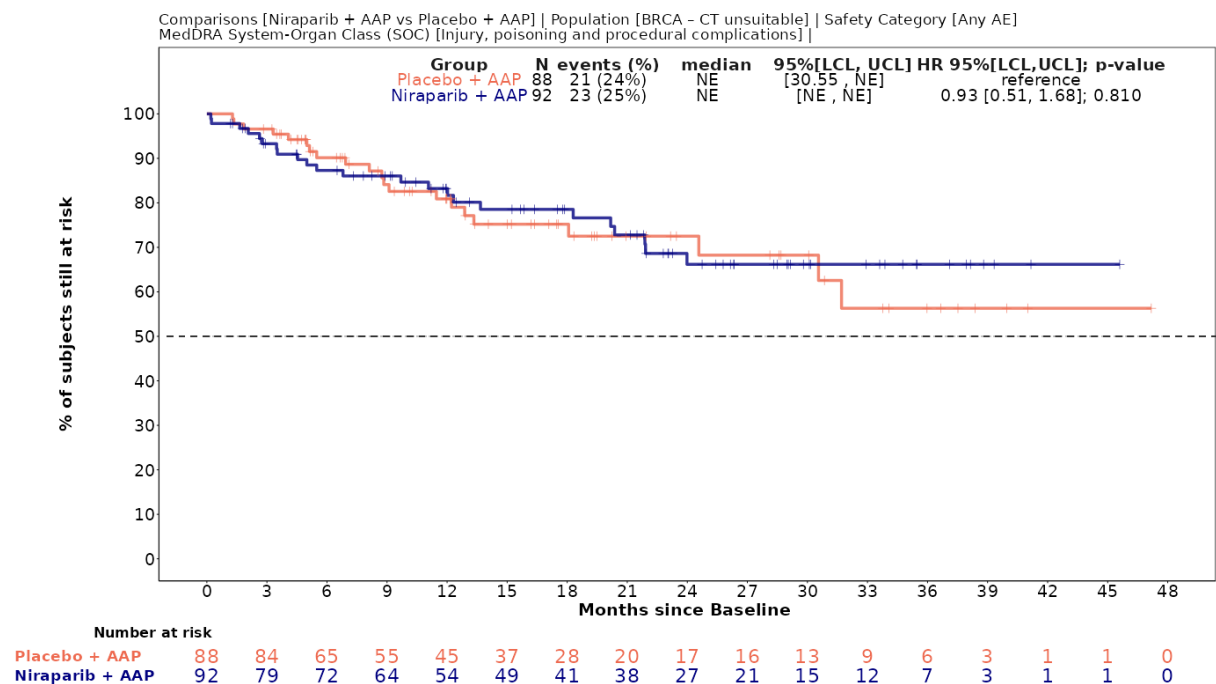


Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

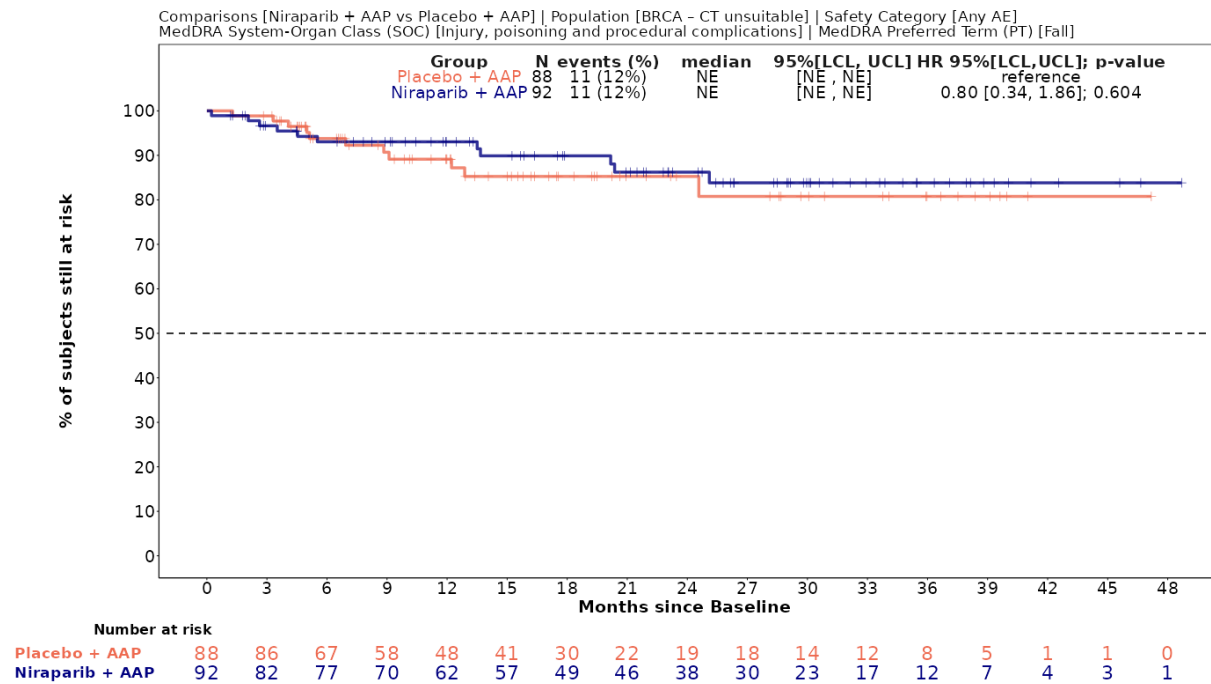


Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sturz (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

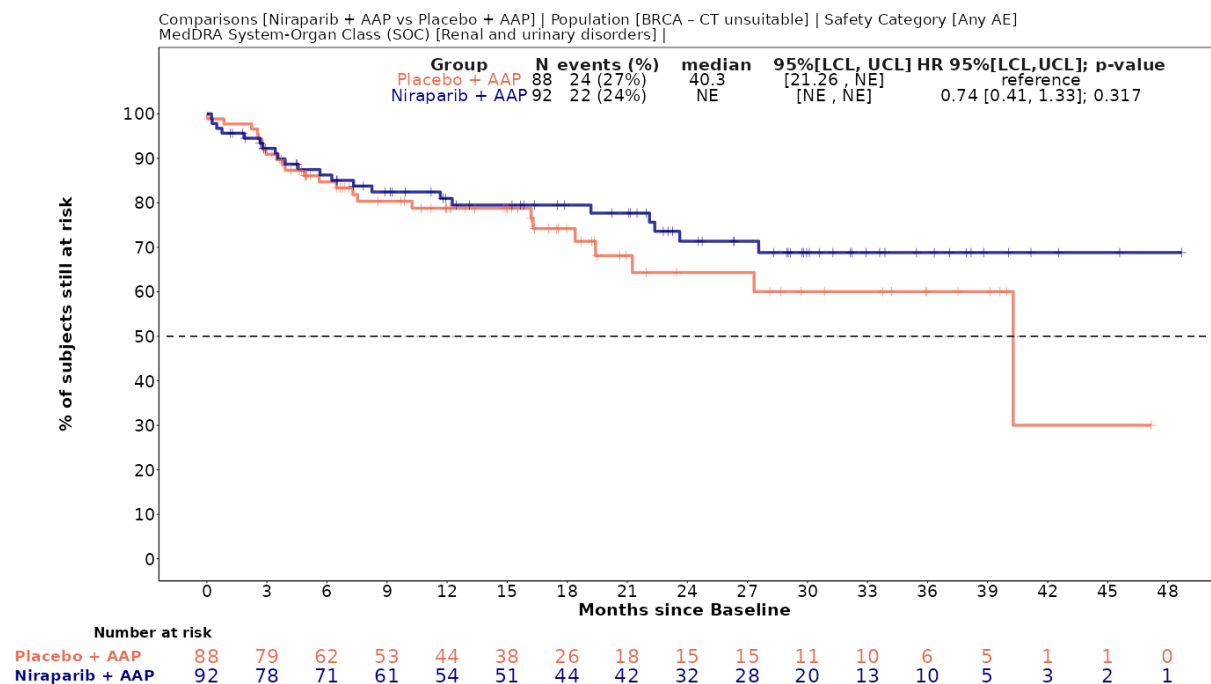


Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

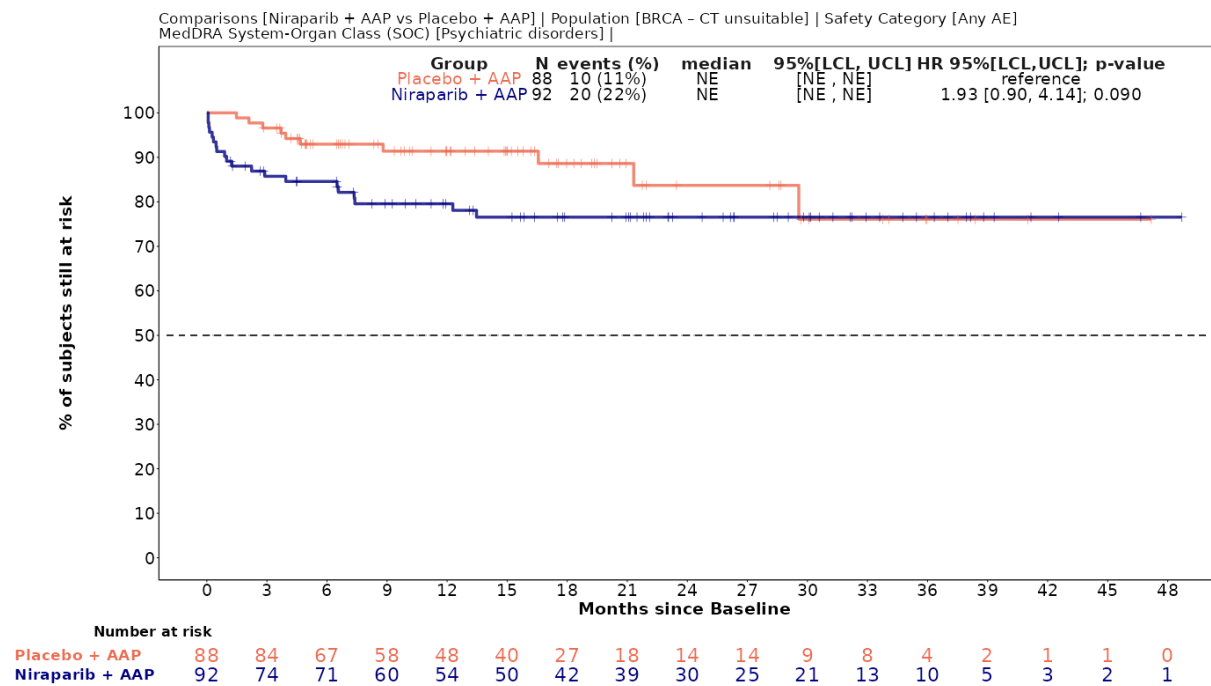


Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Psychiatrische Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

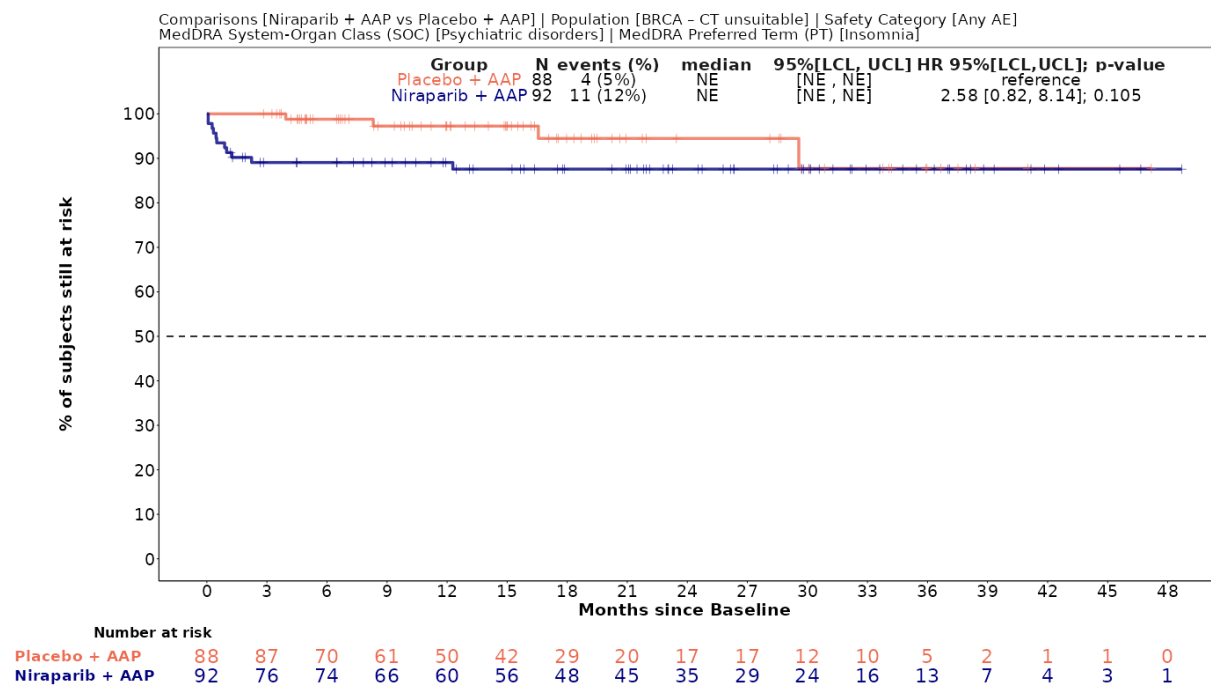


Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

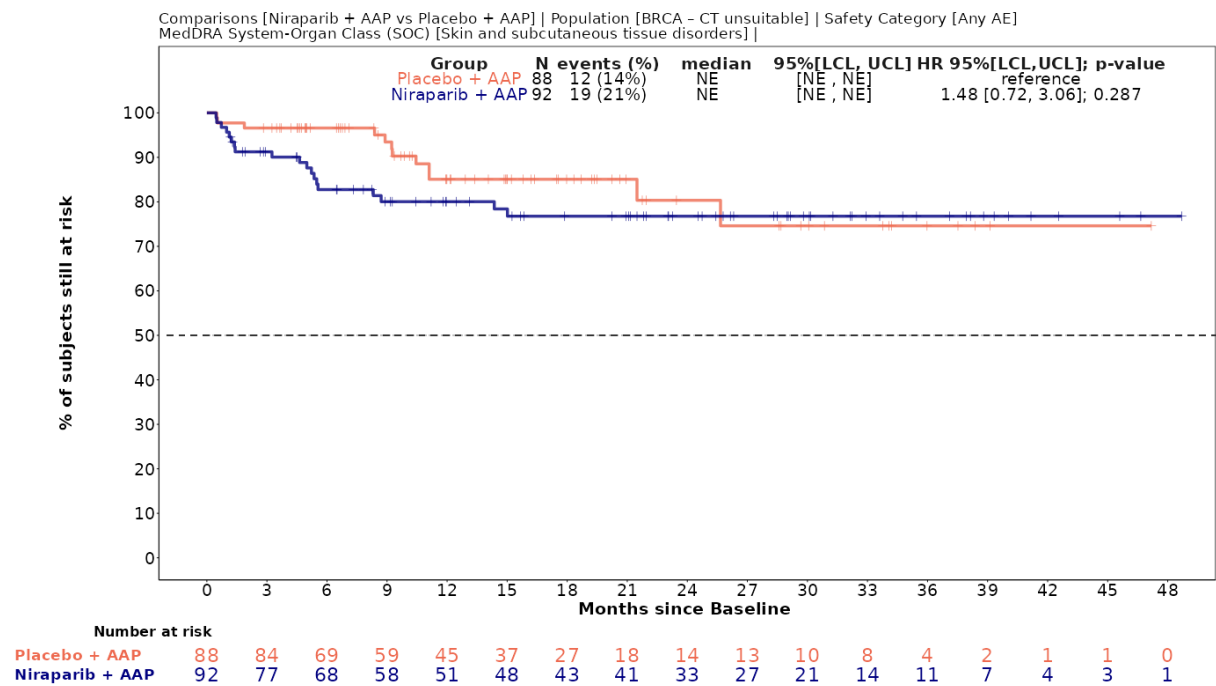


Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

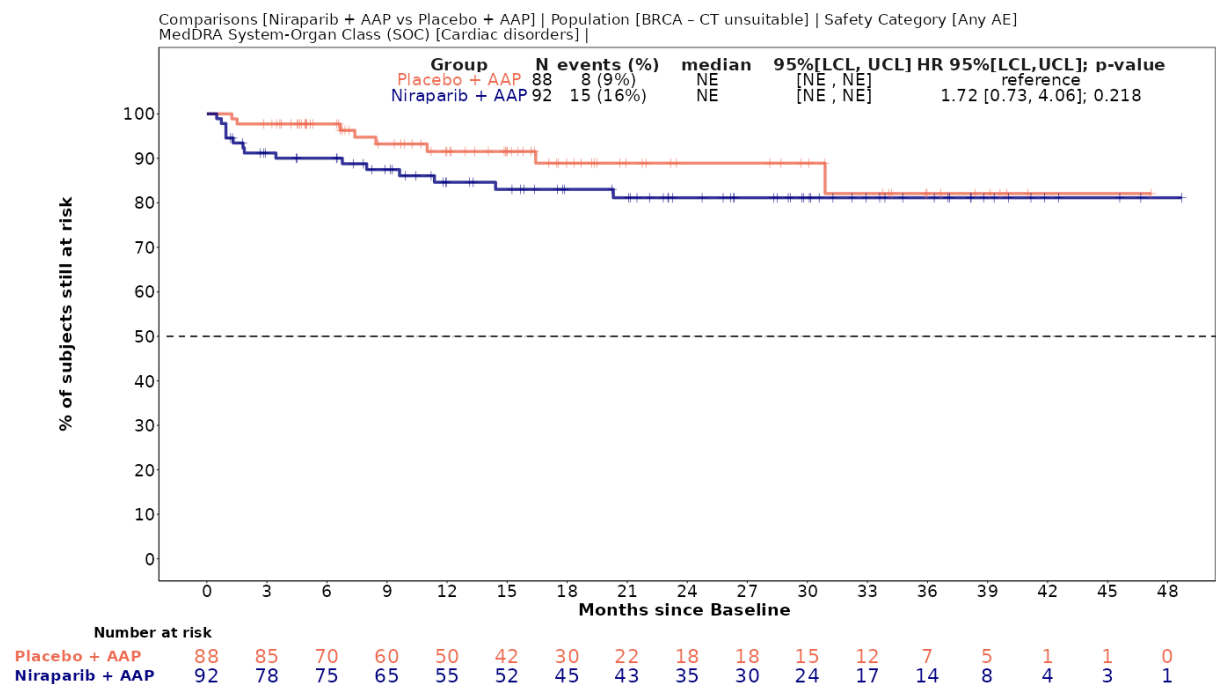


Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Herzerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

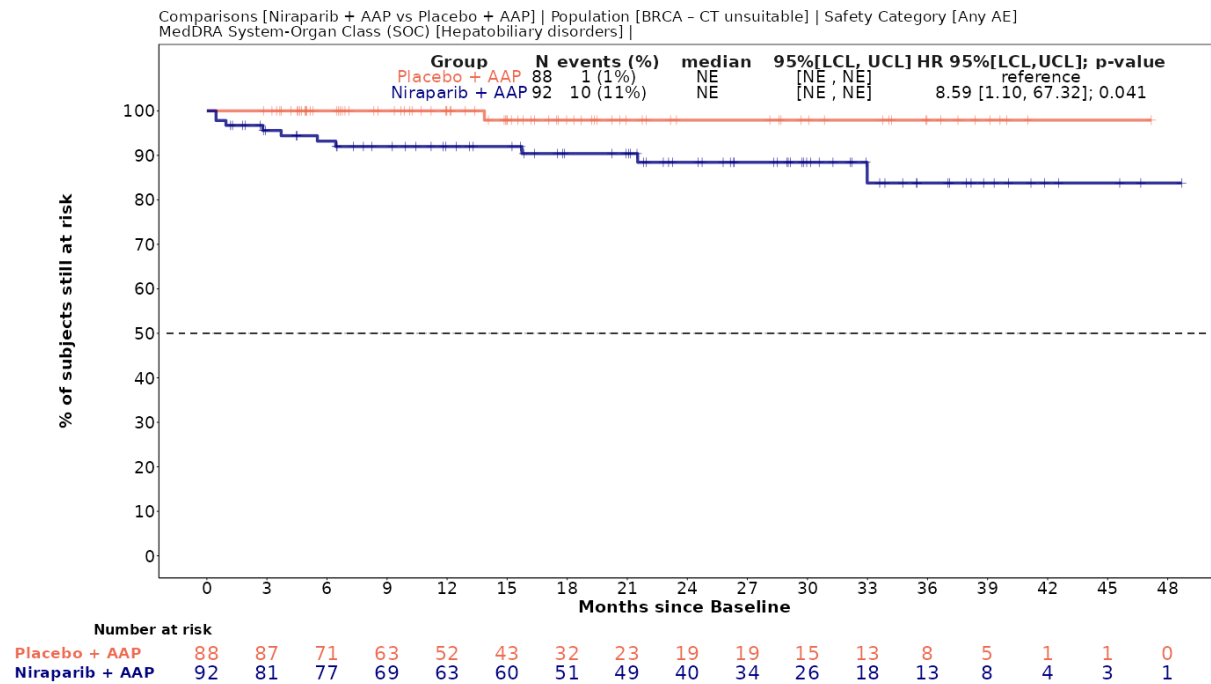


Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

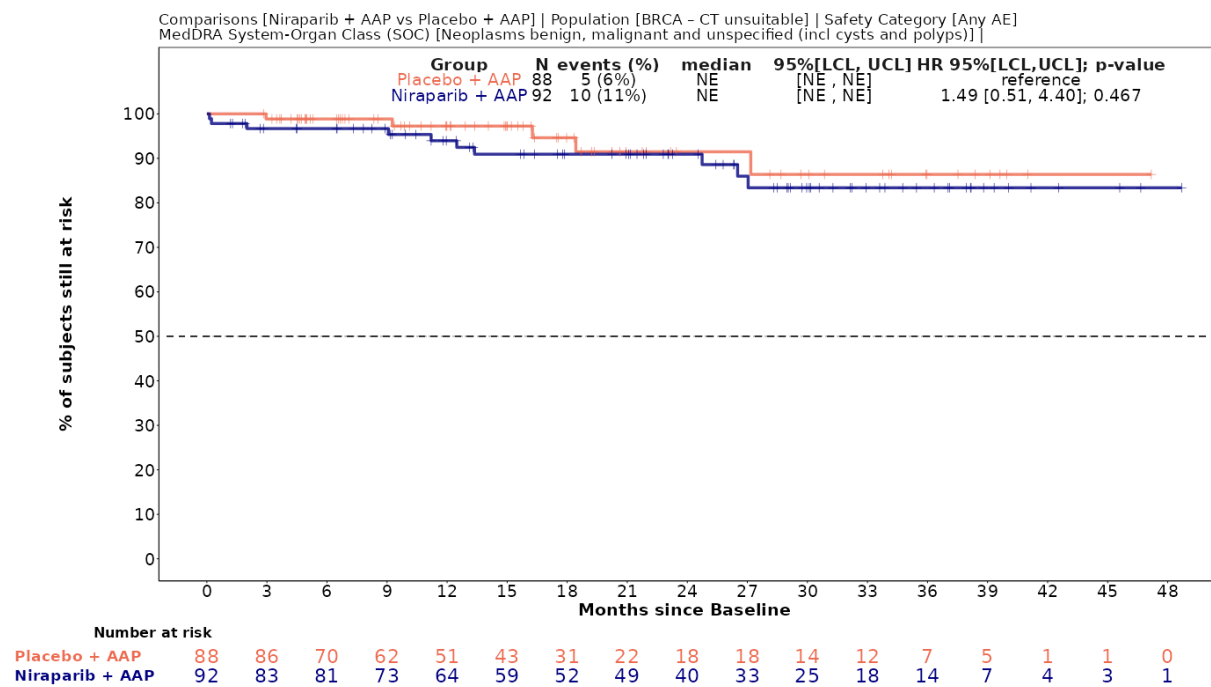


Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

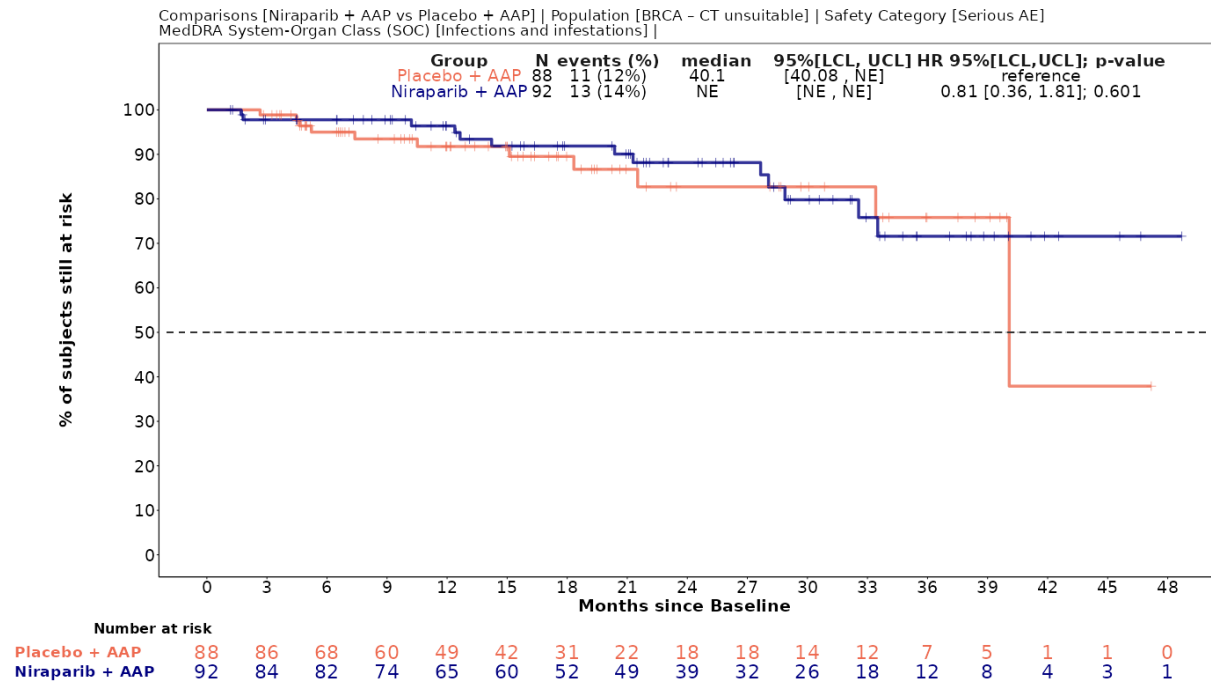


Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

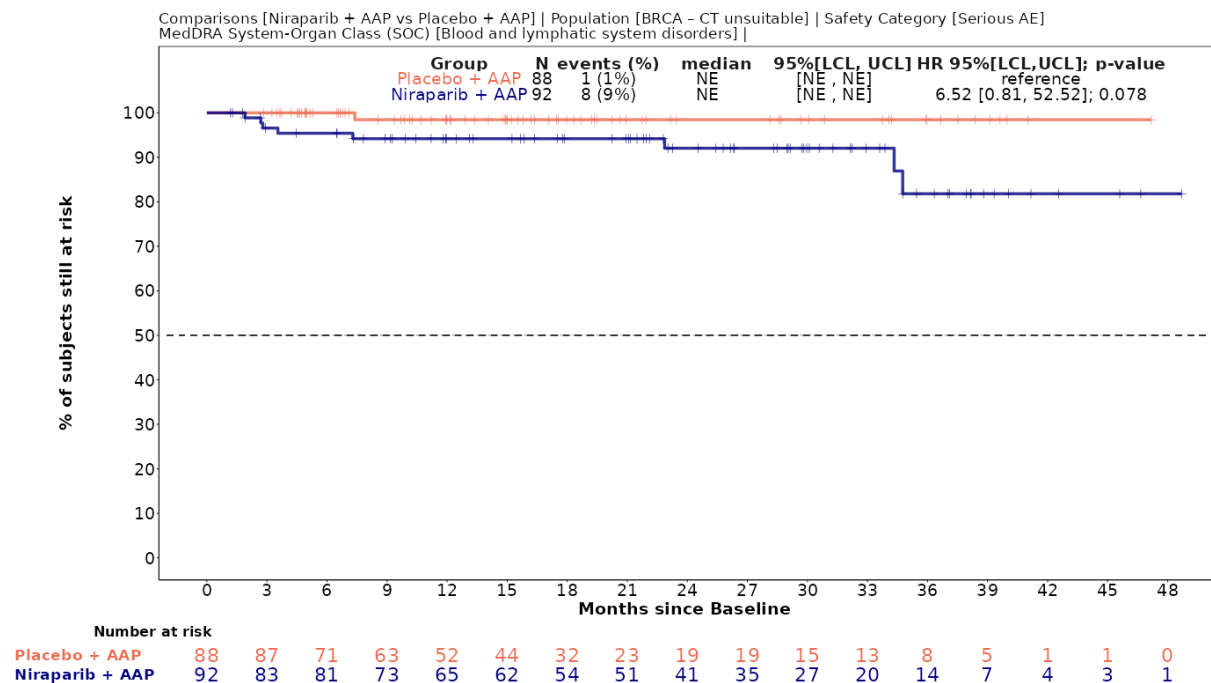


Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

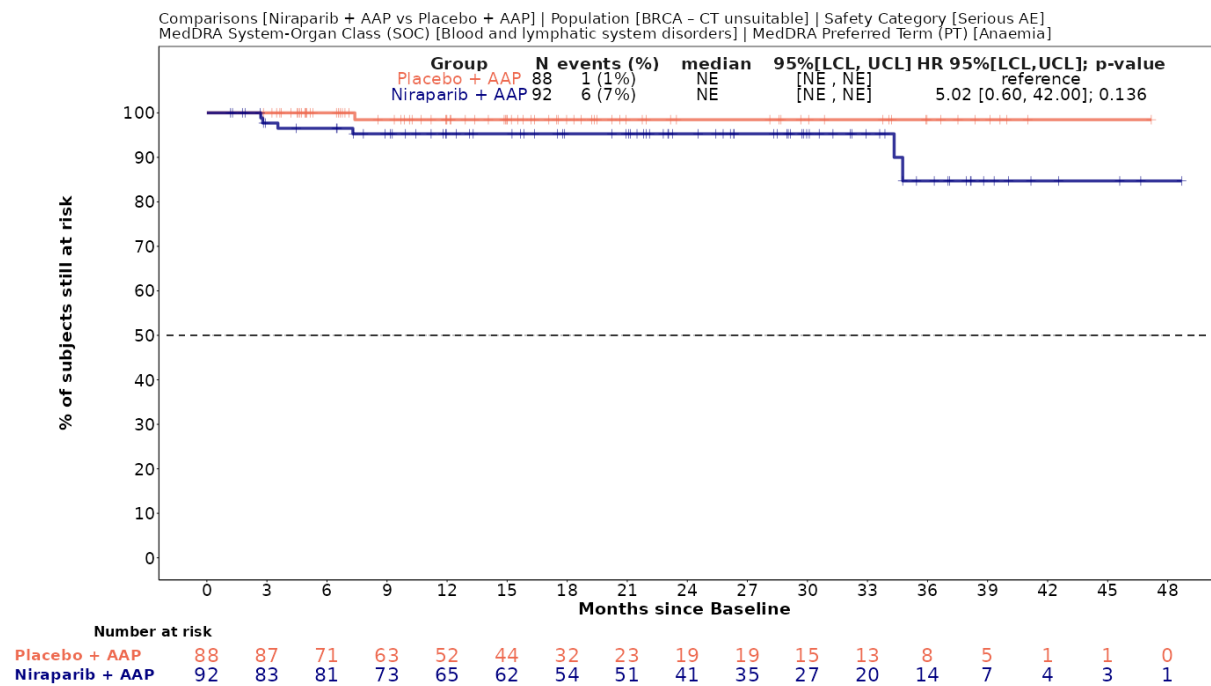


Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

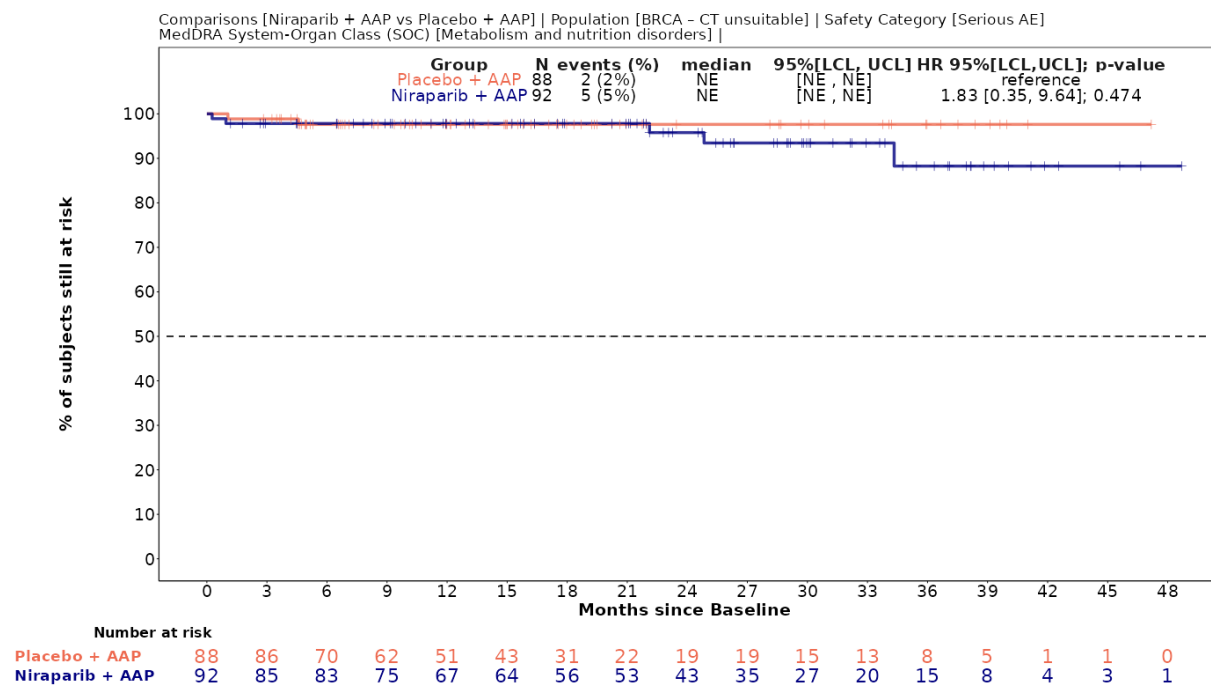


Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

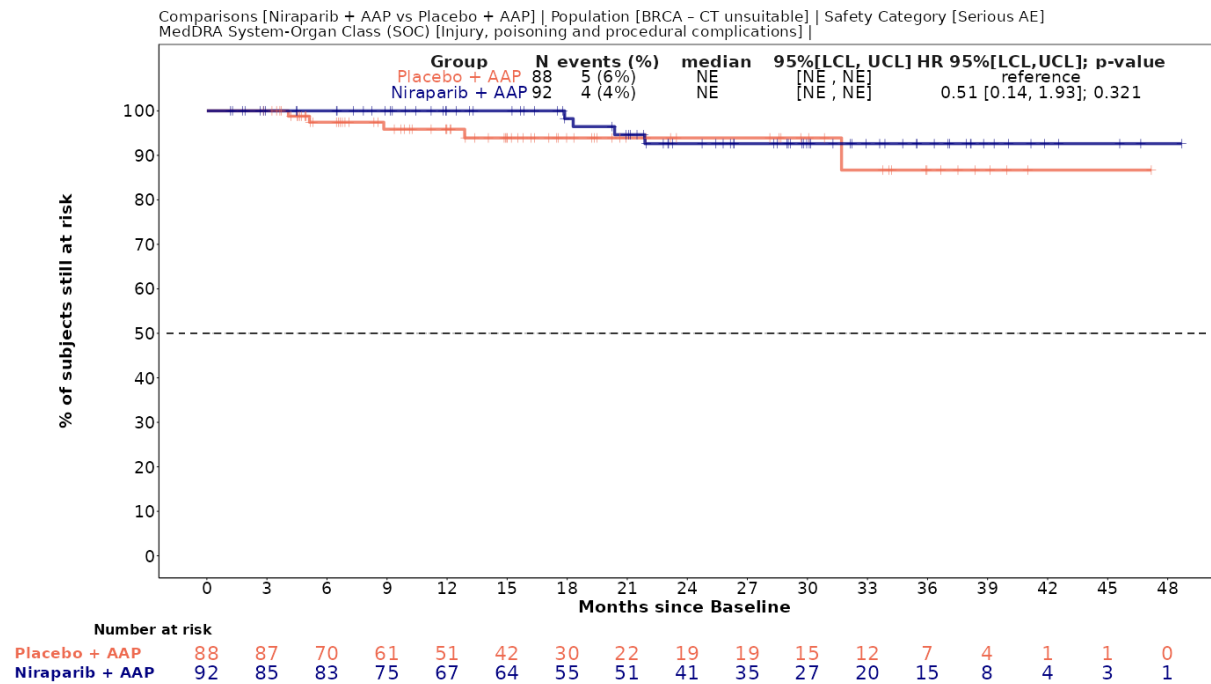


Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

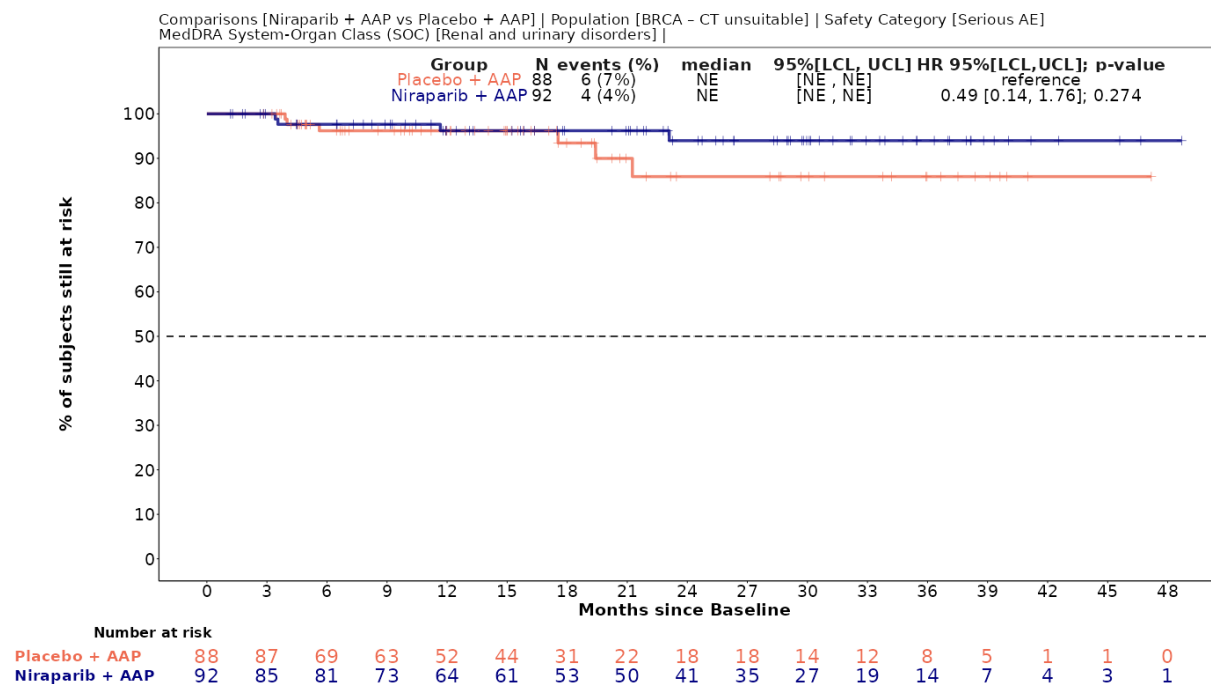


Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

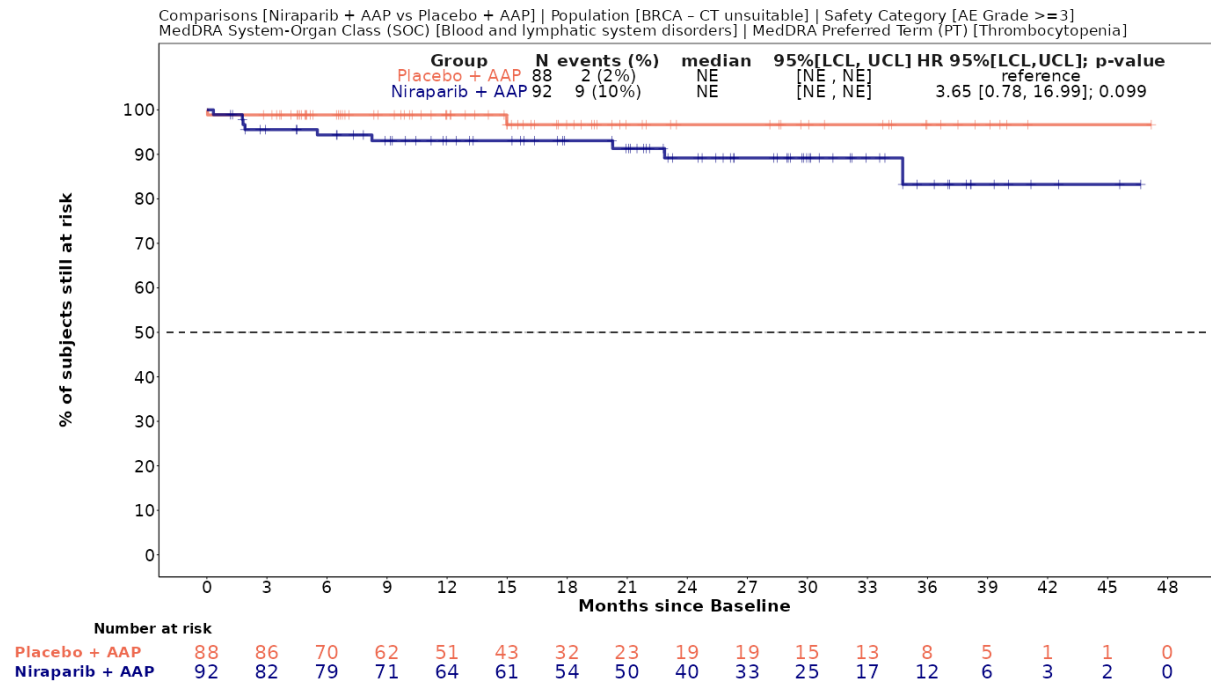


Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Thrombozytopenie* (*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

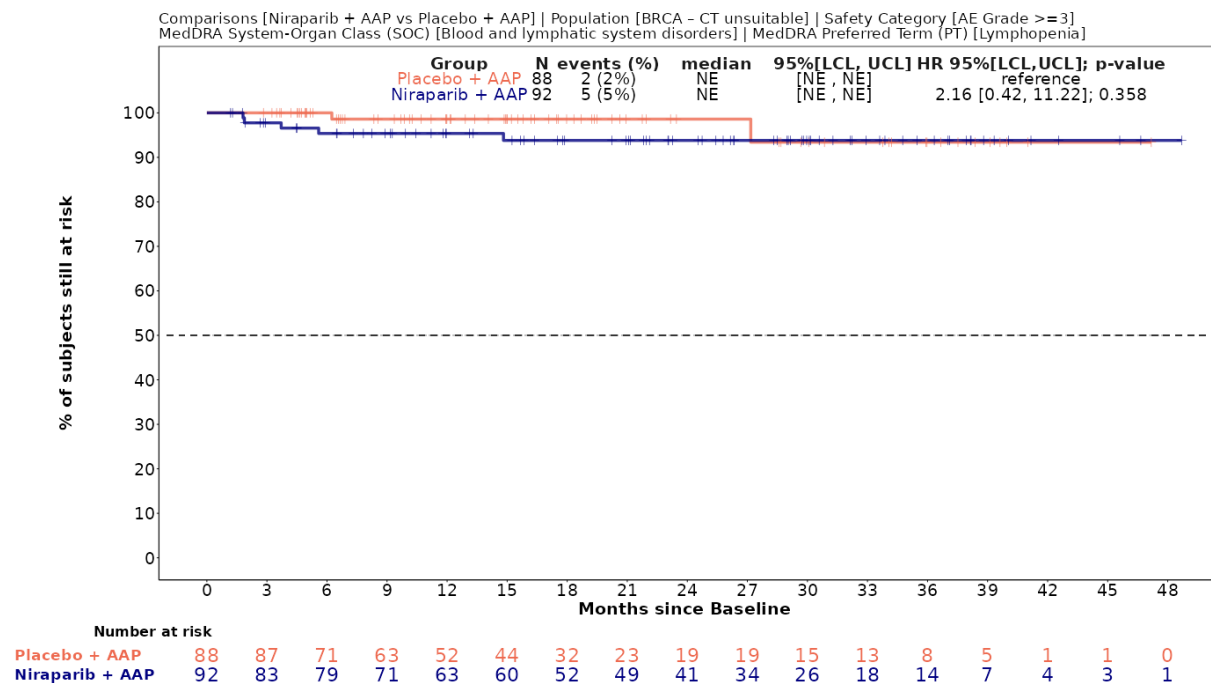


Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Lymphopenie* (*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

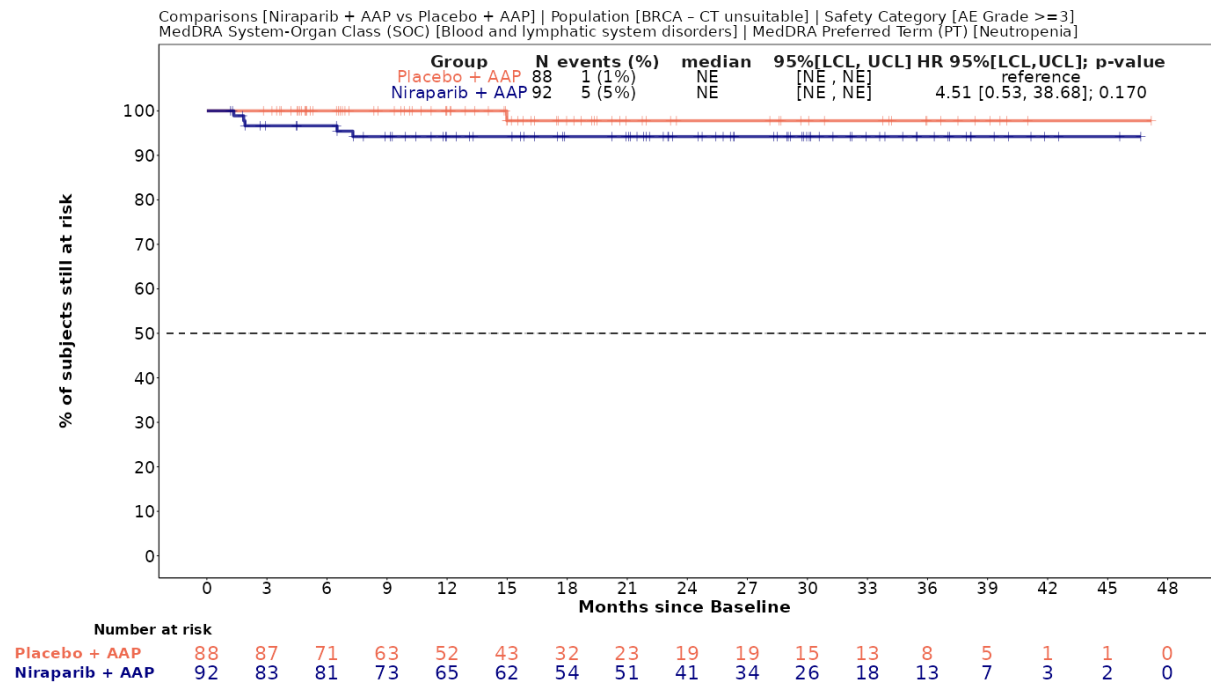


Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

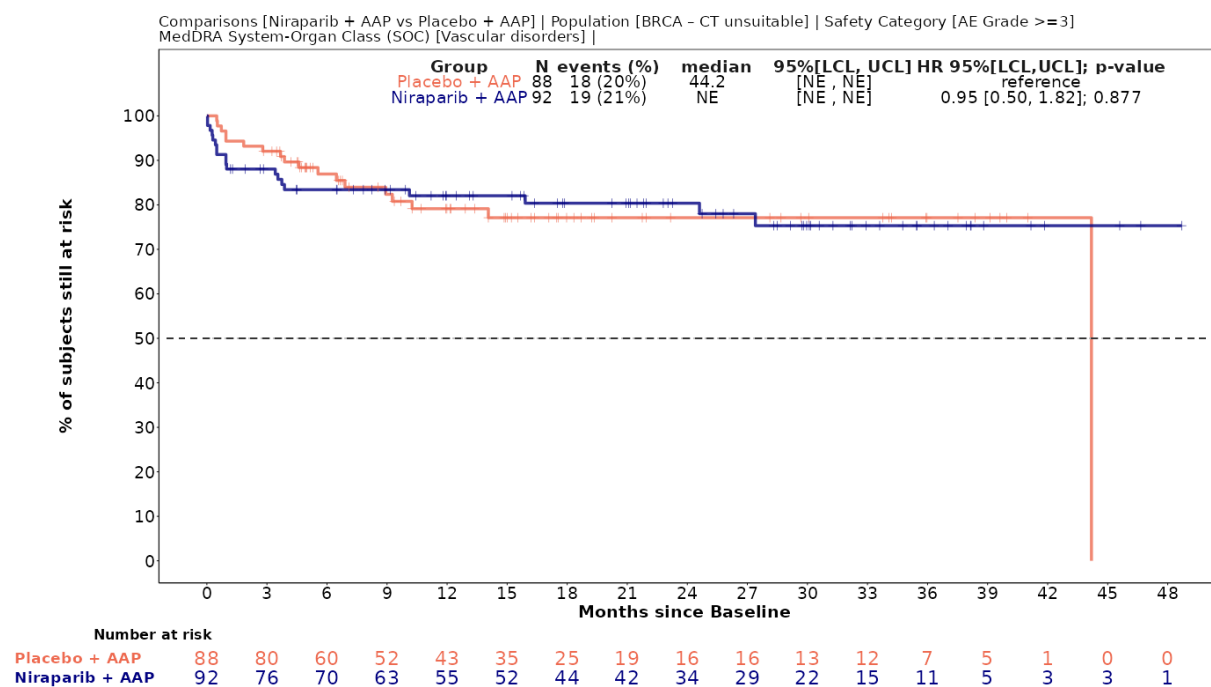


Abbildung 4-275 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

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

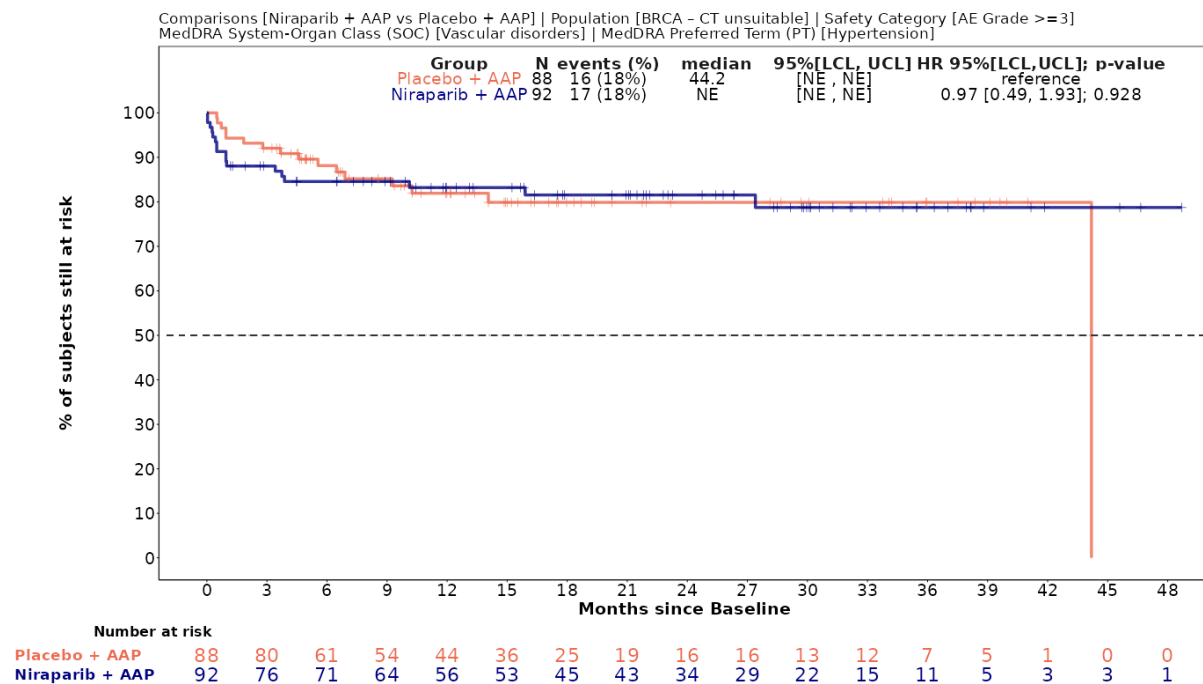


Abbildung 4-276 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypertonie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

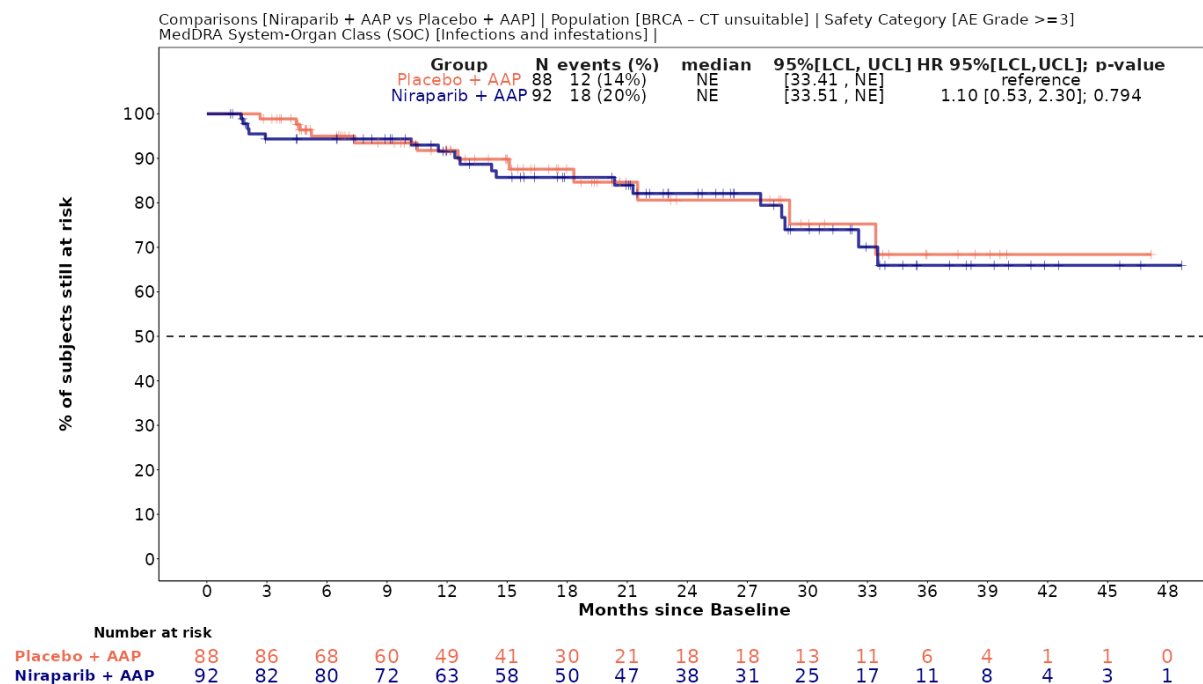


Abbildung 4-277 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

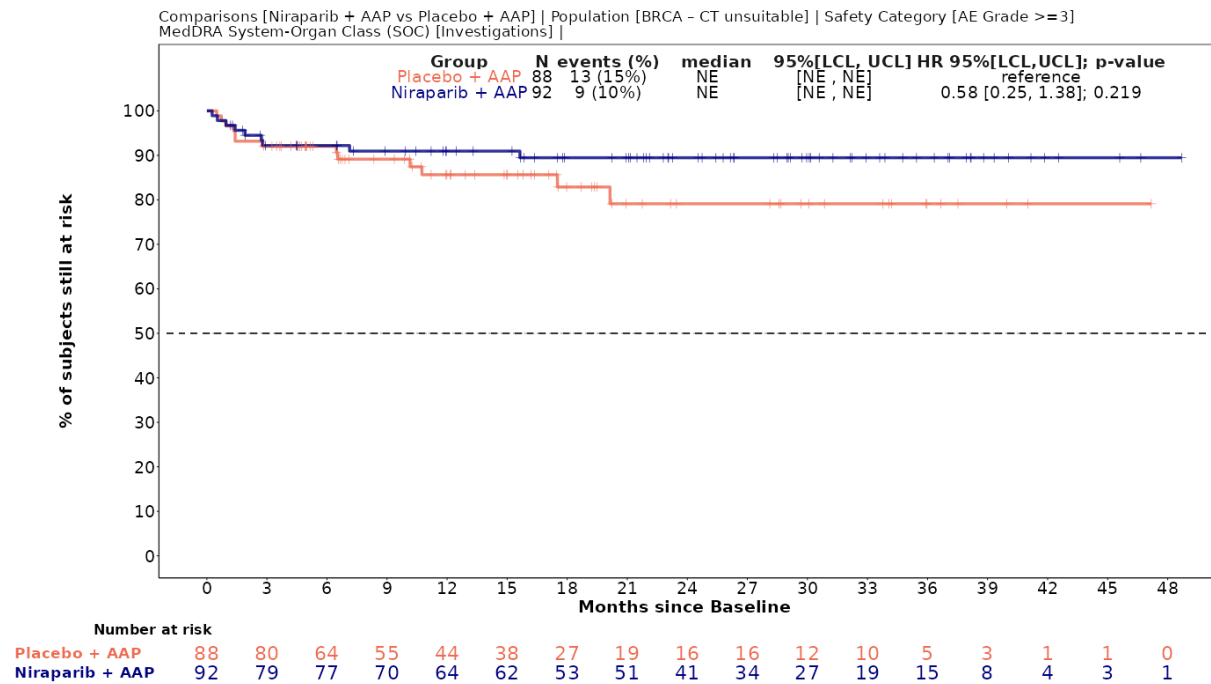


Abbildung 4-278 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

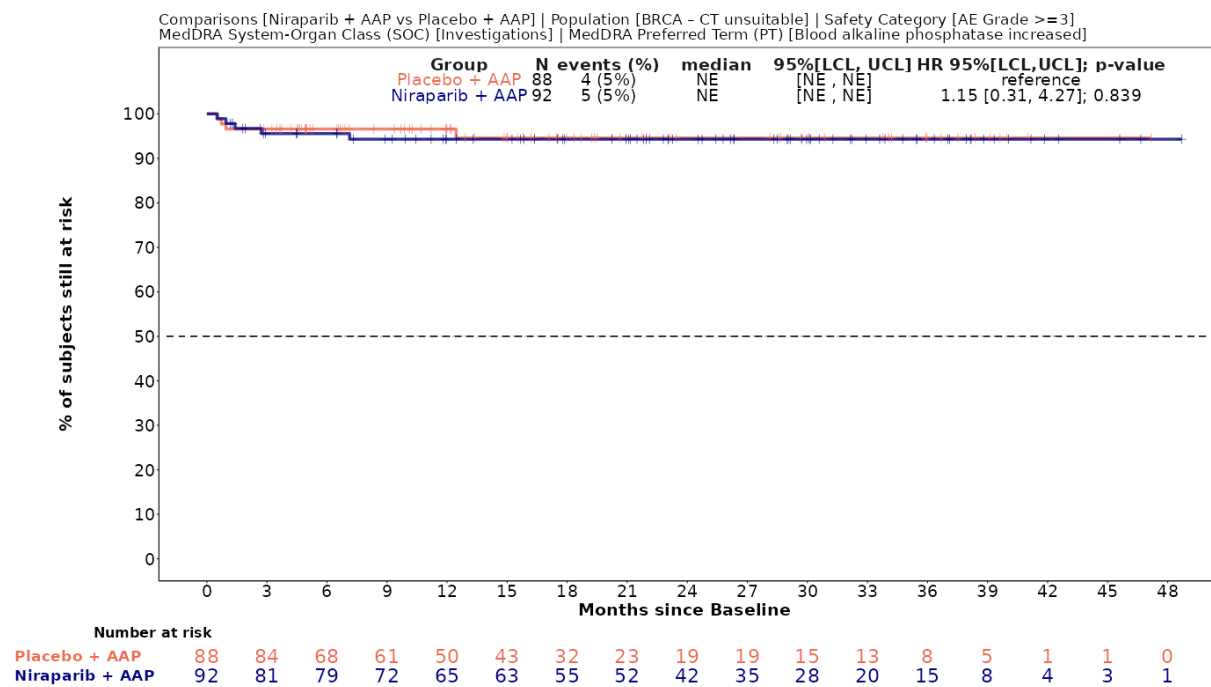


Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

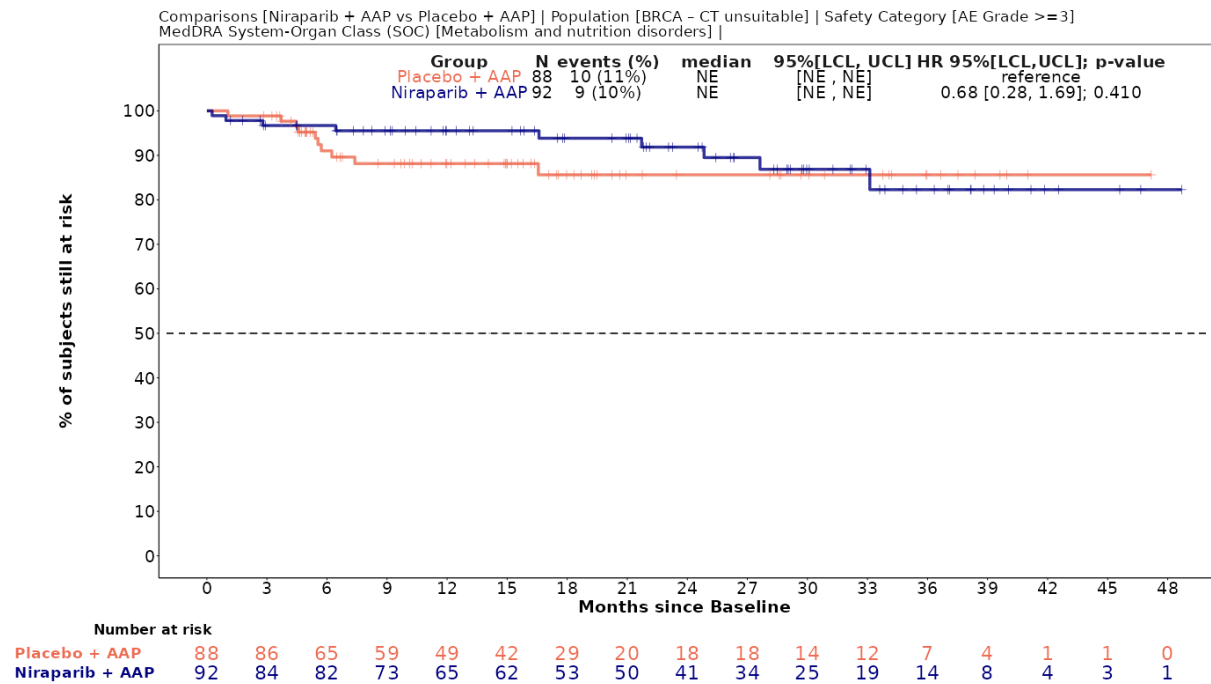


Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

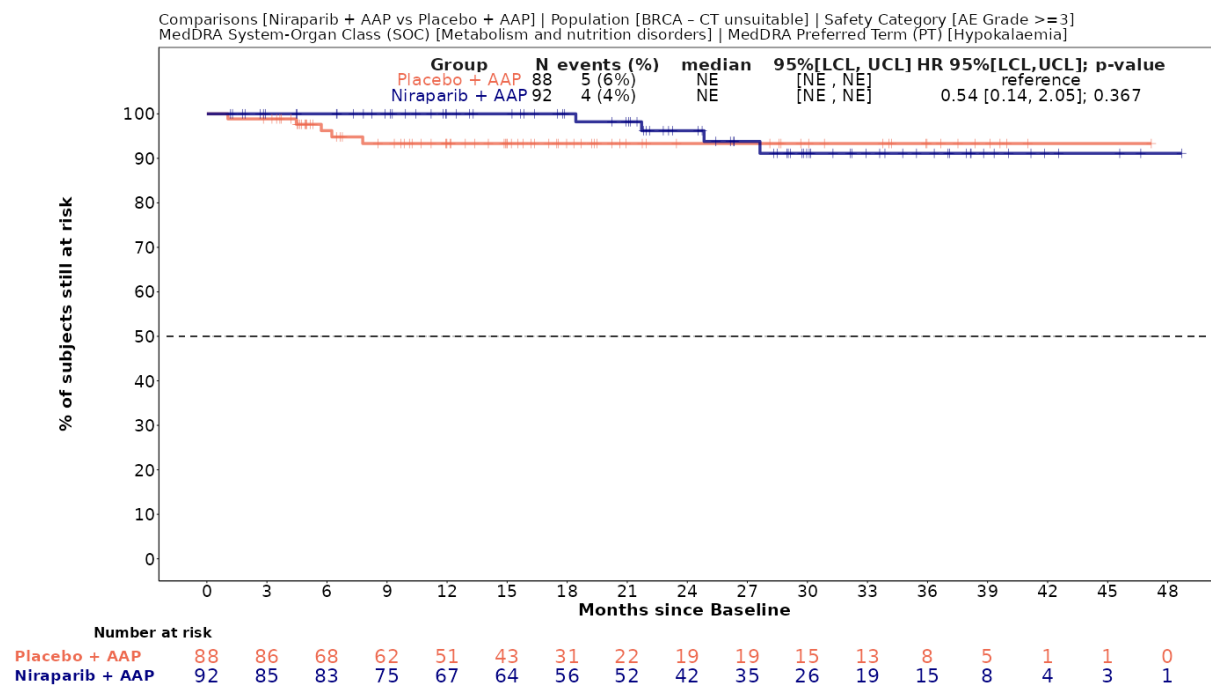


Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

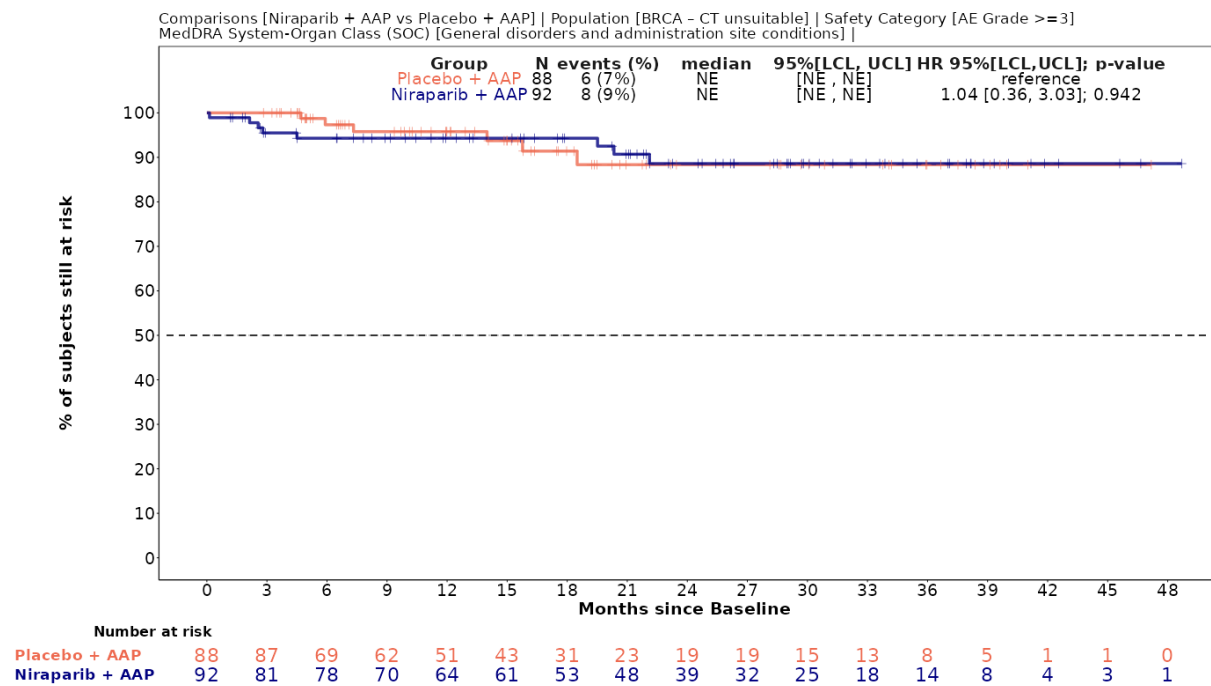


Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

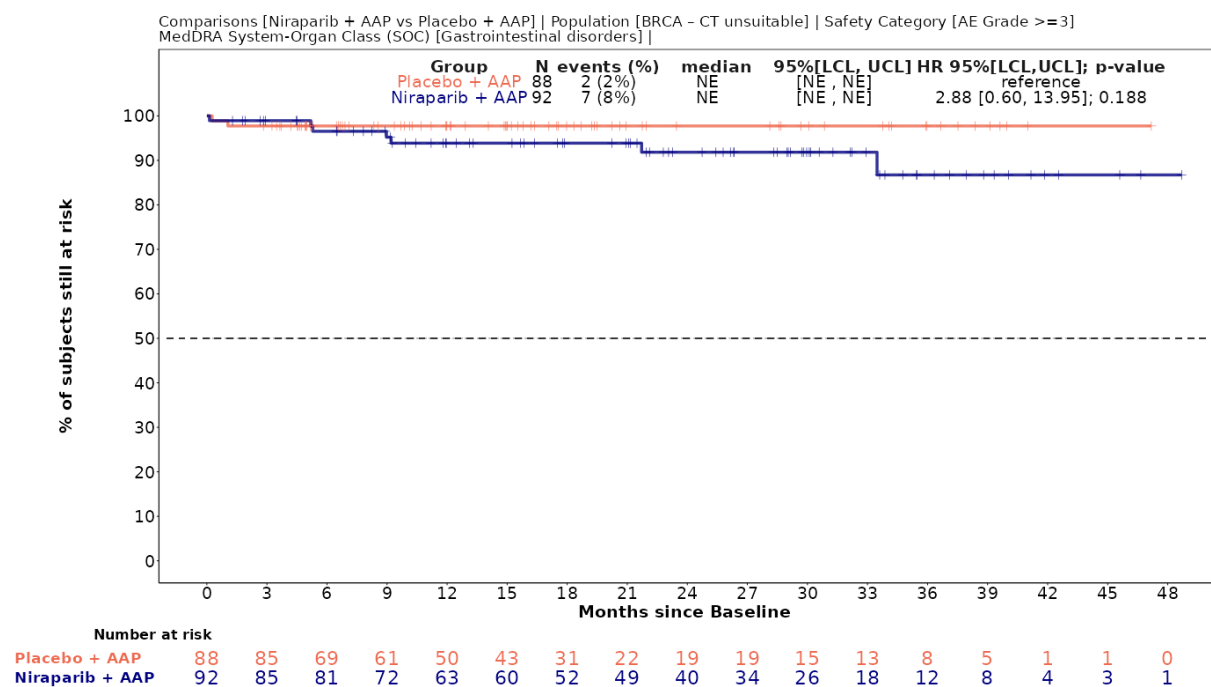


Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

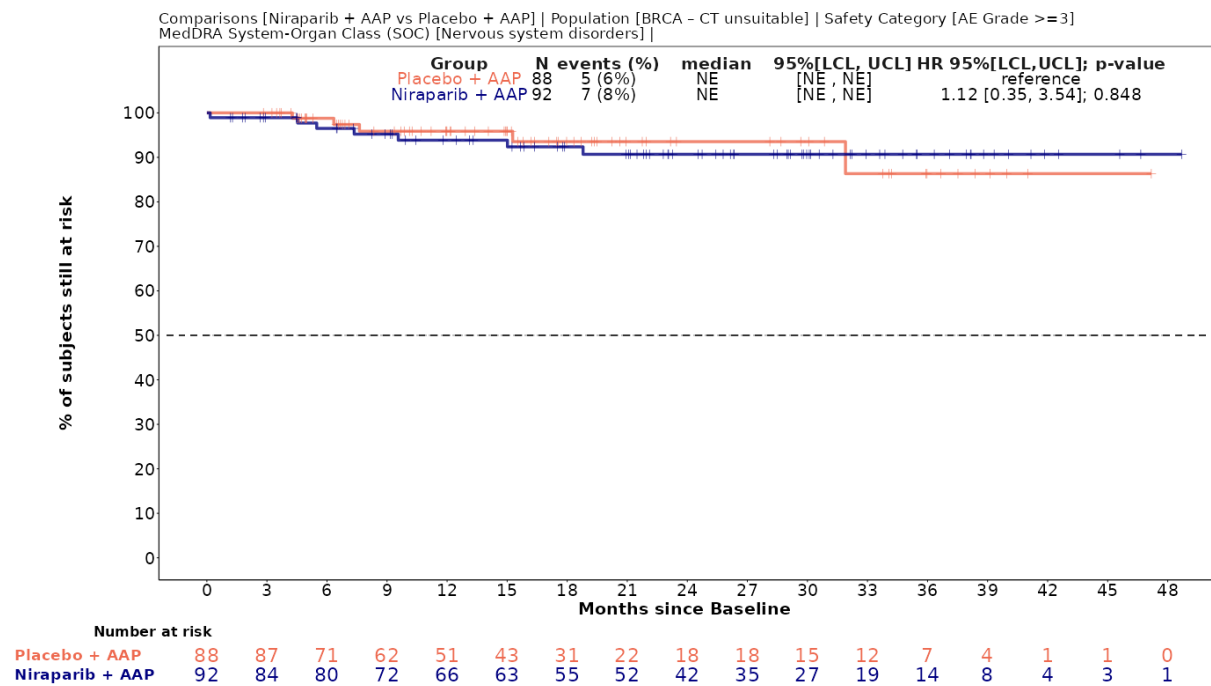


Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

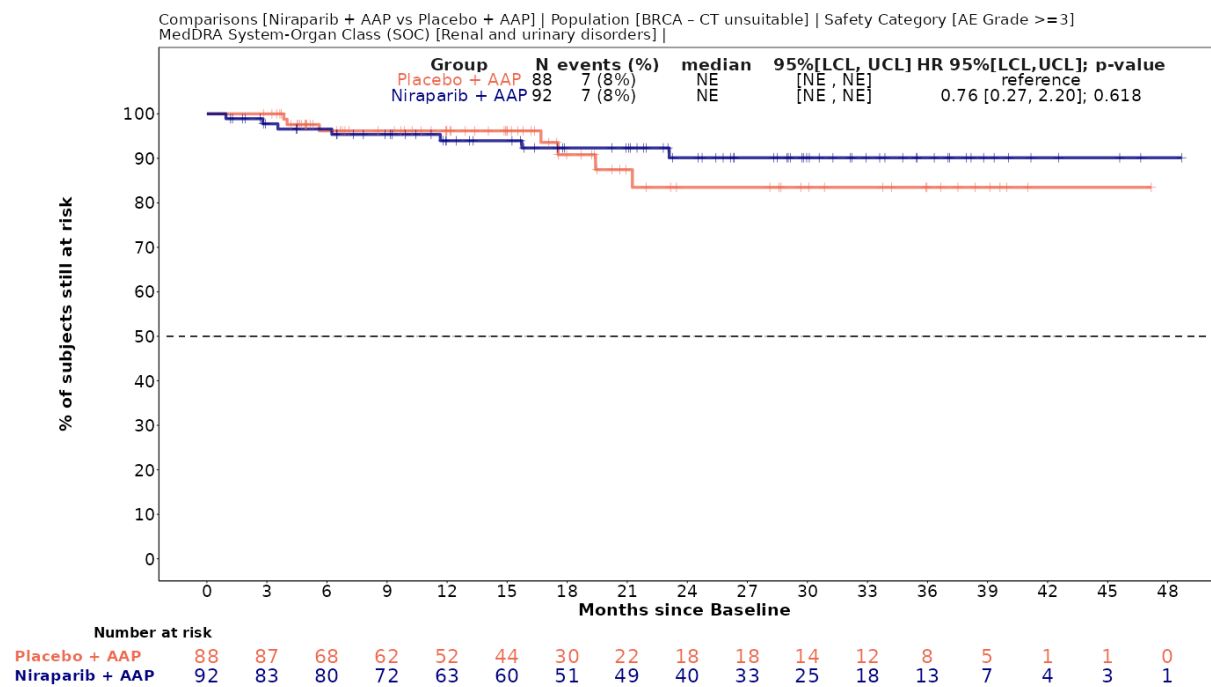


Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

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

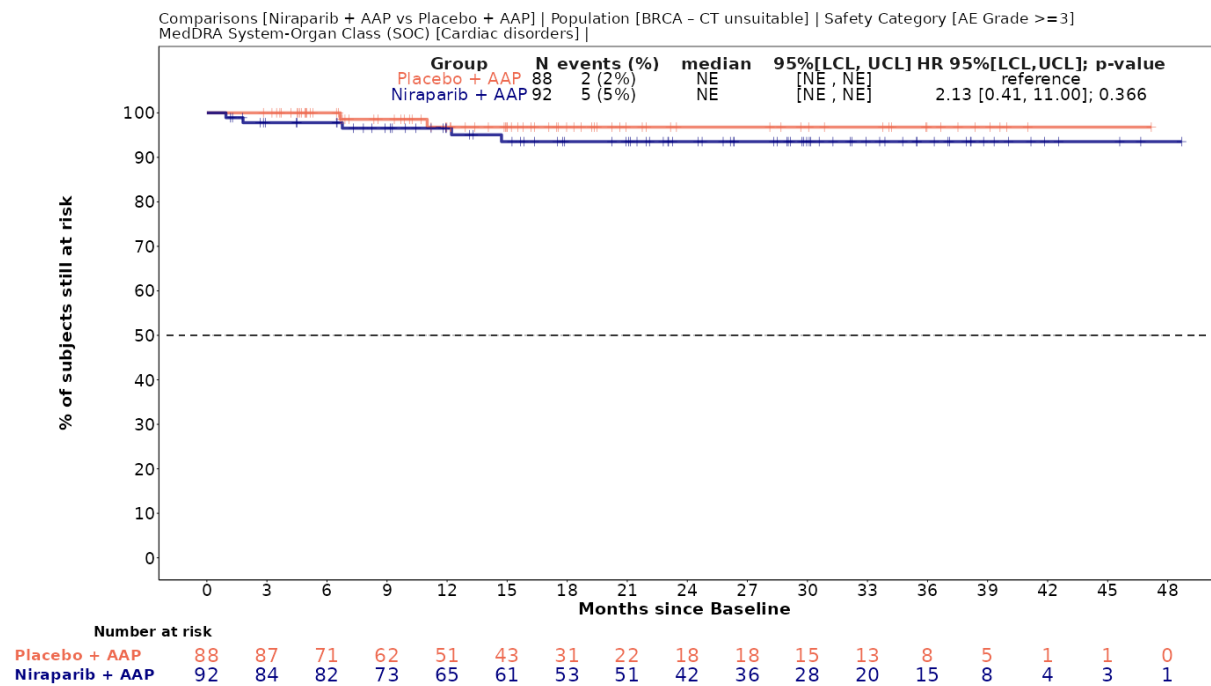


Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Herzerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

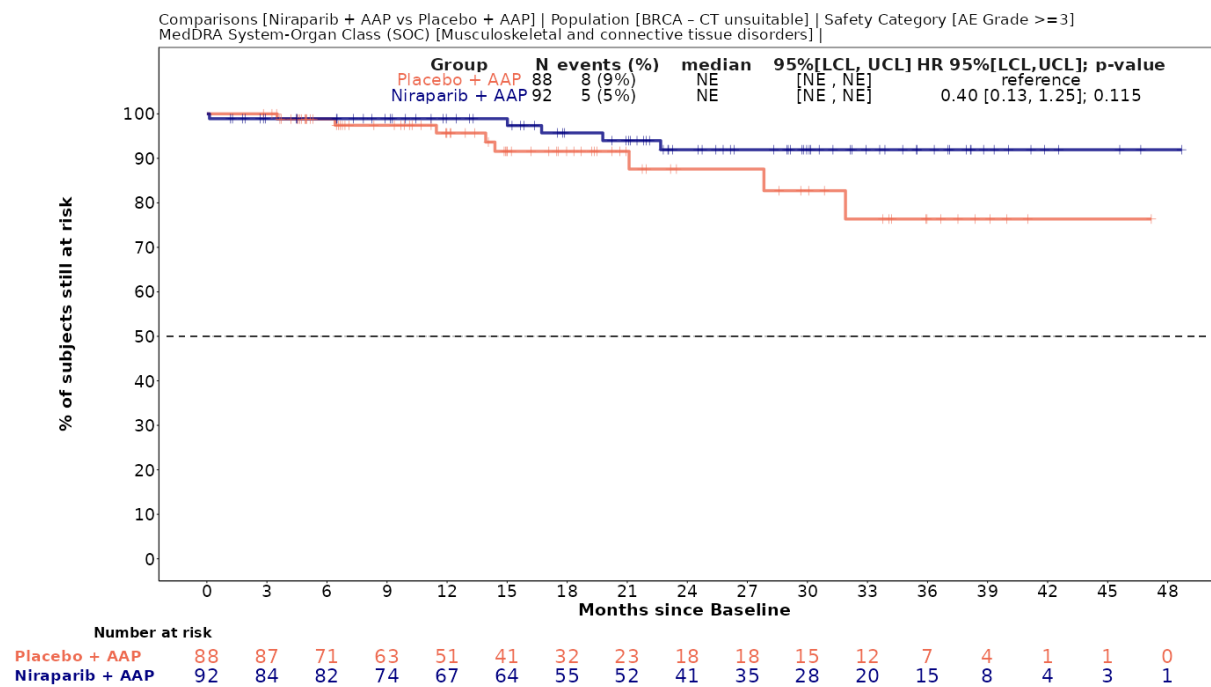


Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3))*: SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

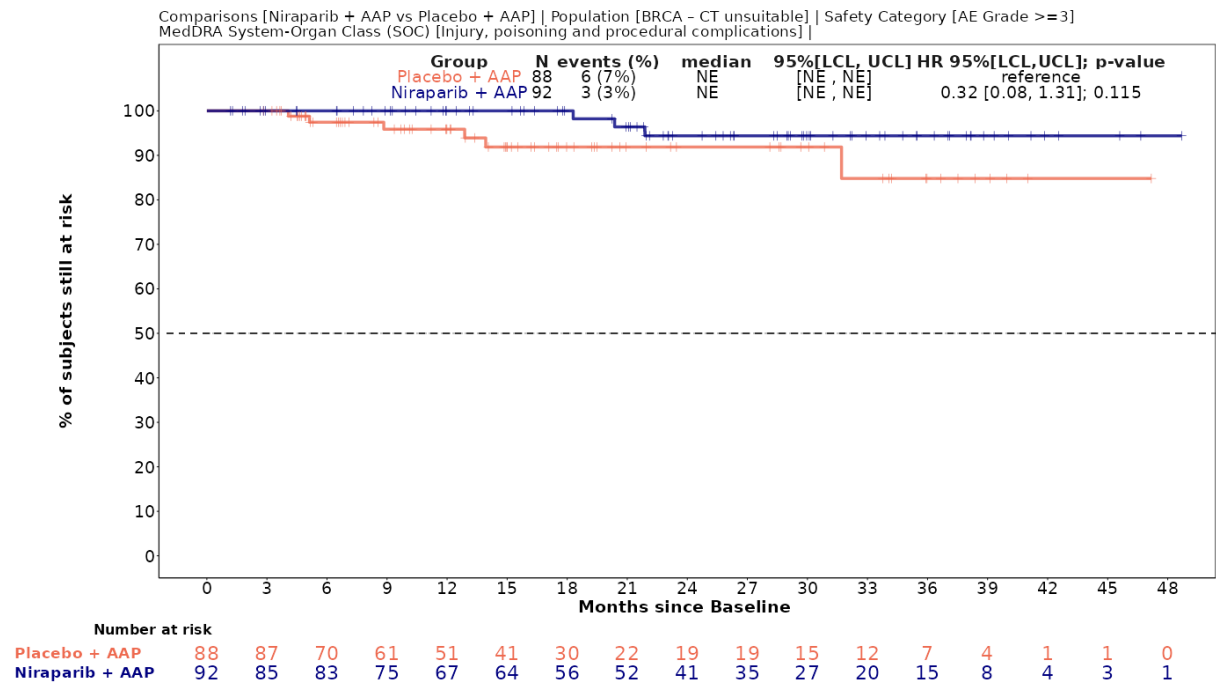


Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

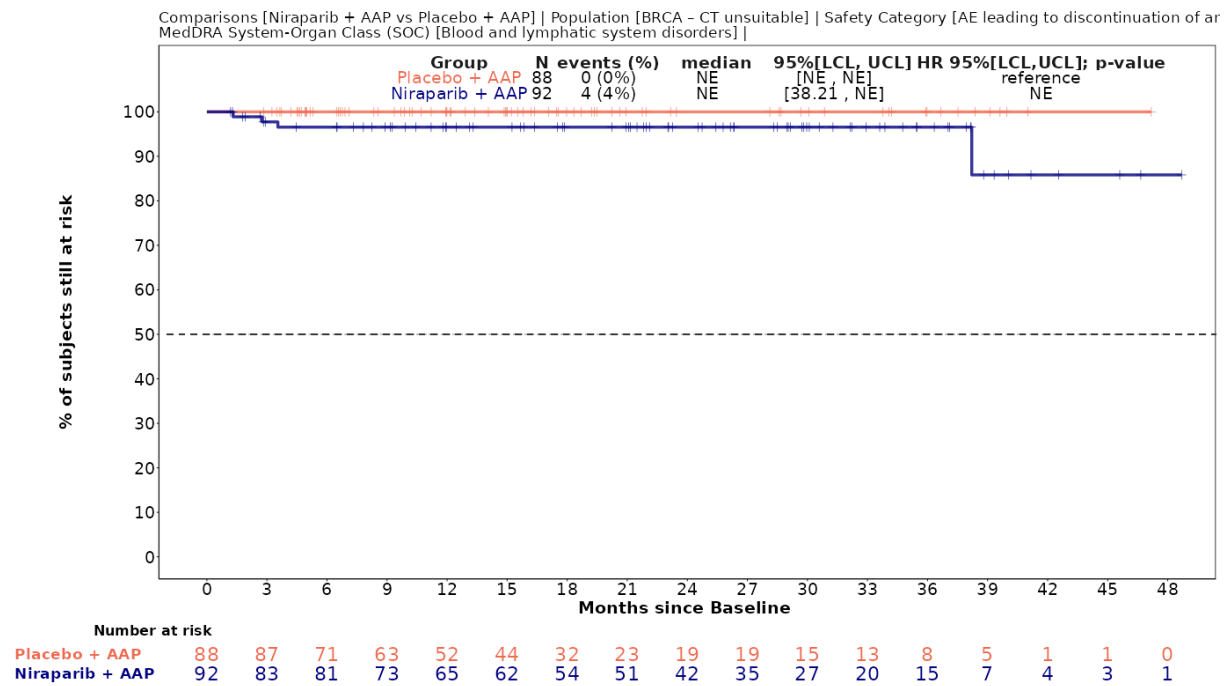


Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

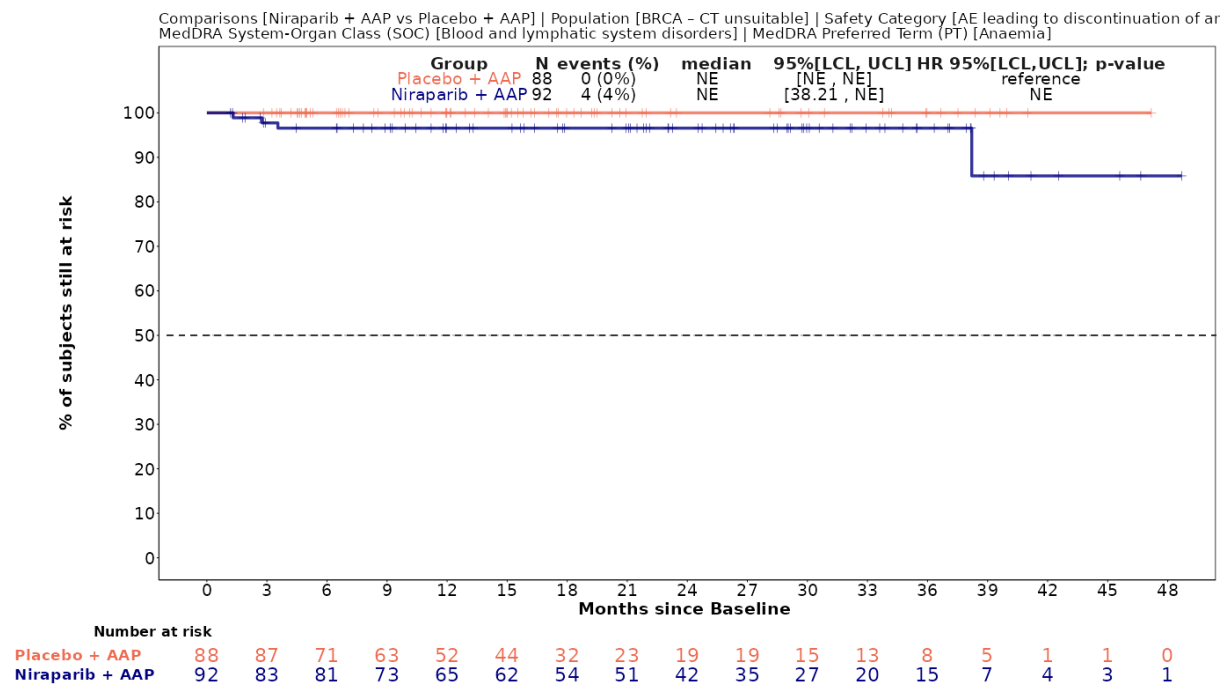


Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

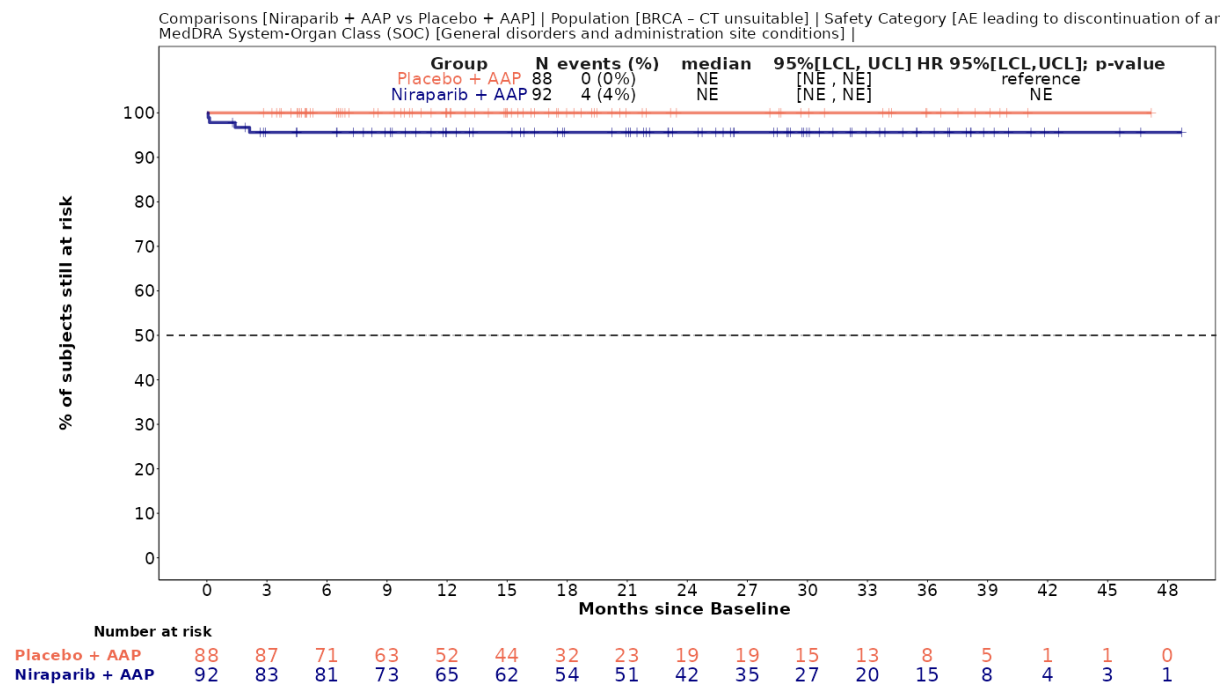


Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

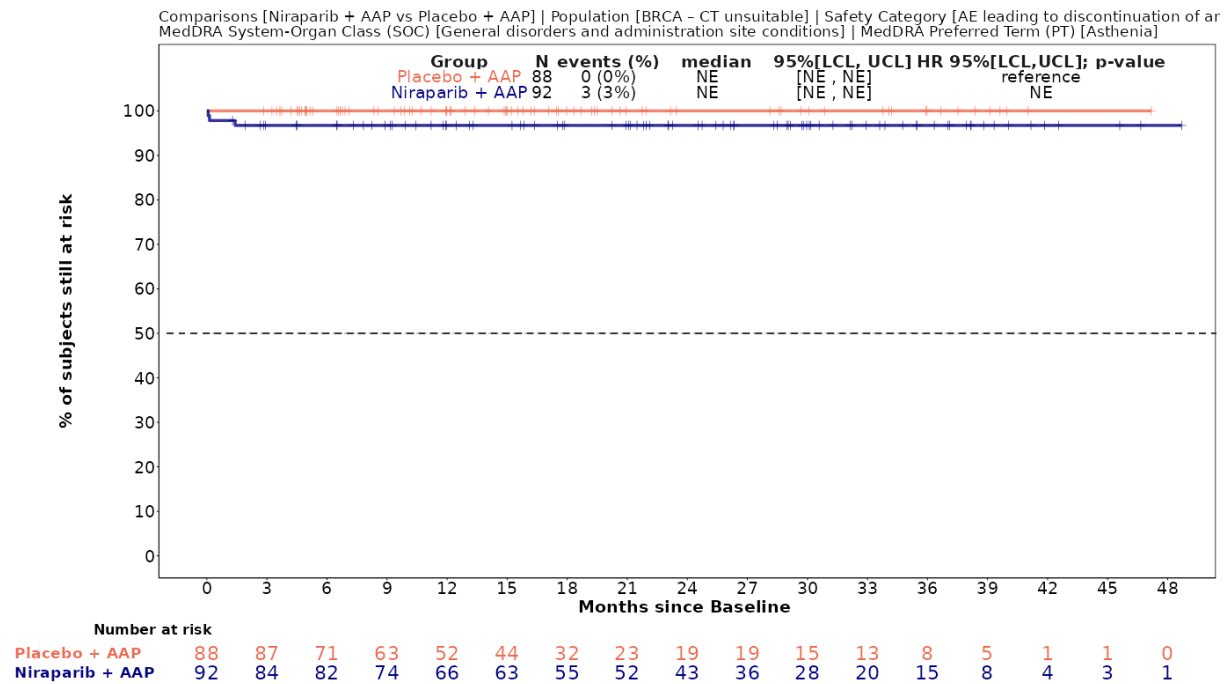


Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Asthenie* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

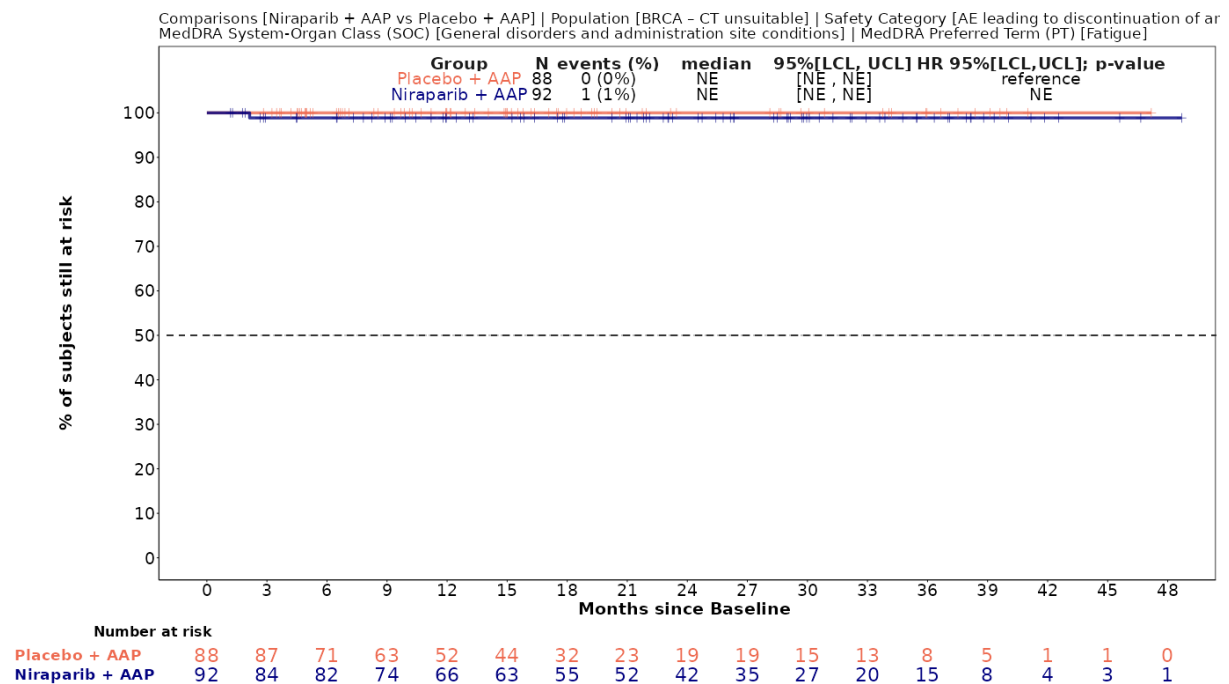


Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ermüdung* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

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

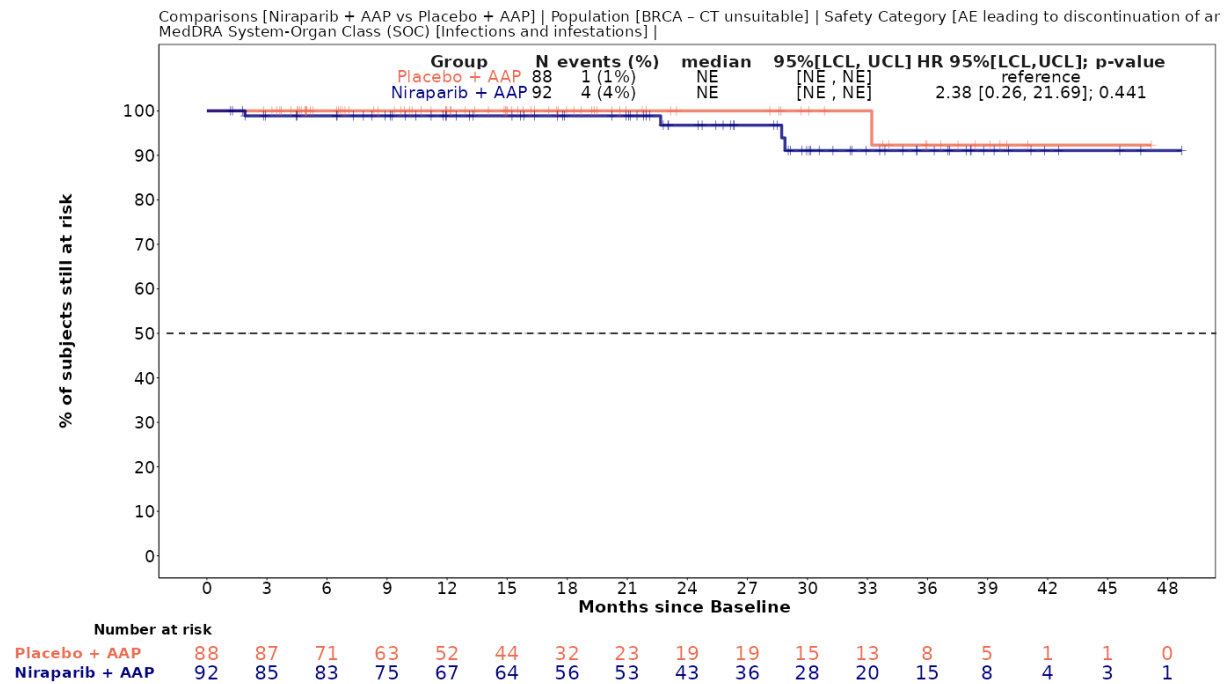


Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

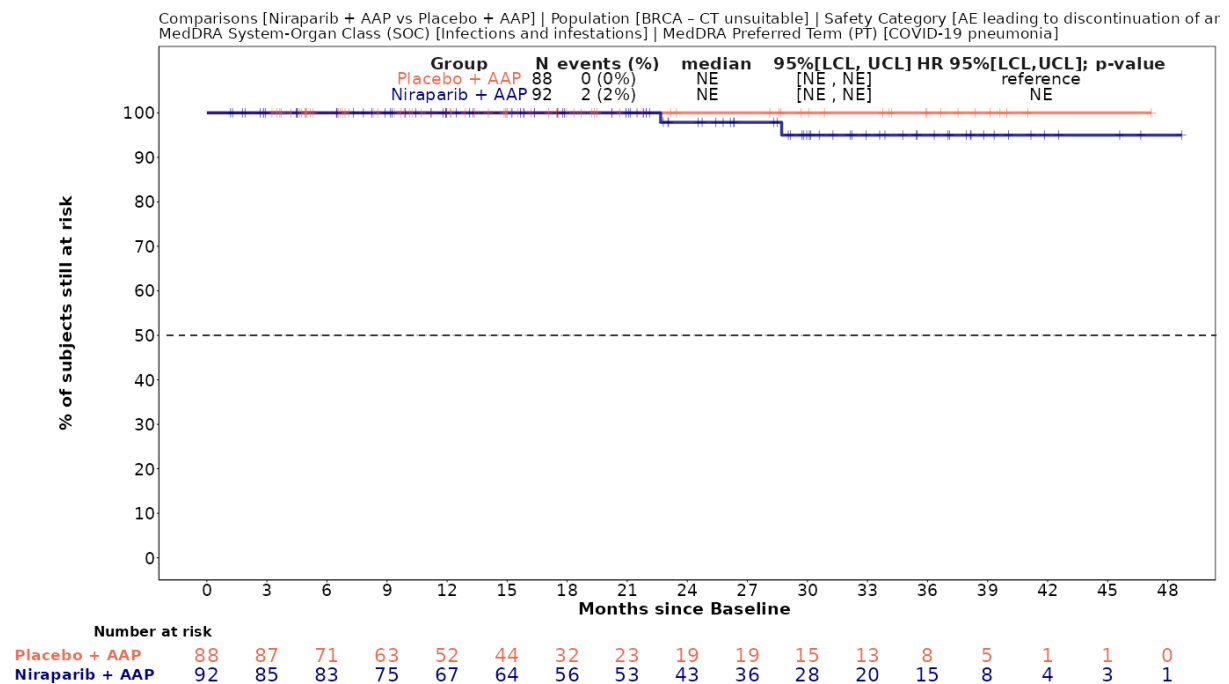


Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *COVID-19 Pneumonie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

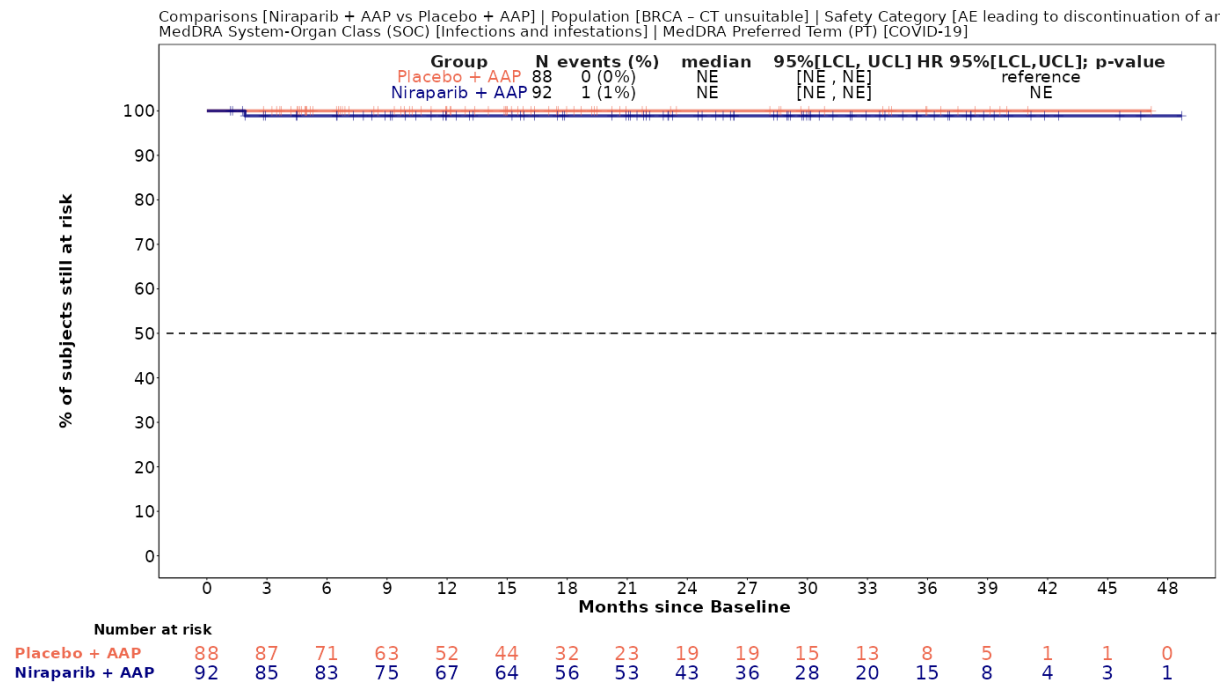


Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt COVID-19 (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

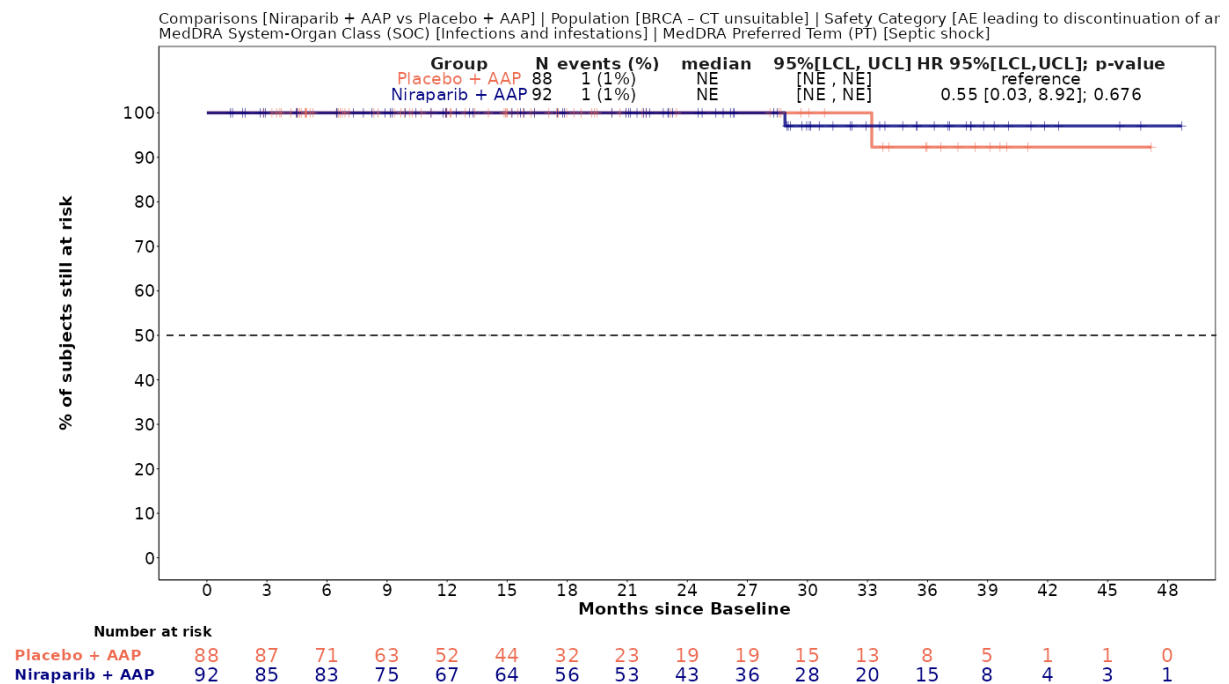


Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Septischer Schock (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

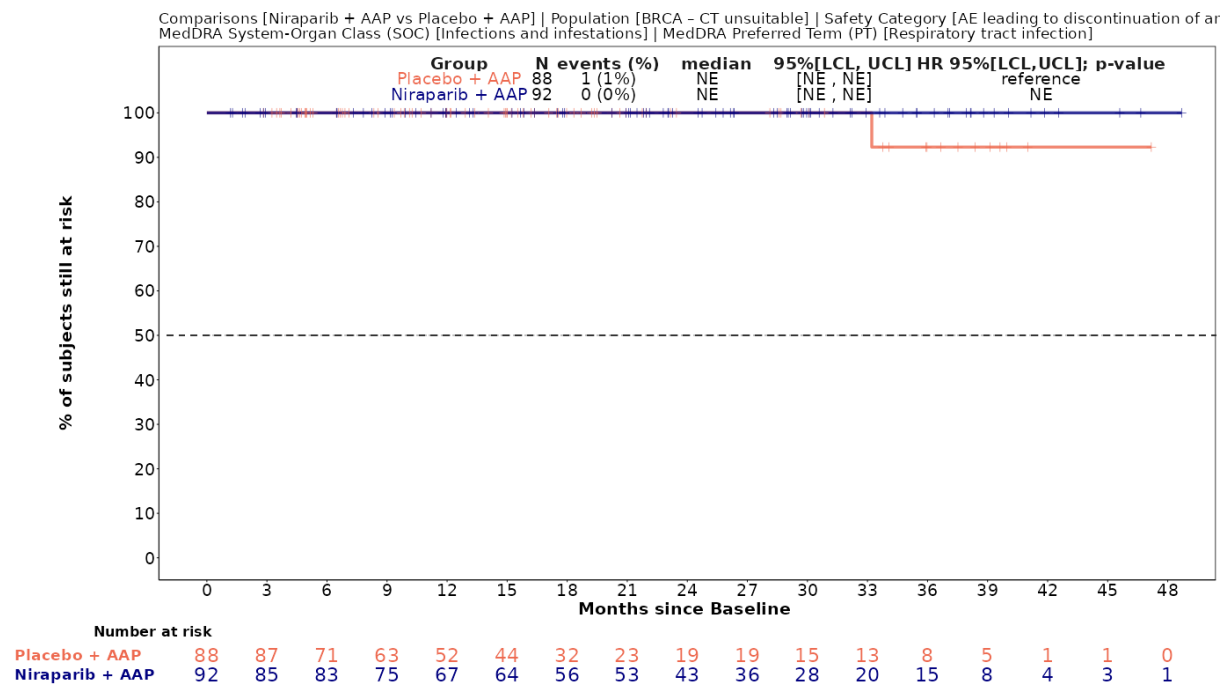


Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Atemwegsinfektion* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

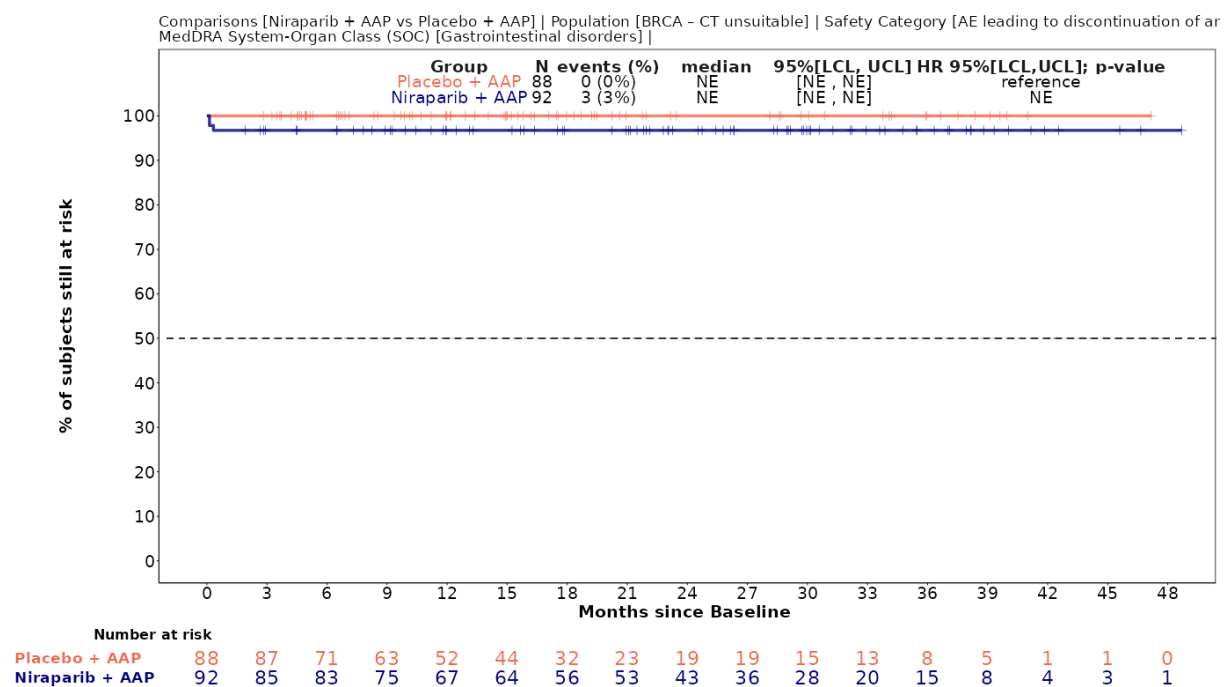


Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

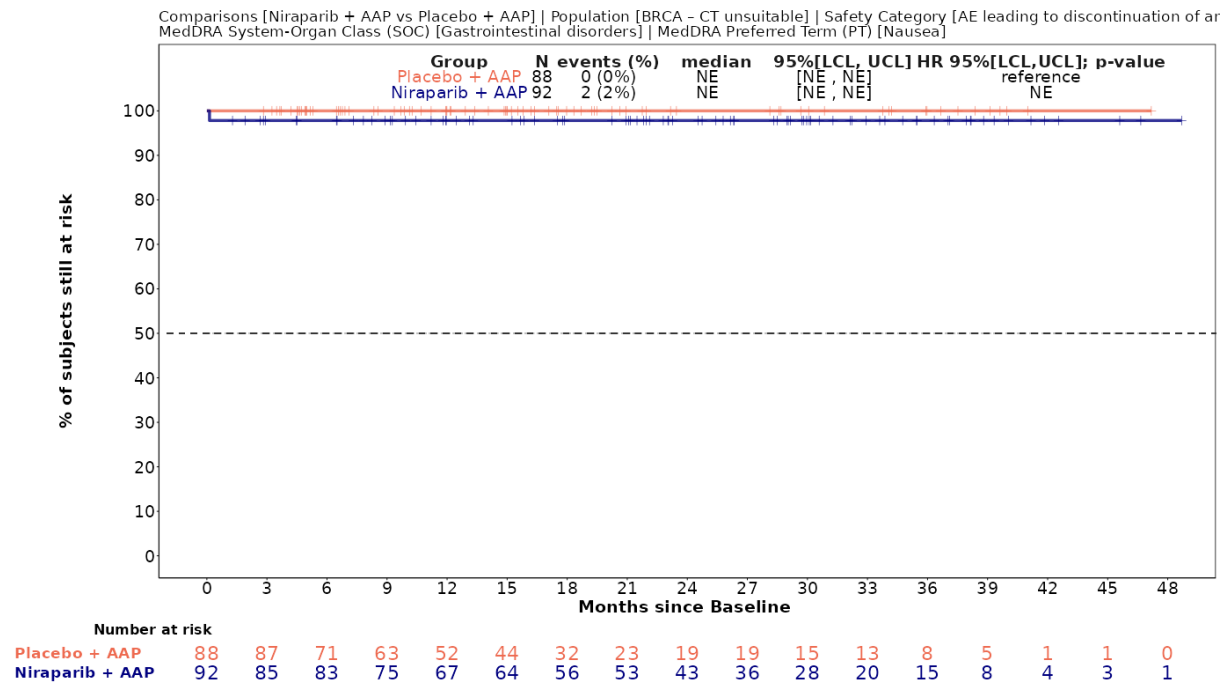


Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

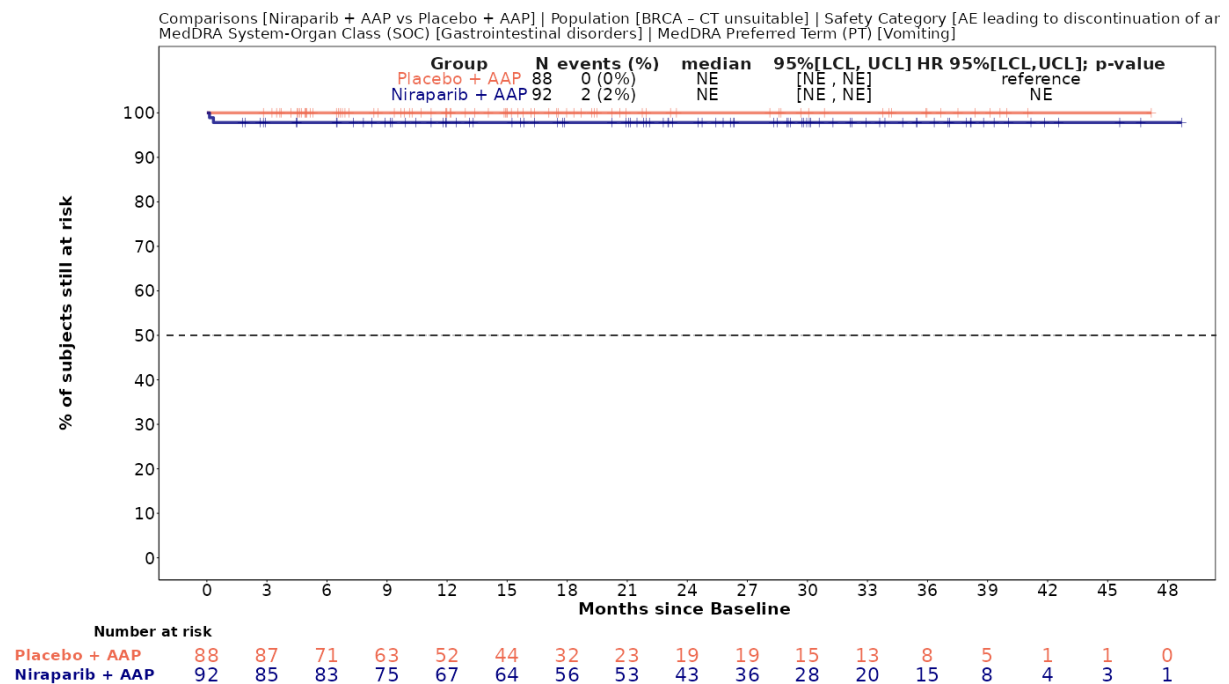


Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erbrechen* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

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

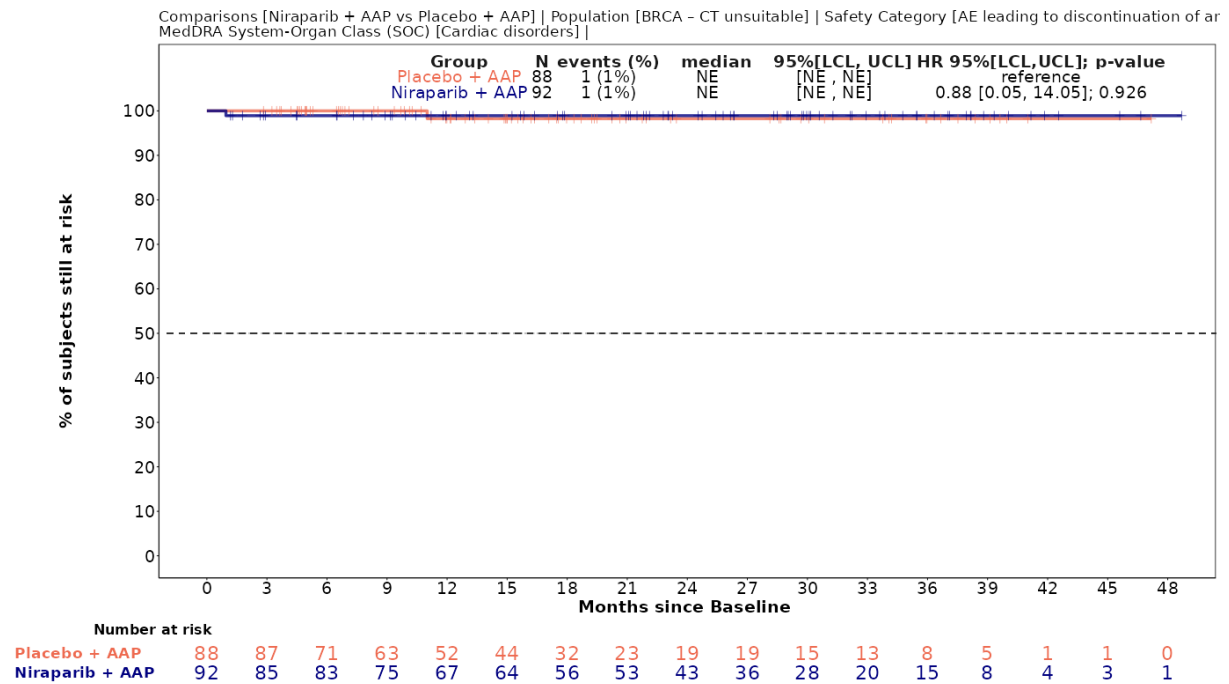


Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Herzerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

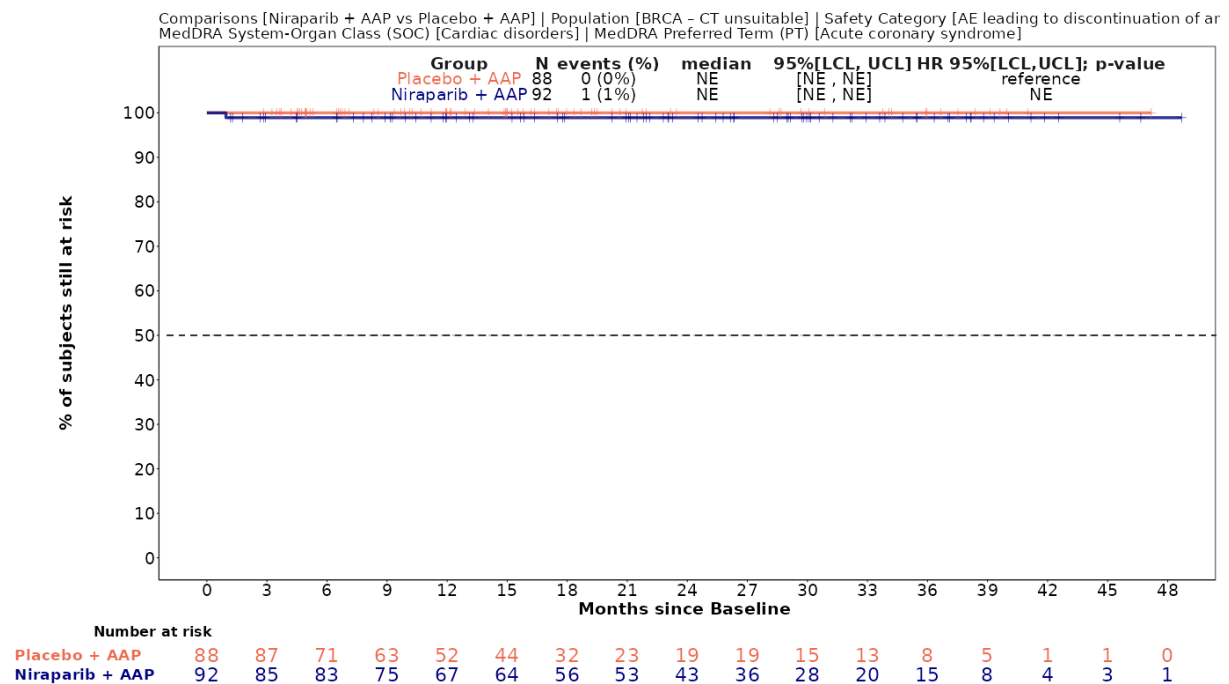


Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Akutes Koronarsyndrom (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

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

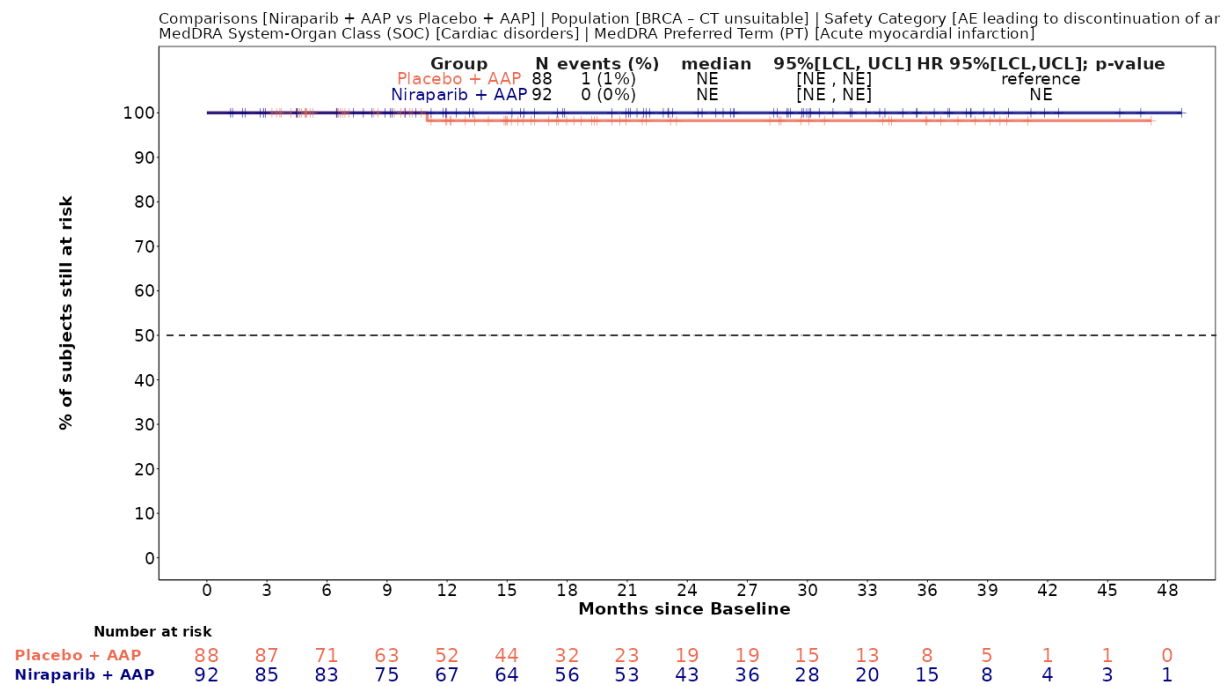


Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Akuter Myokardinfarkt (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

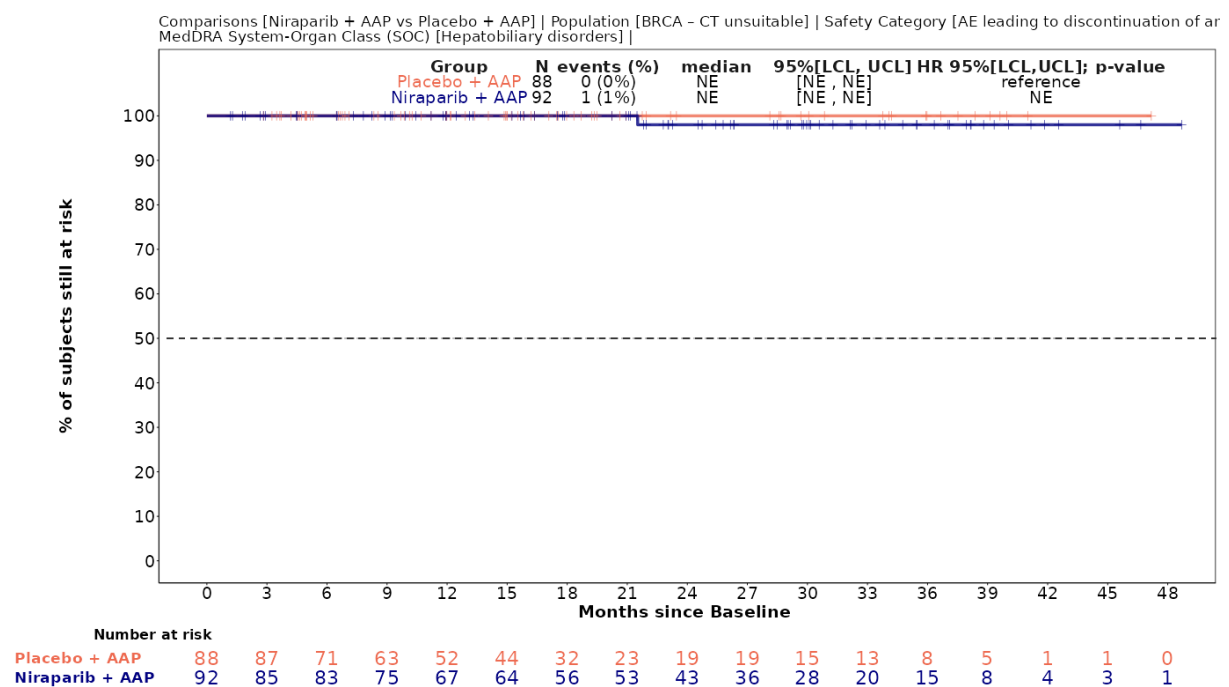


Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

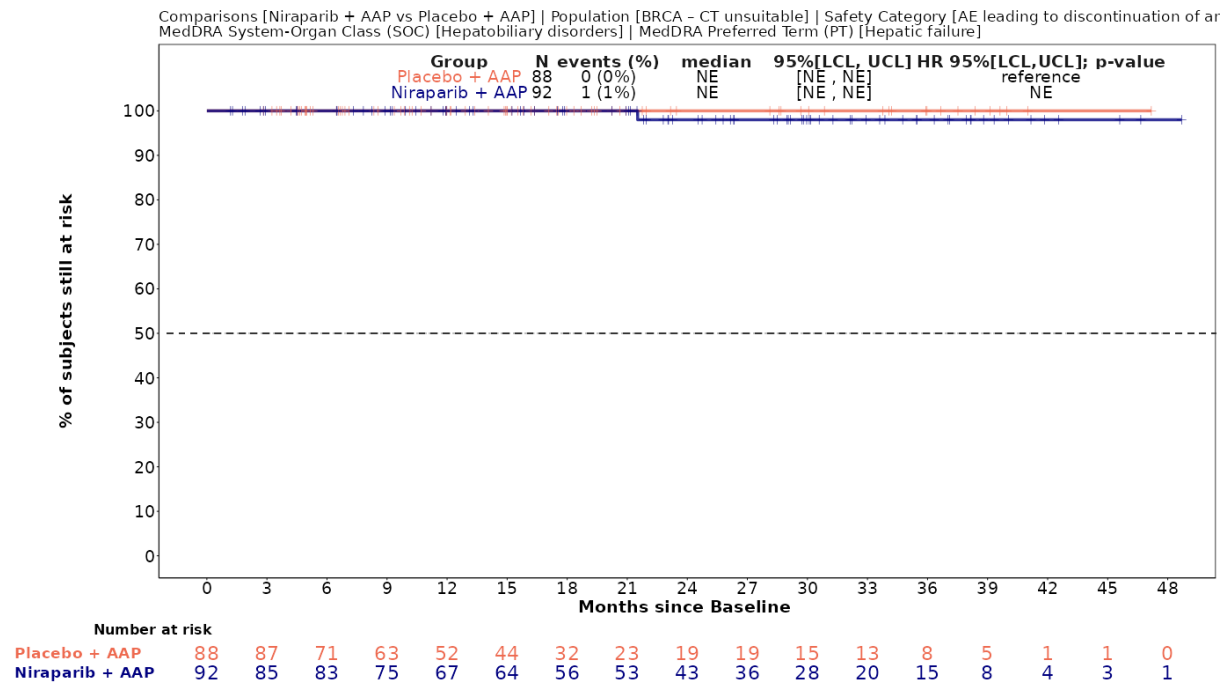


Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Leberversagen* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

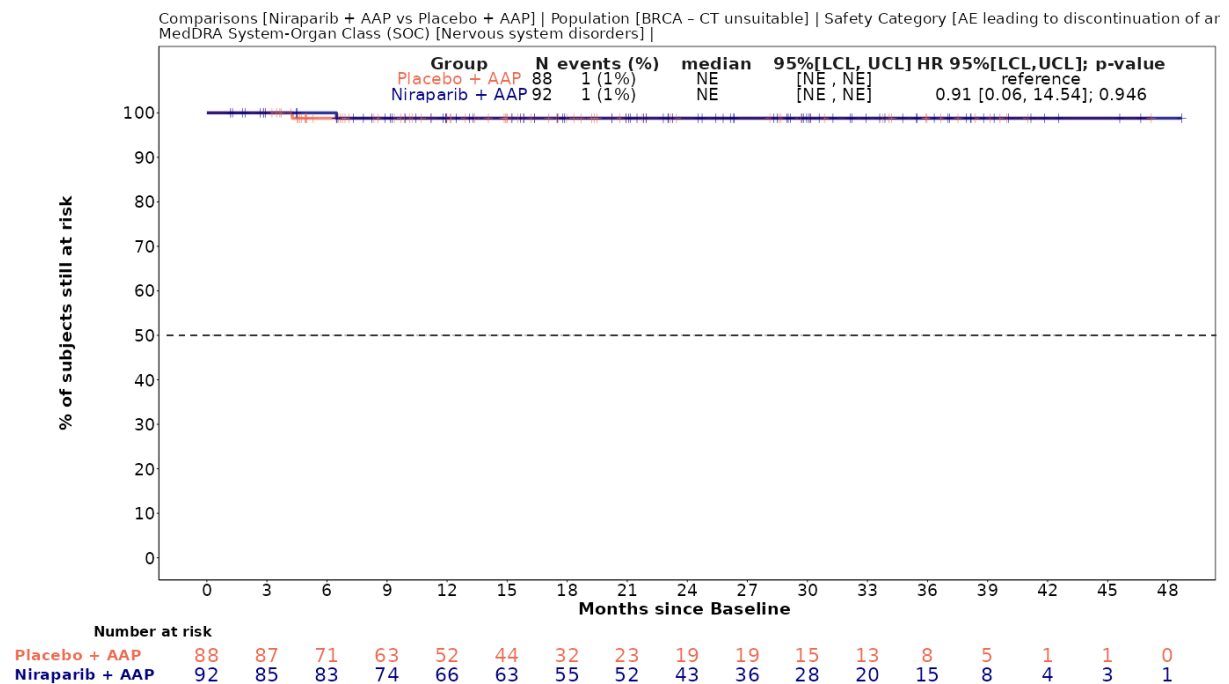


Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Nervensystems* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

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

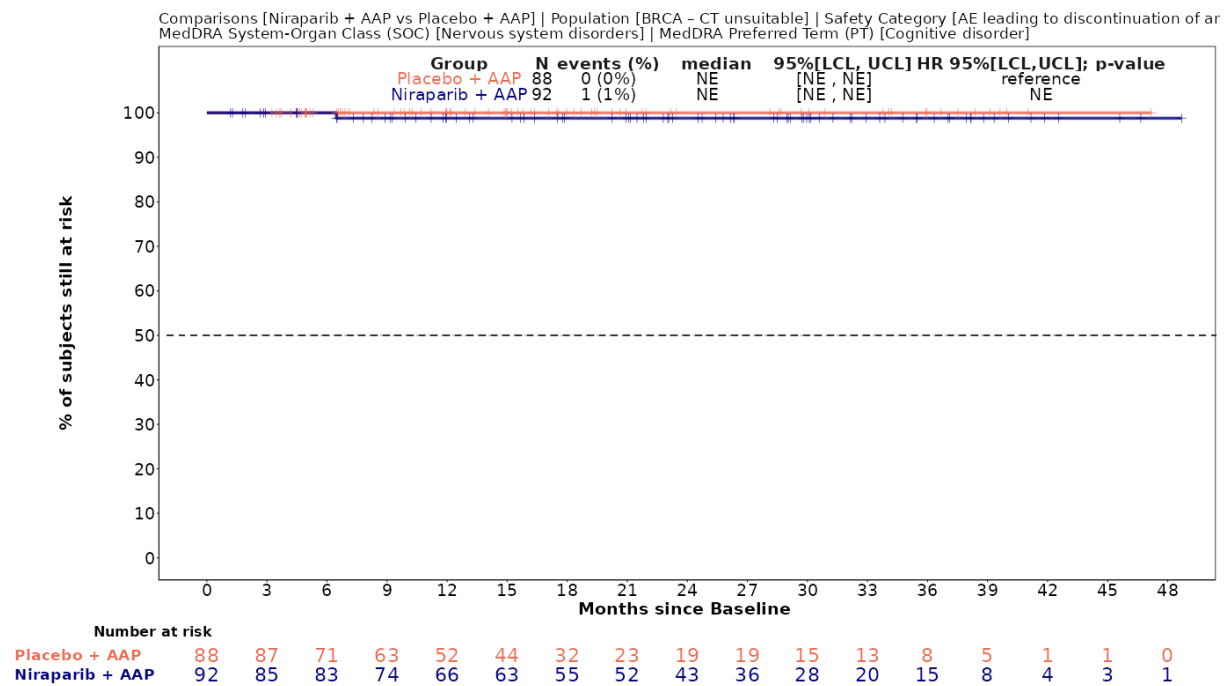


Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Störung (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

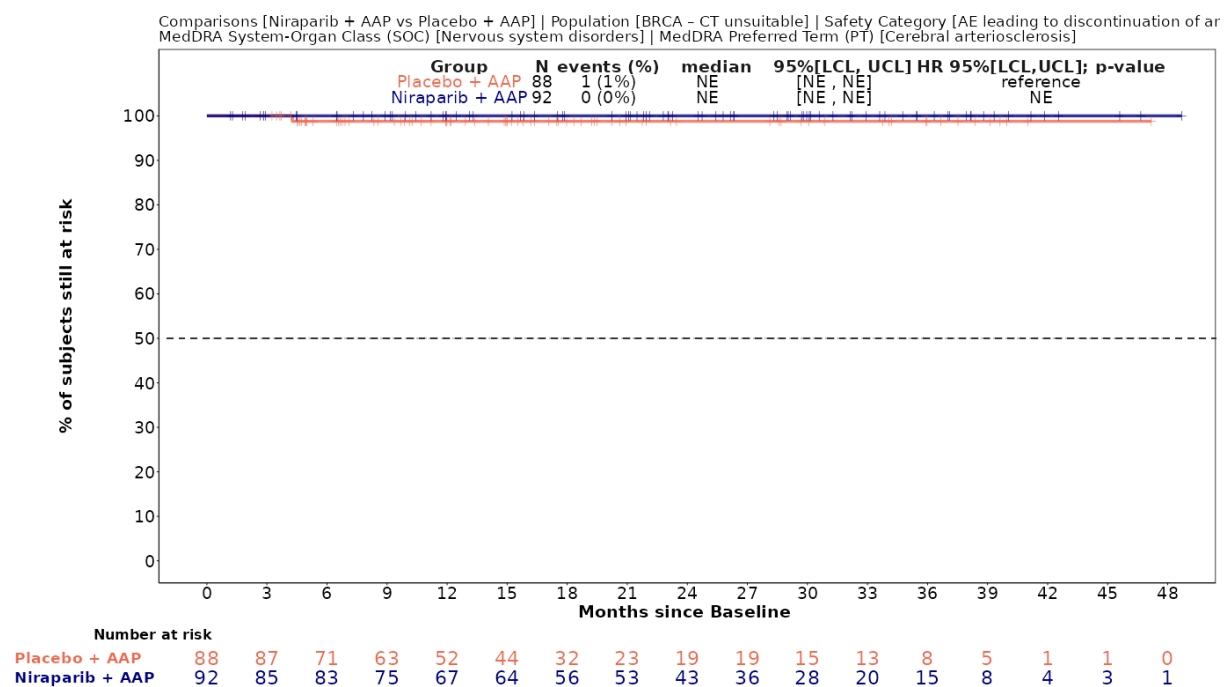


Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zerebrale Arteriosklerose (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

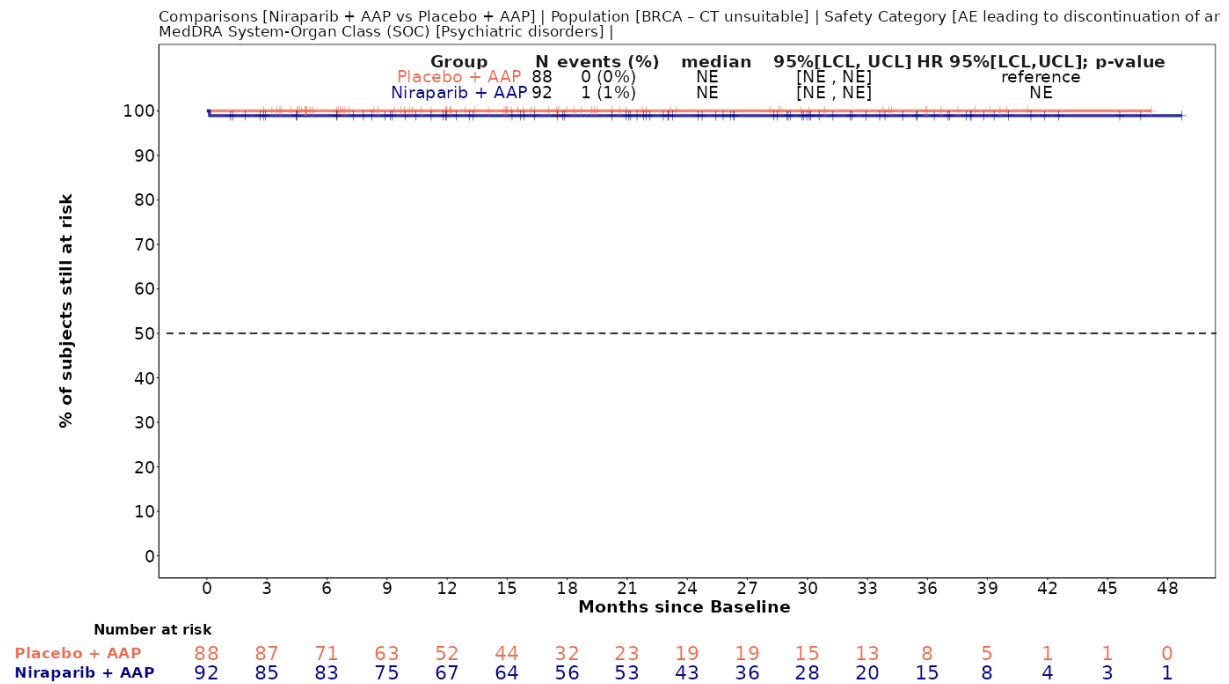


Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Psychiatrische Erkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

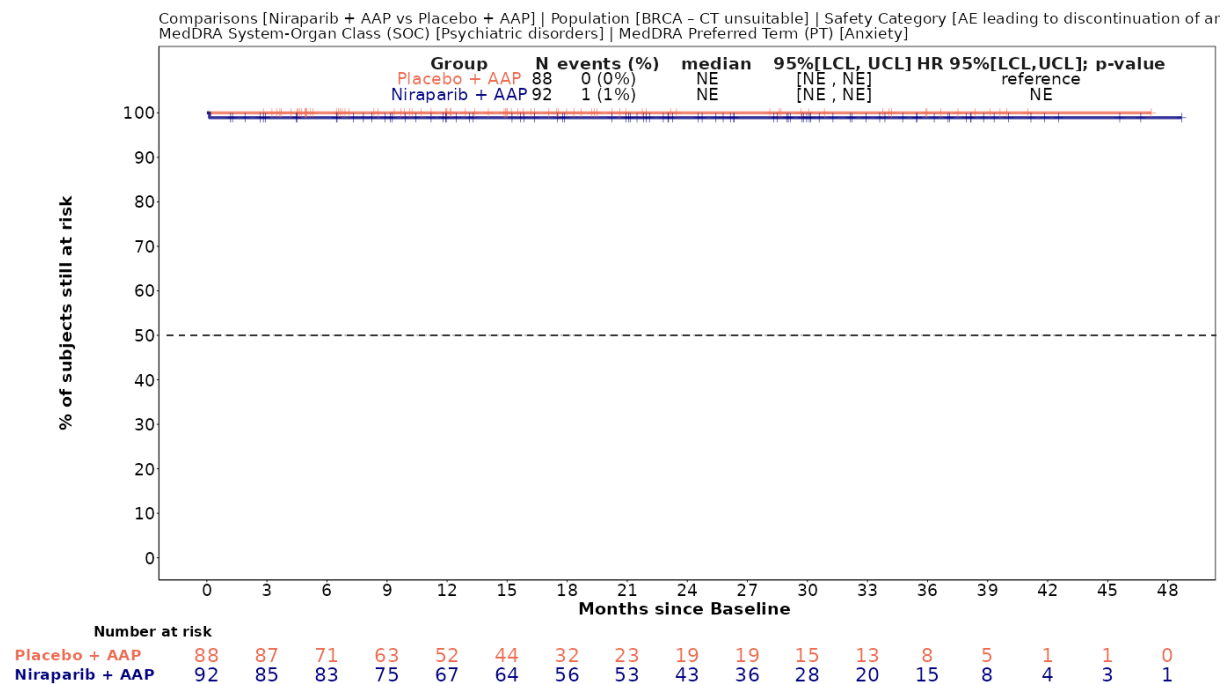


Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Angst (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

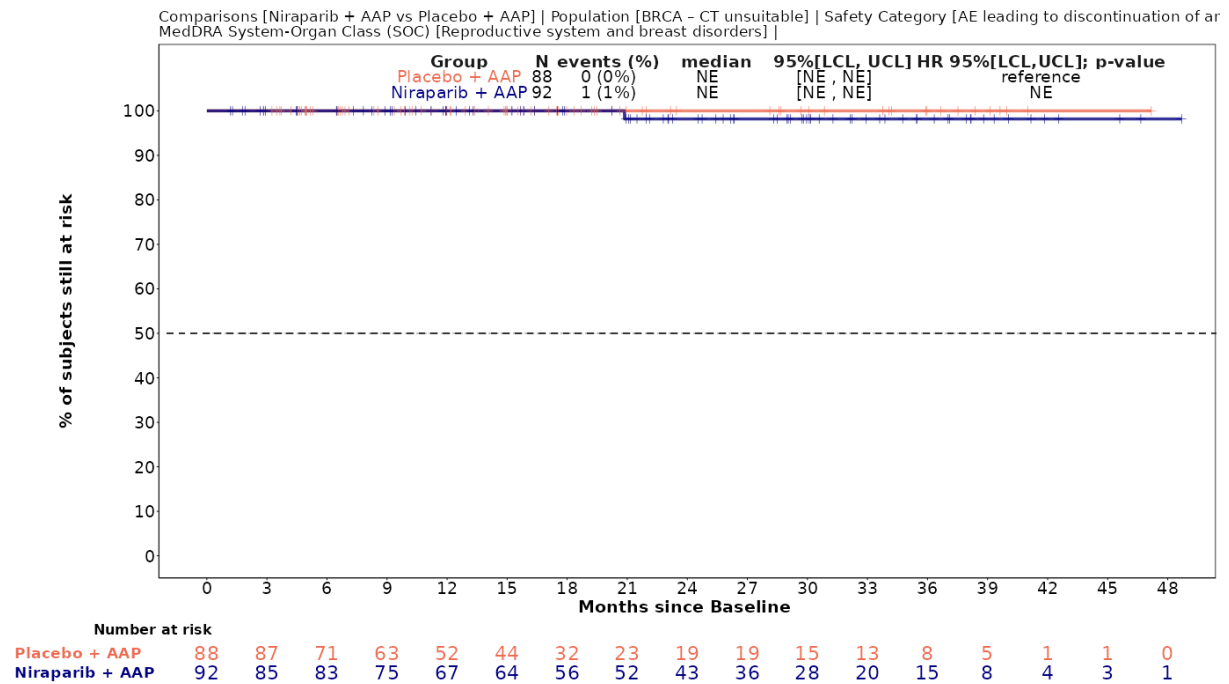


Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

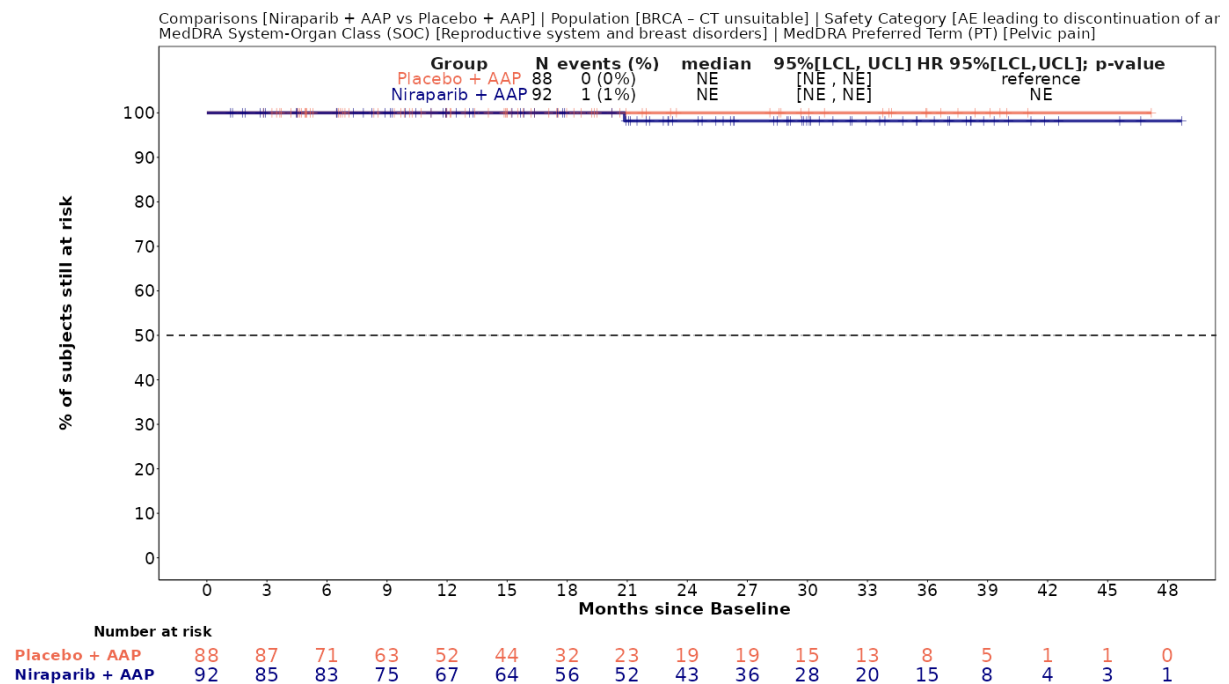


Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Beckenschmerz (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

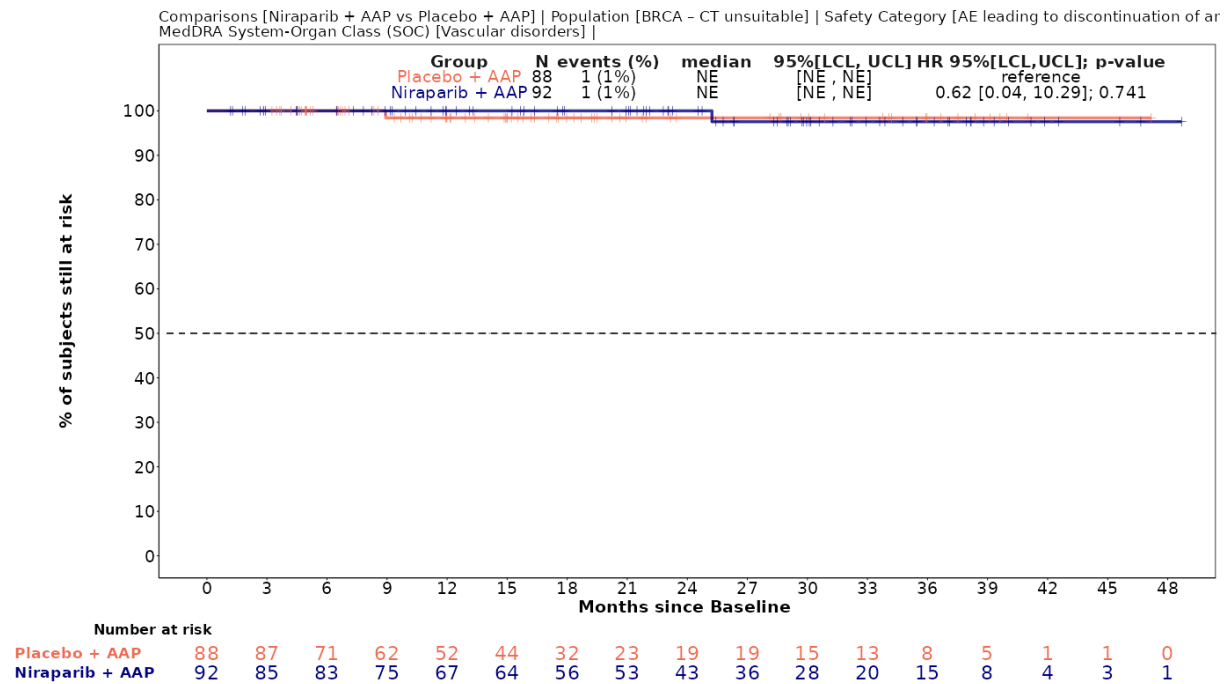


Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gefäßkrankungen* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

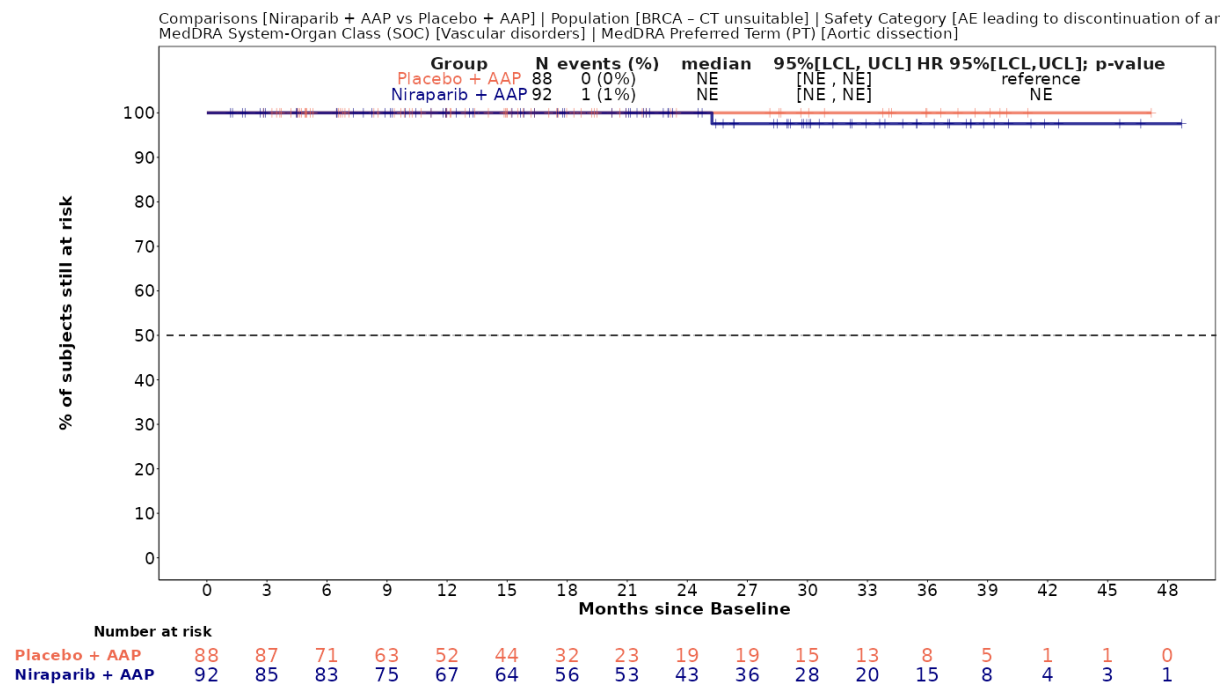


Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Aortendisektion* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

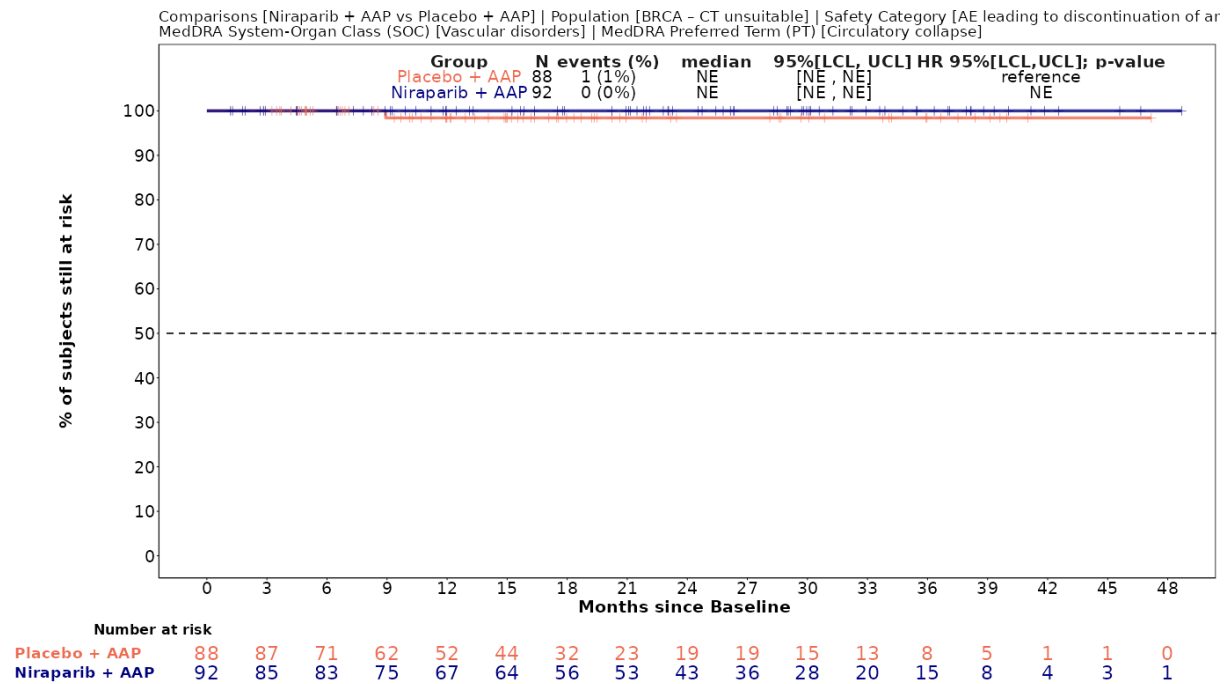


Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kreislaufkollaps* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

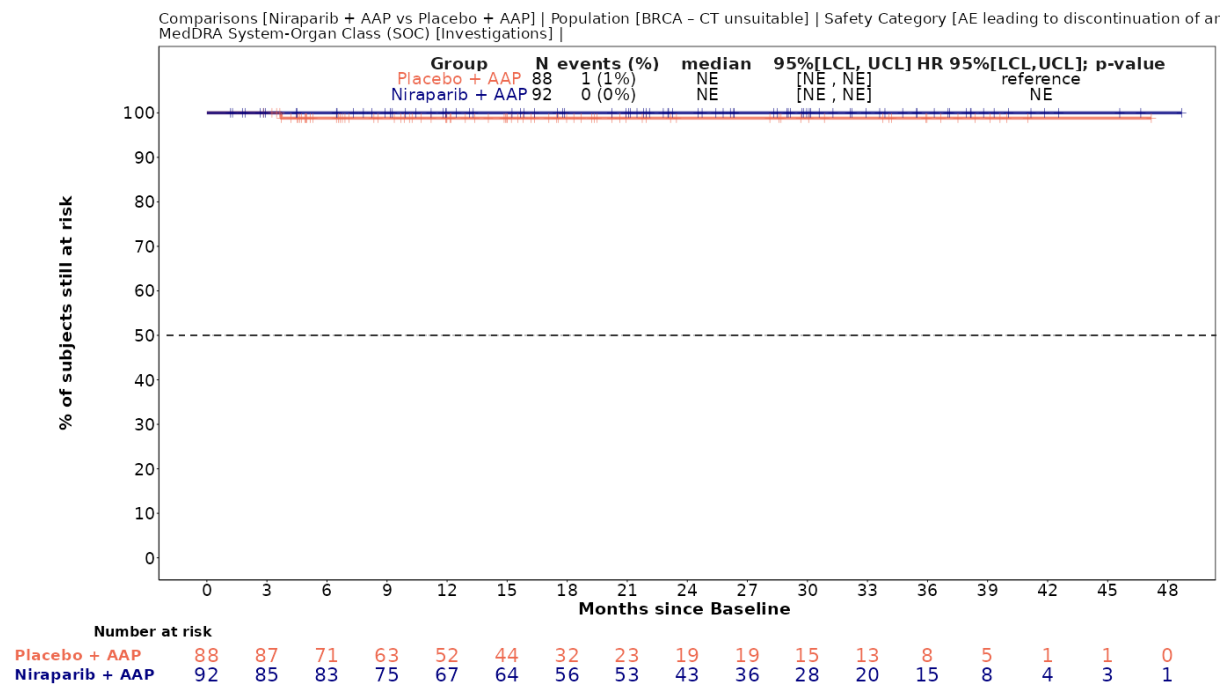


Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Untersuchungen* (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

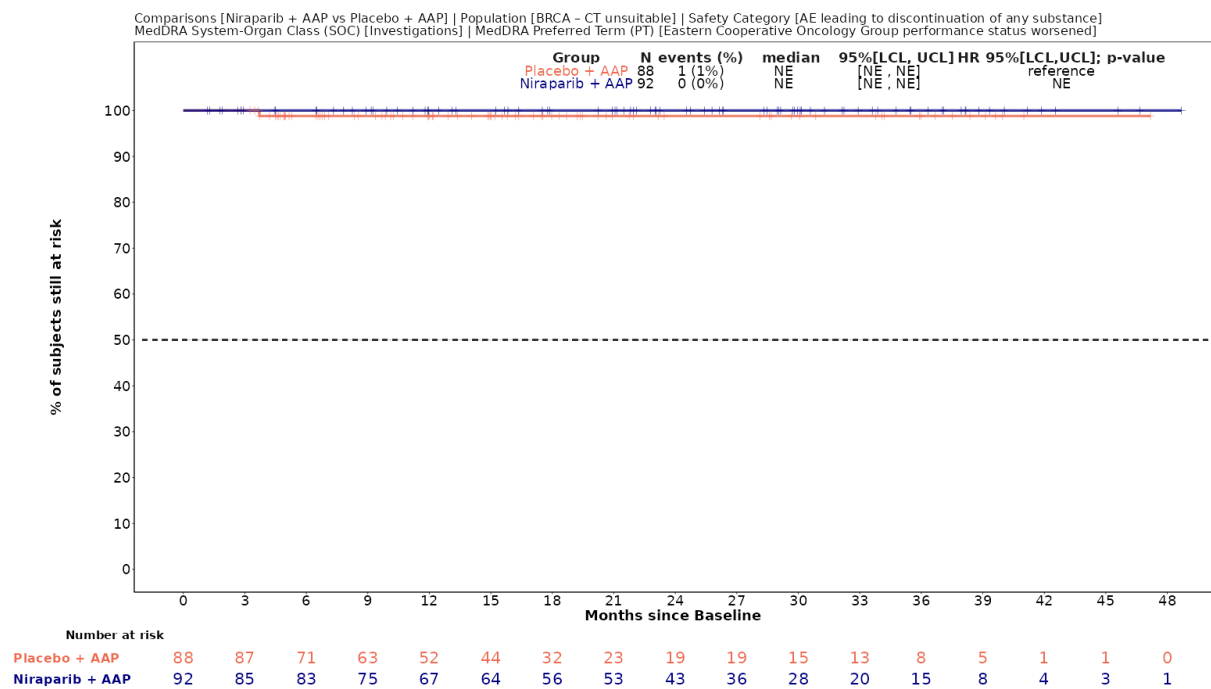


Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

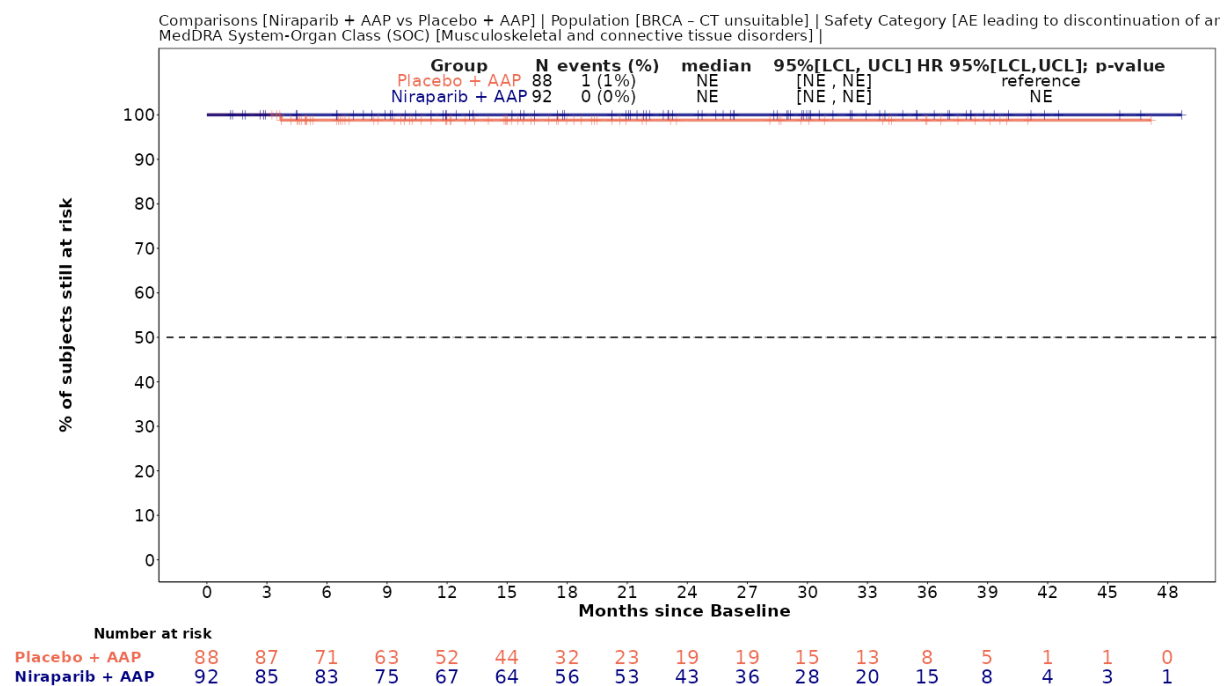


Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

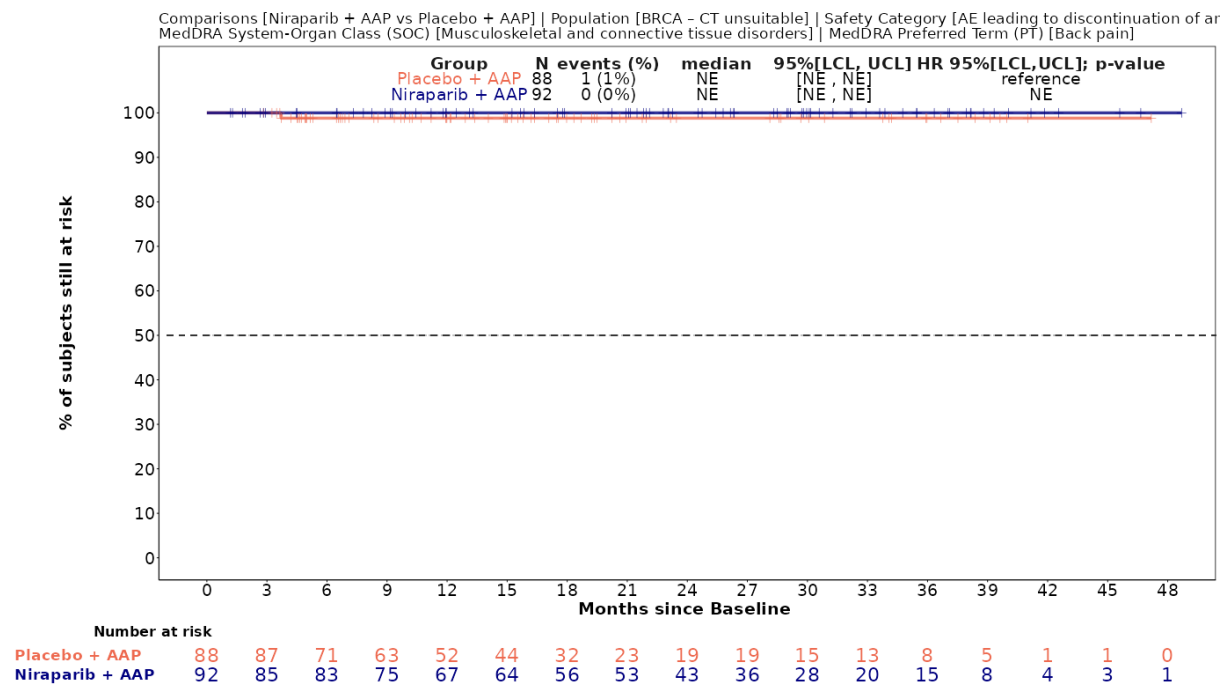


Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rückenschmerzen (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

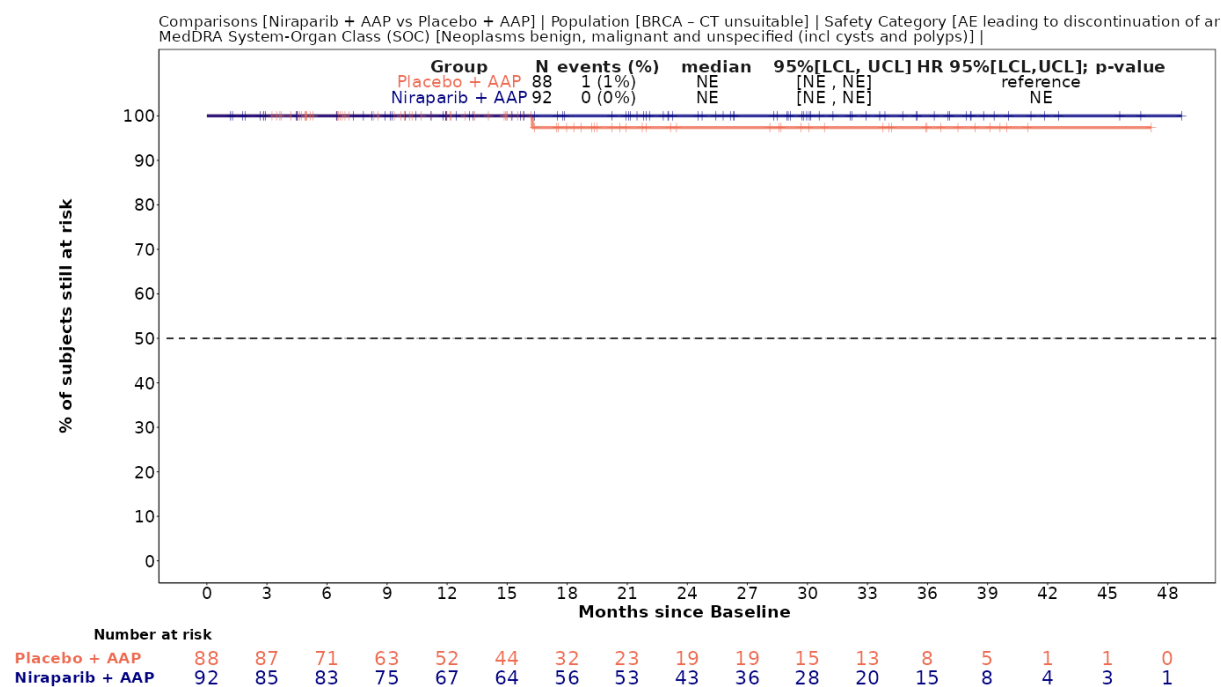


Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene), für die Studie MAGNITUDE

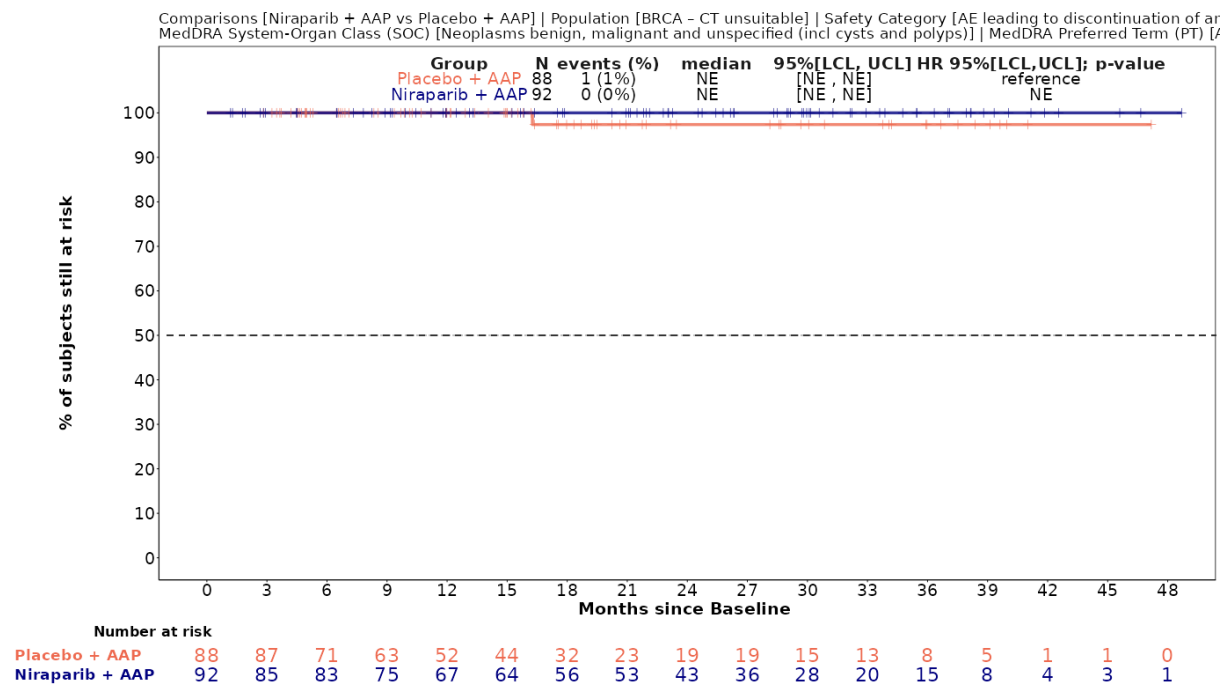


Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Akute myeloische Leukämie (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

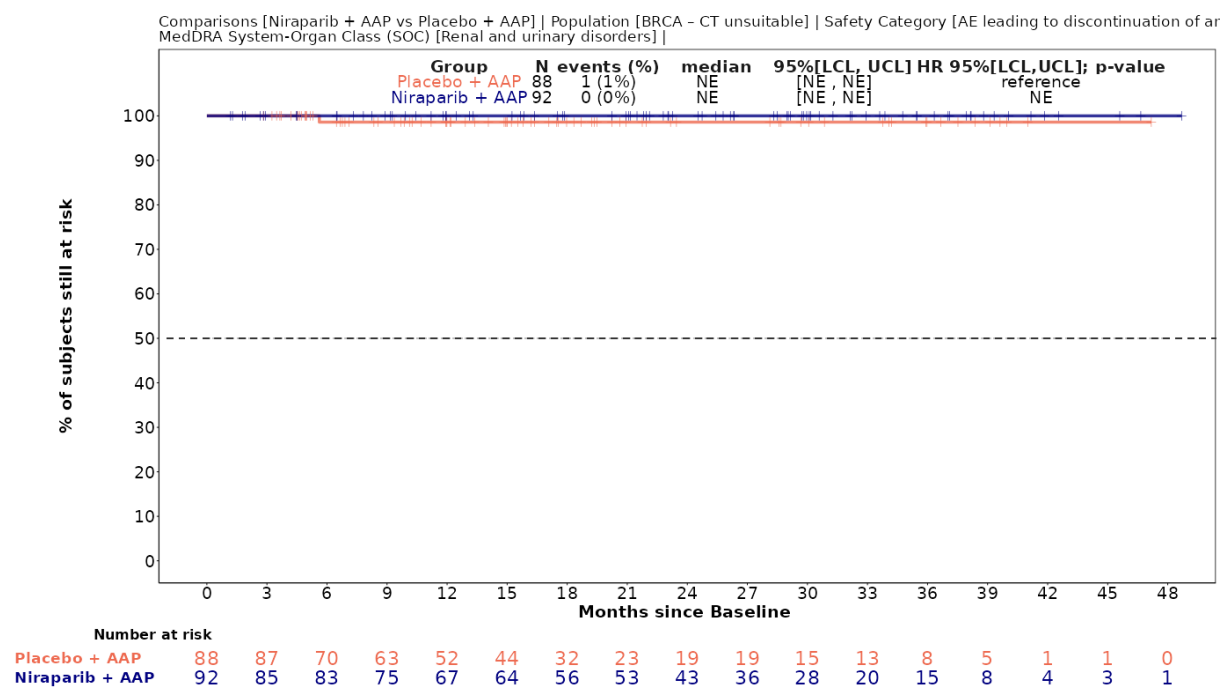


Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene)*, für die Studie MAGNITUDE

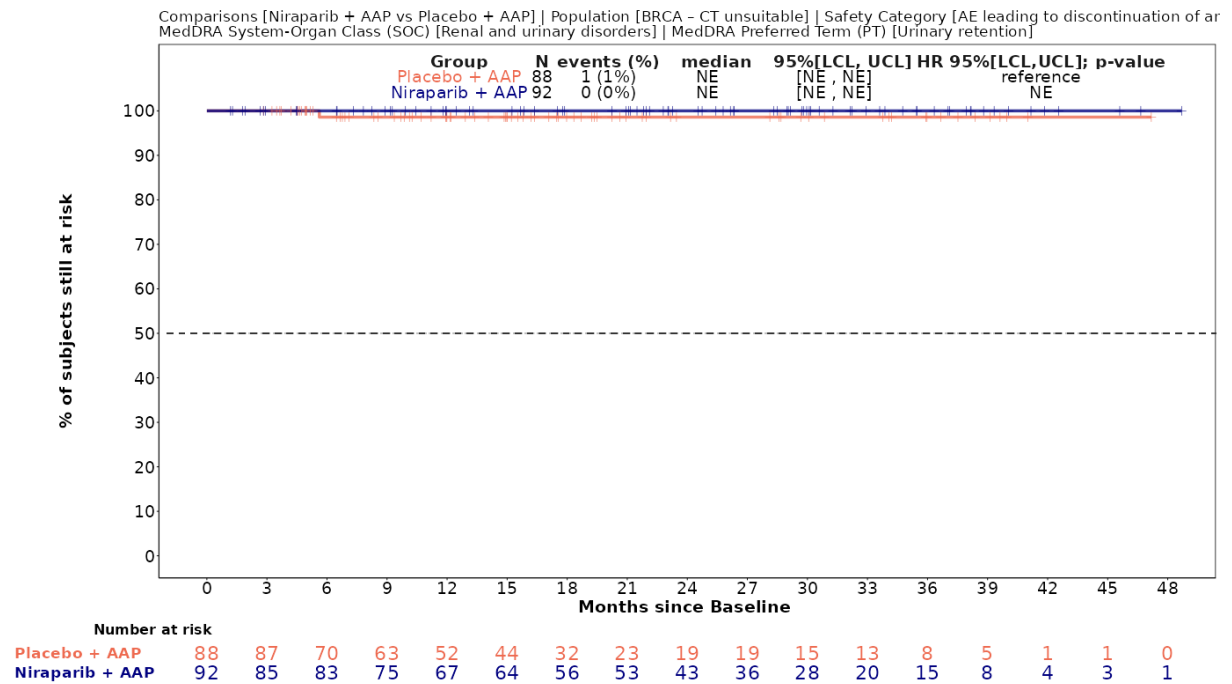


Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Harnretention* (*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente): SOC und PT-Ebene*), für die Studie MAGNITUDE

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)

In diesem Anhang 4-H 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 MAGNITUDE werden die Subgruppen präsentiert. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten System Organ Klassen (SOC) und Bevorzugten Begriffen (PT) dargestellt.

Angaben zu der Analyse-Population, 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 MAGNITUDE für den finalen Datenschnitt (27) 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-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (13).

Mortalität – Gesamtüberleben – RCTTabelle 4-163 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Gesamtüberleben* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	44/92 (47,8%)	35,88 [29,21; NA]	58/88 (65,9%)	28,29 [20,80; 32,39]	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0157	0,0147
Gesamtüberleben, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,8883						
< 65 Jahre	16/32 (50,0%)	35,88 [27,27; NA]	20/29 (69,0%)	28,75 [20,80; 37,59]	0,61 [0,31; 1,17] p=0,1376	0,1336
≥ 65 bis < 75 Jahre	15/36 (41,7%)	NA [28,32; NA]	25/41 (61,0%)	28,55 [19,68; 41,17]	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0846	0,0807
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	28,71 [14,98; NA]	13/18 (72,2%)	20,04 [17,28; 43,04]	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4389	0,4372
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3751						
Kaukasisch	34/63 (54,0%)	32,99 [27,70; NA]	44/69 (63,8%)	28,55 [20,27; 32,95]	0,74 [0,47; 1,16] p=0,1879	0,1863
Asiatisch	4/12 (33,3%)	NA [18,59; NA]	9/13 (69,2%)	27,37 [12,12; 37,55]	0,42 [0,13; 1,36] p=0,1485	0,1361
Andere	6/17 (35,3%)	NA [17,41; NA]	5/6 (83,3%)	26,59 [2,99; 43,04]	0,51 [0,14; 1,80] p=0,2917	0,2824

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

	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, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7004						
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	NA [26,71; NA]	12/19 (63,2%)	32,39 [18,40; 41,17]	0,53 [0,20; 1,34] p=0,1788	0,1717
Europa	28/52 (53,8%)	33,58 [28,32; NA]	31/48 (64,6%)	24,74 [18,20; 37,59]	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2045	0,2025
Amerika	9/22 (40,9%)	NA [15,24; NA]	15/21 (71,4%)	28,29 [17,28; 33,54]	0,54 [0,23; 1,26] p=0,1543	0,1482
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5756						
0	21/57 (36,8%)	41,86 [34,07; NA]	37/61 (60,7%)	32,20 [23,95; 37,59]	0,51 [0,30; 0,87] p=0,0131	0,0115
1	23/35 (65,7%)	28,71 [14,92; 33,58]	21/27 (77,8%)	18,33 [11,99; 28,55]	0,69 [0,38; 1,25] p=0,2156	0,2131
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0291						
Ja	18/26 (69,2%)	25,40 [14,92; 41,86]	15/27 (55,6%)	31,31 [20,24; NA]	1,19 [0,59; 2,41] p=0,6249	0,6247
Nein	26/66 (39,4%)	NA [30,36; NA]	43/61 (70,5%)	28,29 [19,48; 32,95]	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0019	0,0014
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,3784						
Ja	3/6 (50,0%)	NA [5,13; NA]	4/4 (100,0%)	15,90 [4,27; 23,82]	0,42 [0,09; 1,88] p=0,2553	0,2408
Nein	41/86 (47,7%)	35,88 [29,21; NA]	54/84 (64,3%)	28,62 [21,45; 32,95]	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0241	0,0228

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

	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, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0093						
Ja	14/23 (60,9%)	29,27 [14,98; NA]	9/18 (50,0%)	32,39 [24,74; NA]	1,60 [0,67; 3,83] p=0,2889	0,2846
Nein	30/69 (43,5%)	41,86 [29,70; NA]	49/70 (70,0%)	23,82 [19,48; 32,39]	0,47 [0,29; 0,74] p=0,0011	0,0008
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4144						
Ja	6/8 (75,0%)	11,70 [5,98; NA]	6/8 (75,0%)	20,52 [2,99; NA]	1,37 [0,44; 4,32] p=0,5865	0,5850
Nein	38/84 (45,2%)	41,86 [29,70; NA]	52/80 (65,0%)	28,62 [21,45; 32,95]	0,58 [0,38; 0,89] p=0,0117	0,0108
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9465						
Ja	15/37 (40,5%)	NA [28,71; NA]	23/39 (59,0%)	32,39 [23,82; 42,05]	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1298	0,1259
Nein	29/55 (52,7%)	34,07 [26,71; NA]	35/49 (71,4%)	22,93 [18,33; 28,75]	0,63 [0,38; 1,03] p=0,0677	0,0654
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7829						
≤ 10	24/58 (41,4%)	41,86 [30,36; NA]	31/54 (57,4%)	32,39 [23,95; 42,05]	0,64 [0,38; 1,09] p=0,1028	0,1000
> 10	20/34 (58,8%)	28,52 [15,24; NA]	27/34 (79,4%)	19,32 [14,16; 28,62]	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1161	0,1132
Gesamtüberleben, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1018						
Ja	24/43 (55,8%)	30,36 [23,92; NA]	32/37 (86,5%)	18,33 [14,16; 21,45]	0,42 [0,24; 0,72] p=0,0017	0,0012

Morbidität – Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) – RCTTabelle 4-164 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt

	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 (IA1, nach BICR), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	31/92 (33,7%)	19,52 [14,98; NA]	51/88 (58,0%)	10,91 [8,35; 13,93]	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	0,0005
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4141						
< 65 Jahre	14/32 (43,8%)	13,86 [13,14; NA]	17/29 (58,6%)	12,35 [7,66; 16,43]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1459	0,1414
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [16,13; NA]	25/41 (61,0%)	8,44 [5,72; 16,39]	0,33 [0,15; 0,71] p=0,0046	0,0029
≥ 75 Jahre	8/24 (33,3%)	19,52 [13,70; NA]	9/18 (50,0%)	10,91 [8,44; NA]	0,51 [0,19; 1,37] p=0,1807	0,1727
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1874						
Kaukasisch	25/63 (39,7%)	16,46 [13,44; NA]	39/69 (56,5%)	11,17 [8,35; 16,39]	0,58 [0,35; 0,96] p=0,0329	0,0309
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [21,95; NA]	8/13 (61,5%)	8,31 [2,07; NA]	NA [NA; NA] p=0,9954	0,0015
Andere	5/17 (29,4%)	19,52 [10,78; NA]	4/6 (66,7%)	8,74 [1,87; NA]	0,31 [0,08; 1,25] p=0,0991	0,0813

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

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7270						
Asien/Pazifik	5/18 (27,8%)	21,95 [13,70; NA]	12/19 (63,2%)	10,91 [3,58; NA]	0,28 [0,09; 0,89] p=0,0306	0,0213
Europa	18/52 (34,6%)	19,52 [13,83; NA]	29/48 (60,4%)	8,97 [8,05; 16,39]	0,48 [0,27; 0,87] p=0,0161	0,0140
Amerika	8/22 (36,4%)	NA [13,14; NA]	10/21 (47,6%)	12,35 [8,25; NA]	0,59 [0,23; 1,50] p=0,2686	0,2634
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3751						
0	16/57 (28,1%)	19,52 [16,46; NA]	36/61 (59,0%)	11,17 [8,44; 16,39]	0,37 [0,20; 0,66] p=0,0009	0,0005
1	15/35 (42,9%)	13,86 [8,31; NA]	15/27 (55,6%)	8,25 [4,27; NA]	0,61 [0,30; 1,26] p=0,1840	0,1799
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0969						
Ja	13/26 (50,0%)	13,44 [8,28; NA]	14/27 (51,9%)	8,44 [7,59; NA]	0,78 [0,36; 1,67] p=0,5228	0,5218
Nein	18/66 (27,3%)	21,95 [16,46; NA]	37/61 (60,7%)	11,07 [8,31; 16,39]	0,35 [0,20; 0,61] p=0,0003	0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,2229						
Ja	1/6 (16,7%)	NA [7,85; NA]	3/4 (75,0%)	4,27 [2,14; NA]	0,14 [0,01; 1,42] p=0,0971	0,0571
Nein	30/86 (34,9%)	19,52 [14,98; NA]	48/84 (57,1%)	11,07 [8,44; 16,39]	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0019	0,0016

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

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,1924						
Ja	8/23 (34,8%)	14,98 [13,14; NA]	8/18 (44,4%)	12,35 [10,91; NA]	0,82 [0,30; 2,21] p=0,6948	0,6944
Nein	23/69 (33,3%)	19,52 [16,46; NA]	43/70 (61,4%)	8,44 [8,25; 13,80]	0,40 [0,24; 0,66] p=0,0004	0,0002
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4810						
Ja	6/8 (75,0%)	8,08 [2,00; 13,86]	6/8 (75,0%)	4,65 [1,77; NA]	0,72 [0,23; 2,27] p=0,5783	0,5767
Nein	25/84 (29,8%)	19,52 [16,46; NA]	45/80 (56,3%)	11,07 [8,44; 16,39]	0,42 [0,25; 0,68] p=0,0005	0,0003
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2506						
Ja	12/37 (32,4%)	19,52 [14,98; NA]	17/39 (43,6%)	16,39 [11,07; NA]	0,60 [0,29; 1,27] p=0,1821	0,1776
Nein	19/55 (34,5%)	NA [13,83; NA]	34/49 (69,4%)	8,25 [5,36; 10,88]	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0011	0,0007
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3656						
≤ 10	19/58 (32,8%)	21,95 [13,83; NA]	29/54 (53,7%)	12,35 [8,97; 19,25]	0,53 [0,29; 0,95] p=0,0317	0,0289
> 10	12/34 (35,3%)	18,43 [13,14; NA]	22/34 (64,7%)	8,05 [5,36; 16,39]	0,37 [0,18; 0,76] p=0,0063	0,0046
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (IA1, nach BICR), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1565						
Ja	15/43 (34,9%)	NA [11,11; NA]	27/37 (73,0%)	8,25 [4,27; 8,44]	0,34 [0,18; 0,64] p=0,0008	0,0005

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

Nein	16/49 (32,7%)	19,52 [14,98; NA]	24/51 (47,1%)	13,93 [10,91; NA]	0,58 [0,31; 1,09] p=0,0925	0,0887
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; IA1: Erste Zwischenanalyse; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Tabelle 4-165 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 (FA, nach INV), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	50/92 (54,3%)	22,14 [18,43; 28,71]	69/88 (78,4%)	10,88 [8,31; 13,80]	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0973						
< 65 Jahre	19/32 (59,4%)	16,53 [13,14; 25,10]	20/29 (69,0%)	13,60 [7,66; 20,20]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2226	0,2197
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	29,27 [22,14; 38,57]	34/41 (82,9%)	8,44 [5,72; 13,73]	0,30 [0,16; 0,56] p=0,0002	<0,0001
≥ 75 Jahre	14/24 (58,3%)	19,35 [13,60; 28,71]	15/18 (83,3%)	9,04 [8,31; 19,25]	0,58 [0,27; 1,22] p=0,1510	0,1462

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

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0698						
Kaukasisch	38/63 (60,3%)	21,52 [13,83; 23,92]	54/69 (78,3%)	11,17 [8,31; 16,20]	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0132	0,0121
Asiatisch	3/12 (25,0%)	38,57 [16,53; 38,57]	10/13 (76,9%)	8,31 [2,07; 27,34]	0,10 [0,02; 0,48] p=0,0040	0,0006
Andere	9/17 (52,9%)	27,57 [10,78; NA]	5/6 (83,3%)	8,74 [1,87; 24,87]	0,33 [0,10; 1,05] p=0,0614	0,0497
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2531						
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	35,61 [16,53; 38,57]	14/19 (73,7%)	10,88 [3,58; 19,25]	0,21 [0,07; 0,59] p=0,0031	0,0012
Europa	30/52 (57,7%)	19,52 [13,83; 22,47]	41/48 (85,4%)	8,71 [8,05; 13,93]	0,53 [0,33; 0,85] p=0,0091	0,0081
Amerika	13/22 (59,1%)	23,92 [13,14; NA]	14/21 (66,7%)	12,35 [8,31; 33,54]	0,65 [0,30; 1,42] p=0,2774	0,2740
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2209						
0	27/57 (47,4%)	23,92 [21,52; 38,57]	48/61 (78,7%)	11,07 [8,35; 13,80]	0,38 [0,24; 0,61] p<0,0001	<0,0001
1	23/35 (65,7%)	13,86 [11,01; 28,71]	21/27 (77,8%)	8,31 [4,27; 19,48]	0,65 [0,35; 1,18] p=0,1573	0,1542
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0066						
Ja	18/26 (69,2%)	13,44 [8,21; 19,22]	16/27 (59,3%)	13,73 [7,59; 30,46]	1,05 [0,53; 2,08] p=0,8938	0,8938
Nein	32/66 (48,5%)	25,10 [21,95; 38,57]	53/61 (86,9%)	10,88 [8,25; 13,80]	0,34 [0,22; 0,54] p<0,0001	<0,0001

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

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,2381						
Ja	3/6 (50,0%)	19,22 [7,85; NA]	3/4 (75,0%)	4,27 [2,14; 8,35]	0,11 [0,01; 1,12] p=0,0620	0,0280
Nein	47/86 (54,7%)	22,14 [18,43; 28,71]	66/84 (78,6%)	11,04 [8,31; 13,80]	0,49 [0,33; 0,71] p=0,0002	0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0369						
Ja	14/23 (60,9%)	16,13 [13,14; 25,10]	11/18 (61,1%)	16,20 [8,25; 24,87]	0,88 [0,40; 1,95] p=0,7509	0,7507
Nein	36/69 (52,2%)	22,47 [19,22; 38,57]	58/70 (82,9%)	8,44 [8,21; 13,73]	0,38 [0,25; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6676						
Ja	6/8 (75,0%)	8,08 [2,00; 13,86]	6/8 (75,0%)	4,65 [1,77; NA]	0,76 [0,24; 2,39] p=0,6428	0,6418
Nein	44/84 (52,4%)	22,18 [19,35; 29,27]	63/80 (78,8%)	11,07 [8,35; 13,93]	0,45 [0,31; 0,67] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,1399						
Ja	19/37 (51,4%)	22,14 [18,43; 38,57]	26/39 (66,7%)	16,39 [8,44; 27,96]	0,60 [0,33; 1,10] p=0,0976	0,0942
Nein	31/55 (56,4%)	21,95 [13,86; 29,27]	43/49 (87,8%)	8,25 [5,36; 10,88]	0,36 [0,22; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3844						
≤ 10	33/58 (56,9%)	22,14 [16,46; 27,57]	42/54 (77,8%)	13,60 [8,44; 16,20]	0,52 [0,32; 0,82] p=0,0050	0,0043

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

> 10	17/34 (50,0%)	21,98 [14,98; 35,61]	27/34 (79,4%)	8,05 [5,36; 8,44]	0,39 [0,21; 0,73] p=0,0033	0,0024
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (FA, nach INV), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1758						
Ja	27/43 (62,8%)	21,98 [13,83; 27,57]	34/37 (91,9%)	8,25 [4,27; 8,44]	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Nein	23/49 (46,9%)	25,10 [16,49; 38,57]	35/51 (68,6%)	13,80 [11,04; 20,20]	0,55 [0,32; 0,93] p=0,0263	0,0242
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BICR: Blinded Independent Central Review (Beurteilung durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee); BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression – RCT

Tabelle 4-166 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zur symptomatischen Progression* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	33/92 (35,9%)	NA [36,24; NA]	49/88 (55,7%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0027	0,0023

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

	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, ubgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9579						
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	NA [17,68; NA]	17/29 (58,6%)	17,54 [10,68; NA]	0,48 [0,23; 1,02] p=0,0573	0,0522
≥ 65 bis < 75 Jahre	14/36 (38,9%)	36,76 [23,39; NA]	23/41 (56,1%)	23,56 [12,68; NA]	0,53 [0,27; 1,03] p=0,0606	0,0566
≥ 75 Jahre	7/24 (29,2%)	36,24 [16,76; NA]	9/18 (50,0%)	21,26 [16,53; NA]	0,58 [0,21; 1,59] p=0,2914	0,2861
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6983						
Kaukasisch	25/63 (39,7%)	36,76 [29,18; NA]	38/69 (55,1%)	19,84 [17,28; 35,81]	0,55 [0,33; 0,91] p=0,0212	0,0194
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [9,07; NA]	7/13 (53,8%)	28,91 [5,68; NA]	0,40 [0,10; 1,53] p=0,1792	0,1642
Andere	5/17 (29,4%)	NA [16,76; NA]	4/6 (66,7%)	21,08 [0,95; NA]	0,39 [0,10; 1,49] p=0,1685	0,1552
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8107						
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	36,76 [15,64; NA]	11/19 (57,9%)	23,56 [9,96; NA]	0,57 [0,22; 1,48] p=0,2487	0,2427
Europa	19/52 (36,5%)	NA [29,18; NA]	26/48 (54,2%)	21,26 [17,54; 35,81]	0,53 [0,29; 0,95] p=0,0341	0,0313
Amerika	7/22 (31,8%)	NA [12,68; NA]	12/21 (57,1%)	13,93 [10,51; NA]	0,47 [0,19; 1,21] p=0,1183	0,1101

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

	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, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9661						
0	20/57 (35,1%)	NA [36,24; NA]	33/61 (54,1%)	21,65 [17,61; 36,63]	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0131	0,0113
1	13/35 (37,1%)	36,53 [15,64; NA]	16/27 (59,3%)	17,54 [7,66; 28,25]	0,48 [0,23; 1,01] p=0,0520	0,0471
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,8019						
Ja	11/26 (42,3%)	36,53 [12,68; NA]	18/27 (66,7%)	18,43 [7,39; 28,25]	0,56 [0,26; 1,20] p=0,1343	0,1293
Nein	22/66 (33,3%)	NA [36,24; NA]	31/61 (50,8%)	21,65 [16,07; 36,63]	0,49 [0,28; 0,85] p=0,0116	0,0100
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6126						
Ja	2/6 (33,3%)	NA [5,75; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,88; NA]	1,10 [0,10; 12,42] p=0,9383	0,9383
Nein	31/86 (36,0%)	NA [36,24; NA]	48/84 (57,1%)	21,22 [17,28; 28,91]	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0022	0,0018
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9785						
Ja	7/23 (30,4%)	NA [13,73; NA]	11/18 (61,1%)	18,43 [10,51; NA]	0,52 [0,20; 1,35] p=0,1791	0,1716
Nein	26/69 (37,7%)	NA [36,24; NA]	38/70 (54,3%)	21,26 [17,54; 35,81]	0,50 [0,30; 0,82] p=0,0065	0,0056
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,8470						
Ja	4/8 (50,0%)	12,68 [0,23; NA]	8/8 (100,0%)	9,46 [0,95; 19,35]	0,59 [0,17; 1,98] p=0,3927	0,3874

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

	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
Nein	29/84 (34,5%)	NA [36,24; NA]	41/80 (51,2%)	21,65 [17,61; 36,63]	0,52 [0,32; 0,84] p=0,0078	0,0068
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2999						
Ja	15/37 (40,5%)	NA [21,78; NA]	20/39 (51,3%)	27,47 [16,53; NA]	0,66 [0,34; 1,28] p=0,2191	0,2157
Nein	18/55 (32,7%)	NA [36,24; NA]	29/49 (59,2%)	19,35 [12,68; 28,91]	0,42 [0,23; 0,76] p=0,0042	0,0032
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2250						
≤ 10	16/58 (27,6%)	NA [36,24; NA]	28/54 (51,9%)	21,65 [17,61; NA]	0,39 [0,21; 0,73] p=0,0031	0,0022
> 10	17/34 (50,0%)	22,11 [12,22; 36,53]	21/34 (61,8%)	18,43 [10,51; 27,47]	0,70 [0,37; 1,34] p=0,2829	0,2805
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2308						
Ja	17/43 (39,5%)	36,53 [22,11; NA]	25/37 (67,6%)	16,53 [7,66; 21,26]	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0016	0,0011
Nein	16/49 (32,7%)	NA [36,24; NA]	24/51 (47,1%)	36,63 [18,43; NA]	0,61 [0,33; 1,16] p=0,1333	0,1296

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

≥ 75 Jahre	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [19,84; NA]	0,69 [0,17; 2,77] p=0,6008	0,5988
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6086						
Kaukasisch	13/63 (20,6%)	NA [37,81; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,43; 1,96] p=0,8254	0,8253
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/13 (23,1%)	NA [23,56; NA]	0,30 [0,03; 2,89] p=0,2963	0,2680
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,4060
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7282						
Asien/Pazifik	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [23,56; NA]	0,47 [0,09; 2,57] p=0,3837	0,3724
Europa	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6603	0,6598
Amerika	4/22 (18,2%)	NA [37,81; NA]	3/21 (14,3%)	NA [31,41; NA]	1,02 [0,22; 4,70] p=0,9753	0,9752
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1575						
0	10/57 (17,5%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,47; 3,01] p=0,7215	0,7211
1	6/35 (17,1%)	37,81 [37,81; NA]	9/27 (33,3%)	NA [17,54; NA]	0,44 [0,16; 1,24] p=0,1216	0,1117
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7283						
Ja	4/26 (15,4%)	NA [37,81; NA]	6/27 (22,2%)	NA [23,56; NA]	0,64 [0,18; 2,31] p=0,4984	0,4951

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

Nein	12/66 (18,2%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,39; 2,00] p=0,7604	0,7602
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9903						
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,88; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984	0,2636
Nein	16/86 (18,6%)	NA [NA; NA]	16/84 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7222	0,7227
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,1125						
Ja	5/23 (21,7%)	37,81 [37,81; NA]	2/18 (11,1%)	NA [31,41; NA]	2,27 [0,44; 11,81] p=0,3295	0,3165
Nein	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,27; 1,27] p=0,1754	0,1703
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5941						
Ja	1/8 (12,5%)	NA [37,81; NA]	2/8 (25,0%)	23,56 [11,53; NA]	NA [NA; NA] p=0,9977	0,1167
Nein	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]	15/80 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,42; 1,77] p=0,6893	0,6890
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0397						
Ja	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,63; 5,65] p=0,2533	0,2453
Nein	7/55 (12,7%)	NA [37,81; NA]	12/49 (24,5%)	NA [23,56; NA]	0,41 [0,16; 1,04] p=0,0610	0,0531

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

Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9454						
≤ 10	9/58 (15,5%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,08] p=0,6812	0,6808
> 10	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [23,56; NA]	0,80 [0,29; 2,22] p=0,6721	0,6716
Zeit bis zum Auftreten krebsbedingter morbider Ereignisse, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0542						
Ja	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7%)	NA [17,54; NA]	0,37 [0,14; 0,97] p=0,0441	0,0366
Nein	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,55; 4,34] p=0,4119	0,4082
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

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

Morbidität – Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen – RCTTabelle 4-168 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0884	0,0832
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,8505						
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [21,22; NA]	0,43 [0,13; 1,48] p=0,1823	0,1697
≥ 65 bis < 75 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [36,76; NA]	9/41 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,68] p=0,3238	0,3187
≥ 75 Jahre	2/24 (8,3%)	36,24 [36,24; NA]	2/18 (11,1%)	NA [18,43; NA]	0,77 [0,11; 5,53] p=0,7980	0,7974
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9770						
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [36,76; NA]	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1177	0,1114
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/13 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,30] p=0,5488	0,5398
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [5,52; NA]	0,56 [0,05; 6,23] p=0,6403	0,6357
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1402						
Asien/Pazifik	3/18 (16,7%)	36,76 [36,53; NA]	5/19 (26,3%)	NA [18,43; NA]	0,54 [0,13; 2,26] p=0,3967	0,3892

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

Europa	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,45] p=0,8833	0,8833
Amerika	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	NA [12,45; NA]	0,21 [0,04; 0,98] p=0,0473	0,0284
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4249						
0	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,15; 1,04] p=0,0608	0,0521
1	6/35 (17,1%)	NA [36,53; NA]	5/27 (18,5%)	NA [18,43; NA]	0,73 [0,22; 2,44] p=0,6120	0,6106
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9934						
Ja	4/26 (15,4%)	NA [36,53; NA]	7/27 (25,9%)	NA [28,25; NA]	0,52 [0,15; 1,85] p=0,3124	0,3048
Nein	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,21; 1,33] p=0,1801	0,1733
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,4668						
Ja	2/6 (33,3%)	NA [5,75; NA]	1/4 (25,0%)	NA [12,85; NA]	1,34 [0,12; 14,82] p=0,8110	0,8103
Nein	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	17/84 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,21; 1,02] p=0,0559	0,0503
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Vorherige Behandlung von AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4774						
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8%)	NA [13,93; NA]	0,32 [0,06; 1,63] p=0,1680	0,1453
Nein	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,27; 1,40] p=0,2435	0,2389

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

Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Interaktion: p=0,8446						
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,89; NA]	2/8 (25,0%)	NA [3,58; NA]	0,54 [0,05; 5,95] p=0,6128	0,6071
Nein	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	16/80 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,25; 1,16] p=0,1117	0,1061
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7899						
Ja	5/37 (13,5%)	NA [36,76; NA]	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,16; 1,43] p=0,1844	0,1746
Nein	7/55 (12,7%)	NA [36,53; NA]	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,22; 1,61] p=0,3054	0,3001
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3470						
=<10	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,12; 1,08] p=0,0683	0,0577
> 10	7/34 (20,6%)	NA [36,53; NA]	8/34 (23,5%)	NA [21,22; NA]	0,77 [0,28; 2,13] p=0,6131	0,6121
Zeit bis zu einer externen Strahlentherapie (EBRT) bei skelettalen Symptomen, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,5886						
Ja	7/43 (16,3%)	NA [36,53; NA]	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,23; 1,93] p=0,4589	0,4560
Nein	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,17] p=0,0939	0,0833

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

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
 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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; EBRT: External Beam Radiotherapy (Externe Strahlentherapie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Morbidität – Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff – RCT

Für den Endpunkt *Zeit bis zum tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriff* treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.

Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen – RCT

Tabelle 4-169 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009	0,0004
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9334						
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/29 (34,5%)	NA [17,28; NA]	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0520	0,0401
≥ 65 bis < 75 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/41 (29,3%)	NA [28,91; NA]	0,23 [0,06; 0,82] p=0,0238	0,0140

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

≥ 75 Jahre	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	36,63 [19,02; NA]	0,33 [0,06; 1,82] p=0,2025	0,1811
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6875						
Kaukasisch	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	19/69 (27,5%)	NA [35,81; NA]	0,19 [0,06; 0,56] p=0,0026	0,0008
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/13 (30,8%)	NA [15,24; NA]	0,23 [0,03; 2,09] p=0,1928	0,1557
Andere	4/17 (23,5%)	NA [20,89; NA]	3/6 (50,0%)	36,63 [0,95; NA]	0,48 [0,10; 2,21] p=0,3437	0,3343
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9713						
Asien/Pazifik	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [19,02; NA]	0,39 [0,07; 2,00] p=0,2578	0,2403
Europa	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	18/48 (37,5%)	35,81 [21,22; NA]	0,29 [0,12; 0,71] p=0,0063	0,0037
Amerika	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/21 (14,3%)	NA [22,54; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972	0,0561
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9851						
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	19/61 (31,1%)	NA [28,91; NA]	0,42 [0,19; 0,93] p=0,0322	0,0272
1	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [19,02; NA]	NA [NA; NA] p=0,9958	0,0010
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,5520						
Ja	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [21,22; NA]	0,43 [0,11; 1,62] p=0,2108	0,1974

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

Nein	6/66 (9,1%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [28,91; NA]	0,24 [0,10; 0,61] p=0,0027	0,0012
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9995						
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA
Nein	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	26/84 (31,0%)	NA [35,81; NA]	0,28 [0,13; 0,60] p=0,0011	0,0005
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8298						
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	7/18 (38,9%)	36,63 [19,02; NA]	0,24 [0,05; 1,17] p=0,0780	0,0561
Nein	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	19/70 (27,1%)	NA [28,91; NA]	0,29 [0,12; 0,69] p=0,0051	0,0029
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6635						
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,23; NA]	5/8 (62,5%)	19,35 [0,95; NA]	0,24 [0,03; 2,07] p=0,1947	0,1596
Nein	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	NA [35,81; NA]	0,30 [0,13; 0,69] p=0,0041	0,0024
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2346						
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	10/39 (25,6%)	NA [35,81; NA]	0,45 [0,15; 1,31] p=0,1416	0,1310
Nein	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	16/49 (32,7%)	36,63 [22,54; NA]	0,18 [0,06; 0,54] p=0,0023	0,0006

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

Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0389						
≤ 10	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	16/54 (29,6%)	NA [35,81; NA]	0,09 [0,02; 0,41] p=0,0016	<0,0001
> 10	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	NA [19,02; NA]	0,60 [0,23; 1,57] p=0,2967	0,2915
Zeit bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1990						
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/37 (37,8%)	28,91 [16,07; NA]	0,16 [0,05; 0,51] p=0,0017	0,0004
Nein	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	12/51 (23,5%)	NA [36,63; NA]	0,42 [0,15; 1,18] p=0,0994	0,0889
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Morbidität – Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe – RCT

Tabelle 4-170 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6534	0,6523
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000						
Kaukasisch	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,20; 2,50] p=0,5892	0,5873
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,2980
Andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA
Zeit bis zum Einsatz anderer krebsbedingter Eingriffe, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999						
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA
Nein	5/86 (5,8%)	NA [NA; NA]	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,24; 2,55] p=0,6783	0,6772

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

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Morbidität – Zeit bis zum Einsatz andauernder Opioidgabe – RCT

Tabelle 4-171 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zur chronischen Opioidgabe* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 chronischen Opioidgabe, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,24; 2,15] p=0,5570	0,5552
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9910						
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,02; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984	0,2207
Nein	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,28; 2,66] p=0,7866	0,7864
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8756						
Ja	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,05; 12,43] p=0,8589	0,8585

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

	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
Nein	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,20; 2,20] p=0,5042	0,5014
Zeit bis zur chronischen Opioidgabe, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9929						
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [15,97; NA]	NA [NA; NA] p=0,9985	0,4386
Nein	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,27; 2,63] p=0,7691	0,7689
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>						

Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – RCTTabelle 4-172 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	31/92 (33,7%)	NA [31,44; NA]	43/88 (48,9%)	25,00 [17,91; NA]	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0110	0,0099
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0237						
< 65 Jahre	15/32 (46,9%)	NA [15,84; NA]	13/29 (44,8%)	28,16 [14,13; NA]	0,98 [0,47; 2,06] p=0,9612	0,9612
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	24/41 (58,5%)	20,73 [15,24; 32,89]	0,21 [0,09; 0,50] p=0,0004	0,0001
≥ 75 Jahre	9/24 (37,5%)	30,62 [22,60; NA]	6/18 (33,3%)	NA [8,87; NA]	0,88 [0,31; 2,49] p=0,8129	0,8128
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1832						
Kaukasisch	22/63 (34,9%)	NA [26,48; NA]	31/69 (44,9%)	28,16 [21,19; NA]	0,63 [0,36; 1,09] p=0,0971	0,0943
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/13 (61,5%)	16,89 [4,86; NA]	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0277	0,0064
Andere	8/17 (47,1%)	31,44 [15,84; NA]	4/6 (66,7%)	11,50 [2,17; NA]	0,53 [0,16; 1,80] p=0,3117	0,3042

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

	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, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1532						
Asien/Pazifik	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/19 (57,9%)	18,82 [6,31; NA]	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0168	0,0084
Europa	20/52 (38,5%)	NA [25,00; NA]	25/48 (52,1%)	23,10 [16,07; 35,81]	0,58 [0,32; 1,04] p=0,0689	0,0656
Amerika	8/22 (36,4%)	NA [18,56; NA]	7/21 (33,3%)	NA [13,60; NA]	0,95 [0,34; 2,65] p=0,9290	0,9291
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7780						
0	22/57 (38,6%)	NA [26,48; NA]	32/61 (52,5%)	25,00 [17,22; NA]	0,56 [0,33; 0,97] p=0,0393	0,0369
1	9/35 (25,7%)	NA [23,13; NA]	11/27 (40,7%)	32,89 [13,08; NA]	0,53 [0,22; 1,27] p=0,1533	0,1465
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0222						
Ja	14/26 (53,8%)	18,56 [11,24; NA]	13/27 (48,1%)	23,10 [13,60; NA]	1,18 [0,55; 2,52] p=0,6701	0,6703
Nein	17/66 (25,8%)	NA [NA; NA]	30/61 (49,2%)	25,00 [17,22; NA]	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0013	0,0008
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8159						
Ja	1/6 (16,7%)	NA [25,00; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,45; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984	0,2636
Nein	30/86 (34,9%)	NA [31,44; NA]	42/84 (50,0%)	25,00 [17,91; NA]	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0150	0,0136

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

	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, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6357						
Ja	8/23 (34,8%)	NA [18,56; NA]	10/18 (55,6%)	23,10 [10,74; NA]	0,65 [0,26; 1,65] p=0,3678	0,3642
Nein	23/69 (33,3%)	NA [31,44; NA]	33/70 (47,1%)	25,00 [17,91; NA]	0,51 [0,30; 0,87] p=0,0141	0,0124
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4296						
Ja	6/8 (75,0%)	8,87 [4,17; NA]	7/8 (87,5%)	13,14 [2,17; 16,89]	1,00 [0,33; 3,02] p=0,9983	0,9983
Nein	25/84 (29,8%)	NA [NA; NA]	36/80 (45,0%)	32,89 [20,73; NA]	0,52 [0,31; 0,86] p=0,0112	0,0098
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5368						
Ja	12/37 (32,4%)	NA [26,48; NA]	17/39 (43,6%)	32,89 [22,54; NA]	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1872	0,1828
Nein	19/55 (34,5%)	NA [30,62; NA]	26/49 (53,1%)	17,22 [13,14; NA]	0,50 [0,27; 0,90] p=0,0214	0,0190
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4050						
≤ 10	19/58 (32,8%)	NA [30,62; NA]	23/54 (42,6%)	35,81 [22,54; NA]	0,63 [0,34; 1,15] p=0,1332	0,1298
> 10	12/34 (35,3%)	NA [19,71; NA]	20/34 (58,8%)	16,07 [9,82; 32,89]	0,45 [0,22; 0,92] p=0,0293	0,0253
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,3918						
Ja	16/43 (37,2%)	NA [25,00; NA]	20/37 (54,1%)	16,07 [8,57; NA]	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0202	0,0173

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	15/36 (41,7%)	33,15 [16,59; NA]	28/41 (68,3%)	12,91 [5,52; 14,78]	0,28 [0,14; 0,55] p=0,0002	<0,0001
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	18,43 [8,25; NA]	14/18 (77,8%)	7,42 [3,71; 14,75]	0,41 [0,19; 0,89] p=0,0244	0,0207
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4113						
Kaukasisch	33/63 (52,4%)	20,27 [12,91; 33,15]	47/69 (68,1%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,51 [0,33; 0,81] p=0,0039	0,0033
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [8,28; NA]	9/13 (69,2%)	12,91 [2,79; 18,33]	0,25 [0,08; 0,81] p=0,0204	0,0137
Andere	6/17 (35,3%)	NA [16,82; NA]	2/6 (33,3%)	22,21 [2,86; NA]	0,68 [0,14; 3,40] p=0,6380	0,6360
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5826						
Asien/Pazifik	9/18 (50,0%)	24,80 [11,11; NA]	14/19 (73,7%)	12,91 [3,78; 14,75]	0,27 [0,11; 0,67] p=0,0044	0,0028
Europa	22/52 (42,3%)	20,70 [12,88; NA]	32/48 (66,7%)	9,23 [5,58; 14,75]	0,44 [0,25; 0,76] p=0,0034	0,0026
Amerika	13/22 (59,1%)	24,84 [7,29; NA]	12/21 (57,1%)	8,35 [3,75; NA]	0,64 [0,29; 1,42] p=0,2720	0,2684
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5799						
0	23/57 (40,4%)	NA [18,40; NA]	40/61 (65,6%)	12,91 [8,31; 14,78]	0,37 [0,22; 0,63] p=0,0002	0,0001
1	21/35 (60,0%)	14,75 [8,25; 24,80]	18/27 (66,7%)	6,41 [3,71; 12,91]	0,42 [0,22; 0,82] p=0,0113	0,0095

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

	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, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0042						
Ja	16/26 (61,5%)	12,91 [5,55; 20,70]	15/27 (55,6%)	14,65 [5,55; 22,18]	1,08 [0,53; 2,21] p=0,8245	0,8244
Nein	28/66 (42,4%)	33,15 [18,43; NA]	43/61 (70,5%)	8,35 [5,58; 14,75]	0,31 [0,19; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6958						
Ja	4/6 (66,7%)	20,70 [4,57; 22,11]	1/4 (25,0%)	NA [3,68; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975	0,1967
Nein	40/86 (46,5%)	24,84 [16,53; NA]	57/84 (67,9%)	9,23 [7,39; 14,75]	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6886						
Ja	10/23 (43,5%)	24,84 [12,88; NA]	14/18 (77,8%)	9,23 [3,78; 14,75]	0,35 [0,15; 0,81] p=0,0143	0,0109
Nein	34/69 (49,3%)	22,11 [14,78; NA]	44/70 (62,9%)	9,23 [6,41; 14,78]	0,47 [0,30; 0,74] p=0,0011	0,0009
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6896						
Ja	4/8 (50,0%)	9,31 [4,63; NA]	4/8 (50,0%)	8,21 [1,87; 14,65]	0,83 [0,20; 3,38] p=0,7920	0,7917
Nein	40/84 (47,6%)	24,84 [16,82; NA]	54/80 (67,5%)	9,23 [6,50; 14,75]	0,43 [0,28; 0,65] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur PSA-Progression, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8682						
Ja	19/37 (51,4%)	24,84 [16,59; NA]	28/39 (71,8%)	9,23 [5,58; 14,78]	0,44 [0,25; 0,80] p=0,0073	0,0060

Morbidität – Zeit bis zur Schmerzprogression – RCTTabelle 4-174 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Zeit bis zur Schmerzprogression* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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: Gesamt						
Gesamt	34/92 (37,0%)	NA [22,14; NA]	41/88 (46,6%)	18,46 [12,98; NA]	0,72 [0,45; 1,14] p=0,1558	0,1540
Zeit bis zur Schmerzprogression: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7843						
< 65 Jahre	11/32 (34,4%)	NA [9,23; NA]	15/29 (51,7%)	16,59 [9,27; NA]	0,65 [0,30; 1,42] p=0,2775	0,2738
≥ 65 bis < 75 Jahre	16/36 (44,4%)	29,47 [20,24; NA]	20/41 (48,8%)	22,11 [12,91; NA]	0,66 [0,34; 1,29] p=0,2245	0,2214
≥ 75 Jahre	7/24 (29,2%)	NA [6,54; NA]	6/18 (33,3%)	NA [11,11; NA]	1,05 [0,35; 3,15] p=0,9253	0,9251
Zeit bis zur Schmerzprogression: Abstammung, Interaktion: p=0,0844						
Kaukasisch	22/63 (34,9%)	NA [26,81; NA]	33/69 (47,8%)	22,11 [12,98; NA]	0,66 [0,38; 1,13] p=0,1291	0,1264
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [12,81; NA]	7/13 (53,8%)	11,11 [7,33; NA]	0,18 [0,04; 0,91] p=0,0379	0,0213
Andere	10/17 (58,8%)	11,27 [2,10; NA]	1/6 (16,7%)	NA [12,95; NA]	3,83 [0,49; 30,11] p=0,2020	0,1699

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

	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: Region, Interaktion: p=0,2430						
Asien/Pazifik	5/18 (27,8%)	NA [12,85; NA]	9/19 (47,4%)	16,59 [8,12; NA]	0,45 [0,15; 1,36] p=0,1562	0,1462
Europa	20/52 (38,5%)	29,47 [11,27; NA]	19/48 (39,6%)	32,20 [12,98; NA]	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9198	0,9198
Amerika	9/22 (40,9%)	34,20 [20,27; NA]	13/21 (61,9%)	13,14 [5,55; NA]	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0569	0,0503
Zeit bis zur Schmerzprogression: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8104						
0	23/57 (40,4%)	34,20 [16,62; NA]	31/61 (50,8%)	16,59 [12,91; NA]	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1943	0,1920
1	11/35 (31,4%)	NA [22,14; NA]	10/27 (37,0%)	32,20 [11,11; NA]	0,82 [0,35; 1,94] p=0,6486	0,6481
Zeit bis zur Schmerzprogression: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0234						
Ja	10/26 (38,5%)	NA [3,75; NA]	8/27 (29,6%)	32,20 [16,59; NA]	1,81 [0,70; 4,63] p=0,2183	0,2120
Nein	24/66 (36,4%)	NA [26,81; NA]	33/61 (54,1%)	13,50 [11,07; 35,05]	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0121	0,0106
Zeit bis zur Schmerzprogression: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9250						
Ja	3/6 (50,0%)	7,36 [2,10; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,95; NA]	0,73 [0,12; 4,55] p=0,7382	0,7373
Nein	31/86 (36,0%)	NA [26,81; NA]	39/84 (46,4%)	18,46 [12,98; NA]	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1302	0,1284

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

	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: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3601						
Ja	7/23 (30,4%)	NA [16,62; NA]	11/18 (61,1%)	11,11 [4,83; NA]	0,49 [0,19; 1,27] p=0,1412	0,1330
Nein	27/69 (39,1%)	34,20 [20,27; NA]	30/70 (42,9%)	22,11 [13,50; NA]	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4412	0,4410
Zeit bis zur Schmerzprogression: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3684						
Ja	3/8 (37,5%)	NA [2,83; NA]	2/8 (25,0%)	NA [8,21; NA]	2,15 [0,34; 13,50] p=0,4154	0,4059
Nein	31/84 (36,9%)	34,20 [22,14; NA]	39/80 (48,8%)	18,46 [12,91; NA]	0,68 [0,42; 1,09] p=0,1050	0,1029
Zeit bis zur Schmerzprogression: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6351						
Ja	15/37 (40,5%)	NA [16,62; NA]	21/39 (53,8%)	18,46 [11,11; 35,05]	0,60 [0,31; 1,18] p=0,1374	0,1335
Nein	19/55 (34,5%)	34,20 [22,14; NA]	20/49 (40,8%)	NA [11,11; NA]	0,84 [0,45; 1,59] p=0,6029	0,6033
Zeit bis zur Schmerzprogression: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2823						
≤ 10	21/58 (36,2%)	NA [26,81; NA]	20/54 (37,0%)	35,05 [13,14; NA]	0,89 [0,48; 1,66] p=0,7195	0,7202
> 10	13/34 (38,2%)	27,66 [11,27; NA]	21/34 (61,8%)	13,50 [5,52; 32,20]	0,56 [0,28; 1,12] p=0,0993	0,0948
Zeit bis zur Schmerzprogression: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,3075						
Ja	16/43 (37,2%)	34,20 [12,81; NA]	20/37 (54,1%)	13,50 [9,13; NA]	0,57 [0,29; 1,10] p=0,0938	0,0897

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

	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
Nein	18/49 (36,7%)	NA [20,27; NA]	21/51 (41,2%)	32,20 [13,14; NA]	0,88 [0,47; 1,66] p=0,6940	0,6931

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BRCA1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PSA: Prostata spezifisches Antigen; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF – RCT**BPI-SF (Stärkster Schmerz)**

Tabelle 4-175 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *BPI-SF (Stärkster Schmerz) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7902	1,09 [0,57; 2,10] p=0,7898	1,50% [-9,40%; 12,40%] p=0,7895	1,11 [0,54; 2,27] p=0,7818

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,3483								
< 65 Jahre	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,46; 6,74] p=0,4161	1,59 [0,52; 4,87] p=0,4200	8,10% [-11,00%; 27,10%] p=0,4055	1,62 [0,47; 5,54] p=0,4405
≥ 65 bis < 75 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,85] p=0,2581	0,49 [0,14; 1,75] p=0,2707	-8,70% [-23,40%; 5,90%] p=0,2418	0,48 [0,12; 1,85] p=0,2862
≥ 75 Jahre	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,35; 7,82] p=0,5199	1,50 [0,43; 5,20] p=0,5229	8,30% [-16,10%; 32,80%] p=0,5037	1,57 [0,39; 6,27] p=0,5247
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5837								
Kaukasisch	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,25] p=0,8158	0,91 [0,42; 1,96] p=0,8153	-1,50% [-14,20%; 11,20%] p=0,8148	0,89 [0,39; 2,07] p=0,7928
Asiatisch	4/12 (33,3%)	NA [0,95; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [6,70%; 60,00%] p=0,0143	NA [NA; NA] NA
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	0,27 [0,03; 2,53] p=0,2412	0,35 [0,06; 1,98] p=0,2366	-21,60% [-62,30%; 19,10%] p=0,2991	0,31 [0,04; 2,19] p=0,2381
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0966								
Asien/Pazifik	6/19 (31,6%)	NA [2,79; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	8,31 [0,89; 77,57] p=0,0390	6,00 [0,80; 45,20] p=0,0820	26,30% [3,10%; 49,50%] p=0,0261	6,60 [0,79; 54,87] p=0,0807
Europa	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,31; 2,65] p=0,8620	0,92 [0,38; 2,27] p=0,8613	-1,30% [-15,70%; 13,10%] p=0,8615	0,95 [0,36; 2,54] p=0,9224
Amerika	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	5/21 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,06; 1,98] p=0,2197	0,40 [0,09; 1,84] p=0,2387	-14,30% [-36,40%; 7,80%] p=0,2057	0,36 [0,07; 1,89] p=0,2291

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

	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 Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3503								
0	4/57 (7,0%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,16; 2,11] p=0,4072	0,61 [0,19; 1,98] p=0,4117	-4,50% [-14,80%; 5,90%] p=0,4004	0,62 [0,18; 2,11] p=0,4401
1	12/35 (34,3%)	NA [3,71; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,49; 4,51] p=0,4826	1,32 [0,60; 2,90] p=0,4855	8,40% [-14,50%; 31,20%] p=0,4726	1,30 [0,51; 3,30] p=0,5864
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1698								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [12,45; NA]	0,56 [0,16; 2,03] p=0,3836	0,65 [0,24; 1,73] p=0,3868	-10,40% [-33,30%; 12,50%] p=0,3742	0,64 [0,21; 1,95] p=0,4290
Nein	11/66 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,63; 5,31] p=0,2606	1,69 [0,67; 4,30] p=0,2673	6,80% [-4,90%; 18,50%] p=0,2522	1,76 [0,65; 4,77] p=0,2635
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9915								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [1,87; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Nein	15/86 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,47; 2,35] p=0,8934	1,05 [0,54; 2,03] p=0,8932	0,80% [-10,50%; 12,10%] p=0,8931	1,05 [0,51; 2,18] p=0,8882
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4148								
Ja	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,38; 13,08] p=0,3753	1,96 [0,43; 8,94] p=0,3866	10,60% [-11,60%; 32,90%] p=0,3491	1,95 [0,38; 10,04] p=0,4265
Nein	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,24] p=0,8495	0,93 [0,44; 1,96] p=0,8490	-1,20% [-13,60%; 11,20%] p=0,8489	0,94 [0,41; 2,12] p=0,8746

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

	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 Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,3150								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	4/8 (50,0%)	1,94 [0,95; NA]	0,60 [0,08; 4,40] p=0,6256	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6183	-12,50% [-60,70%; 35,70%] p=0,6114	0,51 [0,11; 2,31] p=0,3840
Nein	13/84 (15,5%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,53; 3,12] p=0,5844	1,24 [0,58; 2,66] p=0,5845	3,00% [-7,60%; 13,60%] p=0,5821	1,29 [0,56; 2,93] p=0,5493
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7009								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,24; 3,10] p=0,8179	0,88 [0,29; 2,63] p=0,8170	-1,90% [-17,70%; 13,90%] p=0,8164	0,90 [0,28; 2,96] p=0,8661
Nein	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,47; 3,50] p=0,6301	1,23 [0,54; 2,80] p=0,6298	3,70% [-11,10%; 18,50%] p=0,6265	1,22 [0,49; 3,04] p=0,6670
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,5798								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,32; 2,65] p=0,8778	0,93 [0,38; 2,31] p=0,8773	-1,00% [-14,00%; 12,00%] p=0,8774	0,92 [0,35; 2,46] p=0,8726
> 10	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,44; 4,70] p=0,5516	1,33 [0,52; 3,43] p=0,5510	5,90% [-13,30%; 25,10%] p=0,5476	1,40 [0,48; 4,03] p=0,5366
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0926								
Ja	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,75; 12,05] p=0,1115	2,58 [0,75; 8,84] p=0,1309	12,80% [-2,20%; 27,80%] p=0,0940	2,69 [0,73; 9,96] p=0,1372
Nein	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,21; 1,72] p=0,3457	0,66 [0,28; 1,57] p=0,3493	-7,30% [-22,20%; 7,70%] p=0,3396	0,66 [0,26; 1,71] p=0,3930

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

	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 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9431								
< 65 Jahre	22/32 (68,8%)	11,11 [3,75; 16,59]	21/29 (72,4%)	7,39 [3,68; 10,12]	0,84 [0,28; 2,53] p=0,7560	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7535	-3,70% [-26,50%; 19,20%] p=0,7534	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2606
≥ 65 bis < 75 Jahre	25/36 (69,4%)	9,27 [5,45; 22,14]	32/41 (78,0%)	9,30 [5,45; 16,59]	0,64 [0,23; 1,78] p=0,3934	0,89 [0,68; 1,17] p=0,3978	-8,60% [-28,30%; 11,10%] p=0,3913	0,75 [0,43; 1,29] p=0,2929
≥ 75 Jahre	14/24 (58,3%)	22,14 [3,75; NA]	12/18 (66,7%)	8,44 [3,78; 25,13]	0,70 [0,20; 2,50] p=0,5866	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5777	-8,30% [-37,70%; 21,00%] p=0,5783	0,77 [0,35; 1,70] p=0,5152
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2025								
Kaukasisch	42/63 (66,7%)	11,11 [8,31; 22,14]	51/69 (73,9%)	9,10 [6,37; 14,29]	0,71 [0,33; 1,50] p=0,3639	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3664	-7,20% [-22,80%; 8,30%] p=0,3621	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1833
Asiatisch	6/12 (50,0%)	35,91 [8,31; NA]	11/13 (84,6%)	5,45 [2,79; 16,59]	0,18 [0,03; 1,20] p=0,0693	0,59 [0,32; 1,09] p=0,0917	-34,60% [-69,00%; -0,20%] p=0,0487	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0267
Andere	13/17 (76,5%)	3,75 [1,87; 11,27]	3/6 (50,0%)	12,95 [2,86; NA]	3,25 [0,46; 22,93] p=0,2361	1,53 [0,66; 3,55] p=0,3229	26,50% [-18,30%; 71,30%] p=0,2468	1,74 [0,49; 6,22] p=0,3933
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5874								
Asien/Pazifik	12/19 (63,2%)	22,14 [8,31; NA]	14/19 (73,7%)	7,39 [3,71; 22,11]	0,61 [0,15; 2,44] p=0,4910	0,86 [0,55; 1,33] p=0,4884	-10,50% [-39,90%; 18,80%] p=0,4824	0,59 [0,27; 1,28] p=0,1809
Europa	35/52 (67,3%)	10,09 [4,73; 14,72]	34/48 (70,8%)	9,10 [6,47; 14,29]	0,85 [0,36; 1,98] p=0,7047	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7029	-3,50% [-21,60%; 14,60%] p=0,7027	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7072
Amerika	14/21 (66,7%)	13,86 [3,75; 27,57]	17/21 (81,0%)	6,47 [2,89; 14,78]	0,47 [0,11; 1,94] p=0,2982	0,82 [0,57; 1,19] p=0,2994	-14,30% [-40,50%; 12,00%] p=0,2859	0,63 [0,31; 1,31] p=0,2166

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

	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 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2853								
0	37/57 (64,9%)	11,27 [7,49; 16,59]	48/61 (78,7%)	8,44 [6,47; 12,91]	0,50 [0,22; 1,14] p=0,0971	0,82 [0,66; 1,04] p=0,1029	-13,80% [-29,90%; 2,30%] p=0,0935	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0750
1	24/35 (68,6%)	12,03 [3,78; 22,57]	17/27 (63,0%)	14,29 [3,68; 30,39]	1,28 [0,45; 3,70] p=0,6463	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6478	5,60% [-18,20%; 29,40%] p=0,6447	0,96 [0,51; 1,81] p=0,9011
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0335								
Ja	18/26 (69,2%)	8,31 [3,75; 16,59]	16/27 (59,3%)	16,39 [6,57; NA]	1,55 [0,50; 4,80] p=0,4535	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4509	10,00% [-15,70%; 35,60%] p=0,4462	1,36 [0,68; 2,71] p=0,3845
Nein	43/66 (65,2%)	12,91 [8,31; 22,57]	49/61 (80,3%)	6,93 [4,70; 9,86]	0,46 [0,20; 1,03] p=0,0568	0,81 [0,65; 1,01] p=0,0571	-15,20% [-30,40%; 0,00%] p=0,0507	0,60 [0,39; 0,91] p=0,0170
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9922								
Ja	4/6 (66,7%)	3,79 [0,95; NA]	3/4 (75,0%)	3,24 [0,95; NA]	0,67 [0,04; 11,29] p=0,7893	0,89 [0,40; 1,98] p=0,7730	-8,30% [-65,10%; 48,40%] p=0,7736	0,86 [0,19; 3,91] p=0,8474
Nein	57/86 (66,3%)	12,03 [8,31; 20,11]	62/84 (73,8%)	9,10 [6,47; 12,98]	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2855	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2852	-7,50% [-21,30%; 6,20%] p=0,2820	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0977
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6402								
Ja	15/23 (65,2%)	12,03 [1,87; 22,14]	15/18 (83,3%)	6,37 [2,79; 13,14]	0,38 [0,08; 1,69] p=0,1994	0,78 [0,54; 1,13] p=0,1856	-18,10% [-44,10%; 7,90%] p=0,1718	0,64 [0,31; 1,33] p=0,2347
Nein	46/69 (66,7%)	11,11 [7,49; 22,14]	50/70 (71,4%)	9,13 [6,47; 14,29]	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5451	0,93 [0,75; 1,17] p=0,5445	-4,80% [-20,10%; 10,60%] p=0,5432	0,79 [0,52; 1,18] p=0,2460

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

	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, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3725								
Ja	5/8 (62,5%)	11,93 [0,30; NA]	4/8 (50,0%)	14,29 [6,37; NA]	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6178	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114	1,27 [0,31; 5,13] p=0,7374
Nein	56/84 (66,7%)	11,27 [8,31; 22,14]	61/80 (76,3%)	7,49 [5,45; 12,91]	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1762	0,87 [0,72; 1,06] p=0,1759	-9,60% [-23,30%; 4,10%] p=0,1714	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0743
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0755								
Ja	25/37 (67,6%)	13,86 [9,23; 27,57]	33/39 (84,6%)	7,39 [3,78; 14,78]	0,38 [0,13; 1,15] p=0,0826	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0902	-17,00% [-35,90%; 1,80%] p=0,0765	0,51 [0,30; 0,87] p=0,0142
Nein	36/55 (65,5%)	8,31 [3,75; 16,59]	32/49 (65,3%)	9,13 [5,85; 14,29]	1,01 [0,45; 2,26] p=0,9874	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9873	0,10% [-18,20%; 18,50%] p=0,9873	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8322
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9654								
≤ 10	36/58 (62,1%)	12,03 [7,49; 23,03]	38/54 (70,4%)	10,12 [7,39; 16,39]	0,69 [0,31; 1,52] p=0,3560	0,88 [0,68; 1,15] p=0,3539	-8,30% [-25,70%; 9,10%] p=0,3509	0,74 [0,47; 1,19] p=0,2165
> 10	25/34 (73,5%)	11,11 [6,47; 13,86]	27/34 (79,4%)	6,11 [3,68; 14,29]	0,72 [0,23; 2,22] p=0,5703	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5685	-5,90% [-26,00%; 14,20%] p=0,5665	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3570
BPI-SF Stärkster Schmerz – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,8544								
Ja	30/43 (69,8%)	10,09 [5,45; 16,59]	27/37 (73,0%)	6,47 [3,71; 14,29]	0,85 [0,32; 2,27] p=0,7536	0,96 [0,72; 1,26] p=0,7513	-3,20% [-23,00%; 16,60%] p=0,7514	0,78 [0,46; 1,34] p=0,3703
Nein	31/49 (63,3%)	12,91 [7,49; 22,57]	38/51 (74,5%)	9,30 [6,47; 13,14]	0,59 [0,25; 1,39] p=0,2265	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2298	-11,20% [-29,30%; 6,80%] p=0,2217	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1516

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/88 (31,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,42 [0,20; 0,85] p=0,0150	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0182	-15,50% [-27,80%; -3,20%] p=0,0136	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0089
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4510								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [30,46; NA]	11/29 (37,9%)	34,00 [27,11; NA]	0,23 [0,06; 0,85] p=0,0223	0,33 [0,12; 0,92] p=0,0343	-25,40% [-46,50%; -4,40%] p=0,0179	0,32 [0,10; 0,99] p=0,0488
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	14/41 (34,1%)	34,37 [18,37; NA]	0,47 [0,16; 1,33] p=0,1510	0,57 [0,26; 1,25] p=0,1620	-14,70% [-34,10%; 4,70%] p=0,1382	0,39 [0,15; 0,97] p=0,0435
≥ 75 Jahre	4/24 (16,7%)	NA [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [14,72; NA]	1,00 [0,19; 5,15] p=1,0000	1,00 [0,26; 3,92] p=1,0000	0,00% [-22,80%; 22,80%] p=1,0000	0,94 [0,21; 4,20] p=0,9321
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	26/69 (37,7%)	34,37 [27,11; NA]	0,24 [0,10; 0,58] p=0,0011	0,34 [0,17; 0,69] p=0,0029	-25,00% [-39,10%; -10,90%] p=0,0005	0,29 [0,13; 0,65] p=0,0026
Asiatisch	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/13 (15,4%)	NA [11,04; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,40% [-35,00%; 4,20%] p=0,1242	NA [NA; NA] p=0,9977
Andere	7/17 (41,2%)	30,46 [14,69; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,20% [17,80%; 64,60%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8403								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [27,04; NA]	1,00 [0,13; 7,94] p=1,0000	1,00 [0,16; 6,38] p=1,0000	0,00% [-19,50%; 19,50%] p=1,0000	0,86 [0,12; 6,15] p=0,8828

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

	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
Europa	8/52 (15,4%)	NA [30,46; NA]	16/48 (33,3%)	34,99 [27,11; NA]	0,36 [0,14; 0,95] p=0,0367	0,46 [0,22; 0,98] p= 0,0440	-17,90% [-34,50%; -1,40%] p=0,0336	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0551
Amerika	5/21 (23,8%)	NA [20,20; NA]	10/21 (47,6%)	34,00 [11,04; NA]	0,34 [0,09; 1,29] p=0,1116	0,50 [0,21; 1,21] p=0,1256	-23,80% [-51,90%; 4,30%] p=0,0965	0,42 [0,14; 1,24] p=0,1163
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3851								
0	11/57 (19,3%)	NA [NA; NA]	19/61 (31,1%)	34,99 [30,62; NA]	0,53 [0,23; 1,24] p=0,1413	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1482	-11,80% [-27,30%; 3,60%] p=0,1338	0,51 [0,24; 1,07] p=0,0737
1	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	9/27 (33,3%)	35,55 [13,44; NA]	0,26 [0,07; 0,96] p=0,0372	0,34 [0,12; 0,99] p= 0,0489	-21,90% [-42,60%; -1,20%] p=0,0378	0,30 [0,09; 0,97] p=0,0450
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0378								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [30,46; NA]	4/27 (14,8%)	35,55 [35,55; NA]	1,37 [0,32; 5,79] p=0,6716	1,30 [0,39; 4,31] p=0,6699	4,40% [-15,80%; 24,60%] p=0,6687	1,34 [0,35; 5,10] p=0,6688
Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	24/61 (39,3%)	34,00 [21,29; NA]	0,28 [0,12; 0,64] p=0,0022	0,39 [0,20; 0,74] p= 0,0040	-24,20% [-39,20%; -9,20%] p=0,0016	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0010
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8222								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	2/4 (50,0%)	NA [3,61; NA]	0,50 [0,04; 6,68] p=0,6171	0,67 [0,15; 2,98] p=0,5955	-16,70% [-78,50%; 45,20%] p=0,5973	0,28 [0,03; 3,21] p=0,3093
Nein	13/86 (15,1%)	NA [NA; NA]	26/84 (31,0%)	34,99 [30,62; NA]	0,40 [0,19; 0,84] p=0,0144	0,49 [0,27; 0,89] p= 0,0180	-15,80% [-28,30%; -3,40%] p=0,0127	0,41 [0,21; 0,80] p=0,0088

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5280								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [22,05; NA]	7/18 (38,9%)	41,36 [11,04; NA]	0,15 [0,03; 0,85] p=0,0220	0,22 [0,05; 0,95] p=0,0422	-30,20% [-55,50%; -4,90%] p=0,0193	0,28 [0,06; 1,41] p=0,1240
Nein	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	21/70 (30,0%)	34,37 [27,11; NA]	0,54 [0,25; 1,20] p=0,1273	0,63 [0,34; 1,15] p=0,1328	-11,20% [-25,30%; 3,00%] p=0,1223	0,49 [0,25; 0,99] p=0,0477
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3865								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	1/8 (12,5%)	NA [8,15; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	2,30 [0,20; 25,87] p=0,5013
Nein	13/84 (15,5%)	NA [NA; NA]	27/80 (33,8%)	34,99 [30,62; NA]	0,36 [0,17; 0,76] p=0,0066	0,46 [0,26; 0,82] p=0,0092	-18,30% [-31,20%; -5,30%] p=0,0056	0,39 [0,20; 0,75] p=0,0052
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6980								
Ja	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	15/39 (38,5%)	34,37 [27,11; NA]	0,31 [0,10; 0,92] p=0,0313	0,42 [0,18; 0,97] p=0,0422	-22,20% [-41,60%; -2,90%] p=0,0242	0,35 [0,14; 0,92] p=0,0330
Nein	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	13/49 (26,5%)	NA [18,14; NA]	0,54 [0,21; 1,41] p=0,2072	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2113	-10,20% [-25,90%; 5,60%] p=0,2061	0,50 [0,21; 1,19] p=0,1158
BPI-SF Stärkster Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8282								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	41,36 [34,37; NA]	0,51 [0,19; 1,33] p=0,1655	0,57 [0,26; 1,27] p=0,1718	-10,30% [-24,70%; 4,20%] p=0,1631	0,46 [0,19; 1,12] p=0,0873
> 10	7/34 (20,6%)	NA [22,05; NA]	15/34 (44,1%)	30,62 [13,44; 35,55]	0,33 [0,11; 0,96] p=0,0395	0,47 [0,22; 1,00] p=0,0496	-23,50% [-45,10%; -2,00%] p=0,0321	0,43 [0,17; 1,07] p=0,0688

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

BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz)Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,47; 3,03] p=0,7129	1,17 [0,51; 2,68] p=0,7125	1,70% [-7,40%; 10,90%] p=0,7116	1,20 [0,49; 2,88] p=0,6914
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9309								
Kaukasisch	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,26; 2,46] p=0,7007	0,82 [0,30; 2,24] p=0,7004	-2,10% [-12,50%; 8,40%] p=0,6983	0,84 [0,29; 2,41] p=0,7408
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [1,91; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
Andere	2/17 (11,8%)	NA [7,39; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,94; NA]	0,67 [0,05; 9,02] p=0,7643	0,71 [0,08; 6,45] p=0,7577	-4,90% [-38,40%; 28,60%] p=0,7744	0,47 [0,04; 5,28] p=0,5428
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1267								
0	4/57 (7,0%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,16; 2,11] p=0,4072	0,61 [0,19; 1,98] p=0,4117	-4,50% [-14,80%; 5,90%] p=0,4004	0,60 [0,18; 2,06] p=0,4206
1	7/35 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,59; 16,46] p=0,1663	2,70 [0,61; 11,97] p=0,1911	12,60% [-3,90%; 29,10%] p=0,1354	2,86 [0,59; 13,76] p=0,1903
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,2856								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,16; 2,58] p=0,5287	0,69 [0,22; 2,17] p=0,5290	-6,80% [-27,80%; 14,10%] p=0,5221	0,78 [0,22; 2,80] p=0,7082

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

	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
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,57; 9,30] p=0,2363	2,16 [0,58; 7,97] p=0,2491	5,70% [-3,50%; 14,90%] p=0,2256	2,14 [0,55; 8,29] p=0,2697
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,48; 3,12] p=0,6753	1,19 [0,52; 2,73] p=0,6750	2,10% [-7,60%; 11,70%] p=0,6740	1,21 [0,50; 2,91] p=0,6772
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5926								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,10; 6,01] p=0,7983	0,78 [0,12; 5,03] p=0,7962	-2,40% [-20,90%; 16,10%] p=0,7983	0,74 [0,10; 5,28] p=0,7661
Nein	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,47; 3,85] p=0,5754	1,30 [0,52; 3,31] p=0,5755	3,00% [-7,60%; 13,70%] p=0,5739	1,36 [0,51; 3,64] p=0,5452
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1076								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,87; NA]	4/8 (50,0%)	1,92 [1,87; NA]	0,33 [0,04; 2,77] p=0,3173	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3269	-25,00% [-70,80%; 20,80%] p=0,2850	0,32 [0,06; 1,76] p=0,1889
Nein	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	5/80 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,58; 5,62] p=0,3079	1,71 [0,60; 4,90] p=0,3141	4,50% [-4,00%; 12,90%] p=0,3021	1,79 [0,60; 5,34] p=0,2964
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8656								
Ja	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,24; 4,59] p=0,9377	1,05 [0,28; 3,91] p=0,9373	0,60% [-13,30%; 14,40%] p=0,9373	1,08 [0,27; 4,30] p=0,9176

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

	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
Nein	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,38; 4,34] p=0,6891	1,25 [0,42; 3,68] p=0,6887	2,50% [-9,70%; 14,70%] p=0,6858	1,27 [0,40; 3,99] p=0,6868
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0382								
≤ 10	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,84] p=0,2501	0,47 [0,12; 1,77] p=0,2618	-5,90% [-16,10%; 4,20%] p=0,2508	0,42 [0,11; 1,70] p=0,2271
> 10	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	3,18 [0,76; 13,23] p=0,1022	2,67 [0,77; 9,20] p=0,1207	14,70% [-2,40%; 31,90%] p=0,0929	3,15 [0,83; 11,87] p=0,0904
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0445								
Ja	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,82; 59,83] p=0,0449	6,02 [0,78; 46,73] p=0,0858	13,60% [1,40%; 25,80%] p=0,0293	6,34 [0,78; 51,56] p=0,0841
Nein	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,13; 1,70] p=0,2495	0,52 [0,17; 1,62] p=0,2591	-7,50% [-20,10%; 5,10%] p=0,2414	0,53 [0,16; 1,75] p=0,2957
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA1/2: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PSA: Prostata spezifisches Antigen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	46/92 (50,0%)	16,62 [12,81; 33,15]	50/88 (56,8%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,76 [0,42; 1,37] p=0,3607	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3600	-6,80% [-21,40%; 7,70%] p=0,3581	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0439
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,5676								
< 65 Jahre	16/32 (50,0%)	12,03 [9,23; NA]	17/29 (58,6%)	10,94 [7,49; 18,46]	0,71 [0,26; 1,94] p=0,5034	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4999	-8,60% [-33,50%; 16,30%] p=0,4979	0,76 [0,38; 1,50] p=0,4221
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	30,39 [14,78; NA]	24/41 (58,5%)	16,39 [9,13; 23,10]	0,63 [0,26; 1,56] p=0,3240	0,81 [0,52; 1,24] p=0,3285	-11,30% [-33,50%; 10,90%] p=0,3181	0,50 [0,27; 0,94] p=0,0313
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	22,14 [5,78; NA]	9/18 (50,0%)	16,62 [5,68; NA]	1,18 [0,35; 4,02] p=0,7915	1,08 [0,60; 1,96] p=0,7905	4,20% [-26,30%; 34,70%] p=0,7890	0,84 [0,35; 2,00] p=0,6944
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1570								
Kaukasisch	32/63 (50,8%)	16,62 [12,85; 33,15]	42/69 (60,9%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,66 [0,33; 1,32] p=0,2458	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2495	-10,10% [-27,00%; 6,80%] p=0,2421	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0519
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [11,07; NA]	7/13 (53,8%)	9,13 [3,78; NA]	0,29 [0,05; 1,57] p=0,1495	0,46 [0,15; 1,40] p=0,1722	-28,80% [-65,40%; 7,70%] p=0,1217	0,23 [0,06; 0,93] p=0,0396
Andere	11/17 (64,7%)	5,65 [1,97; 20,27]	1/6 (16,7%)	16,62 [NA; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	2,96 [0,38; 23,26] p=0,3011

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

	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 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7522								
Asien/Pazifik	7/19 (36,8%)	35,71 [12,81; NA]	9/19 (47,4%)	9,23 [5,55; NA]	0,65 [0,18; 2,37] p=0,5167	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5146	-10,50% [-41,70%; 20,70%] p=0,5087	0,53 [0,19; 1,43] p=0,2086
Europa	28/52 (53,8%)	13,31 [11,11; 30,39]	26/48 (54,2%)	16,62 [9,10; 22,18]	0,99 [0,45; 2,17] p=0,9745	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9744	-0,30% [-19,90%; 19,20%] p=0,9744	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2129
Amerika	11/21 (52,4%)	14,78 [5,45; NA]	15/21 (71,4%)	14,85 [5,55; 16,95]	0,44 [0,12; 1,58] p=0,2092	0,73 [0,45; 1,20] p=0,2141	-19,00% [-47,90%; 9,80%] p=0,1949	0,68 [0,31; 1,50] p=0,3382
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0376								
0	26/57 (45,6%)	30,39 [12,81; NA]	38/61 (62,3%)	12,98 [9,10; 16,62]	0,51 [0,24; 1,06] p=0,0703	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0759	-16,70% [-34,40%; 1,10%] p=0,0655	0,47 [0,28; 0,78] p=0,0035
1	20/35 (57,1%)	14,72 [7,98; 27,57]	12/27 (44,4%)	18,46 [5,58; NA]	1,67 [0,61; 4,59] p=0,3251	1,29 [0,77; 2,14] p=0,3342	12,70% [-12,20%; 37,60%] p=0,3176	1,21 [0,59; 2,48] p=0,6082
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0225								
Ja	12/26 (46,2%)	12,21 [3,75; 35,71]	12/27 (44,4%)	22,18 [10,94; NA]	1,07 [0,36; 3,16] p=0,9015	1,04 [0,57; 1,88] p=0,9005	1,70% [-25,10%; 28,50%] p=0,9005	1,45 [0,64; 3,27] p=0,3698
Nein	34/66 (51,5%)	22,14 [12,85; 35,09]	38/61 (62,3%)	11,11 [8,12; 16,95]	0,64 [0,32; 1,30] p=0,2224	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2218	-10,80% [-27,90%; 6,30%] p=0,2173	0,49 [0,31; 0,79] p=0,0031
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,3781								
Ja	3/6 (50,0%)	7,39 [1,87; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,87; NA]	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	2,00 [0,31; 13,06] p=0,4691	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008	1,54 [0,15; 15,64] p=0,7138
Nein	43/86 (50,0%)	20,27 [12,85; 33,15]	49/84 (58,3%)	14,85 [9,23; 18,46]	0,71 [0,39; 1,31] p=0,2771	0,86 [0,65; 1,13] p=0,2773	-8,30% [-23,30%; 6,60%] p=0,2739	0,63 [0,42; 0,95] p=0,0281

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

	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 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,7997								
Ja	12/23 (52,2%)	16,62 [9,23; 27,57]	11/18 (61,1%)	10,94 [5,55; 18,46]	0,69 [0,20; 2,43] p=0,5719	0,85 [0,50; 1,46] p=0,5642	-8,90% [-39,30%; 21,50%] p=0,5644	0,74 [0,32; 1,68] p=0,4654
Nein	34/69 (49,3%)	20,27 [12,81; 35,71]	39/70 (55,7%)	16,39 [9,23; 20,37]	0,77 [0,40; 1,50] p=0,4488	0,88 [0,64; 1,22] p=0,4486	-6,40% [-23,00%; 10,10%] p=0,4463	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0631
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Interaktion: p=0,1601								
Ja	4/8 (50,0%)	9,23 [3,75; NA]	2/8 (25,0%)	16,59 [14,29; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	2,92 [0,51; 16,76] p=0,2291
Nein	42/84 (50,0%)	20,27 [12,85; 33,15]	48/80 (60,0%)	12,98 [9,13; 18,46]	0,67 [0,36; 1,24] p=0,1997	0,83 [0,63; 1,10] p=0,2000	-10,00% [-25,20%; 5,20%] p=0,1958	0,61 [0,40; 0,92] p=0,0197
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,1952								
Ja	17/37 (45,9%)	22,14 [14,72; NA]	27/39 (69,2%)	14,85 [7,39; 20,37]	0,38 [0,15; 0,96] p=0,0412	0,66 [0,44; 1,00] p=0,0485	-23,30% [-44,90%; -1,70%] p=0,0348	0,50 [0,27; 0,91] p=0,0242
Nein	29/55 (52,7%)	13,31 [9,23; 33,15]	23/49 (46,9%)	14,29 [9,13; 22,18]	1,26 [0,58; 2,73] p=0,5575	1,12 [0,76; 1,66] p=0,5578	5,80% [-13,40%; 25,00%] p=0,5550	0,86 [0,50; 1,50] p=0,6077
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,5436								
≤ 10	28/58 (48,3%)	30,39 [12,45; NA]	30/54 (55,6%)	15,54 [9,30; 20,37]	0,75 [0,35; 1,57] p=0,4431	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4414	-7,30% [-25,70%; 11,20%] p=0,4397	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0552
> 10	18/34 (52,9%)	13,31 [9,23; 22,14]	20/34 (58,8%)	9,23 [5,52; 27,17]	0,79 [0,30; 2,06] p=0,6278	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6260	-5,90% [-29,40%; 17,70%] p=0,6246	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5232

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

	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 ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,6840								
Ja	22/43 (51,2%)	14,72 [9,27; NA]	21/37 (56,8%)	11,11 [5,68; 16,95]	0,80 [0,33; 1,93] p=0,6190	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6159	-5,60% [-27,50%; 16,30%] p=0,6160	0,59 [0,32; 1,08] p=0,0861
Nein	24/49 (49,0%)	22,14 [12,85; 35,09]	29/51 (56,9%)	16,39 [9,23; 23,10]	0,73 [0,33; 1,60] p=0,4321	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4324	-7,90% [-27,40%; 11,60%] p=0,4284	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1774
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,40; 2,24] p=0,9071	0,96 [0,45; 2,02] p=0,9069	-0,60% [-10,50%; 9,30%] p=0,9069	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8381
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7537								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,25; 6,07] p=0,7937	1,21 [0,29; 4,95] p=0,7925	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7910	1,27 [0,28; 5,67] p=0,7566
≥ 65 bis < 75 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/41 (17,1%)	NA [32,79; NA]	0,78 [0,23; 2,73] p=0,7026	0,81 [0,28; 2,34] p=0,7018	-3,20% [-19,30%; 12,90%] p=0,6989	0,62 [0,19; 1,98] p=0,4178
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	NA [22,05; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,17; 7,67] p=0,8919	1,13 [0,21; 6,05] p=0,8908	1,40% [-18,30%; 21,00%] p=0,8898	1,11 [0,18; 6,66] p=0,9099
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	10/69 (14,5%)	NA [34,37; NA]	0,62 [0,21; 1,82] p=0,3841	0,66 [0,25; 1,70] p=0,3877	-5,00% [-16,00%; 6,10%] p=0,3770	0,66 [0,24; 1,82] p=0,4245
Asiatisch	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/13 (15,4%)	NA [11,70; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,40% [-35,00%; 4,20%] p=0,1242	NA [NA; NA] p=0,9977

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

	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
Andere	6/17 (35,3%)	NA [14,78; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,30% [12,60%; 58,00%] p=0,0023	NA [NA; NA] NA
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3373								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [27,04; NA]	1,00 [0,13; 7,94] p=1,0000	1,00 [0,16; 6,38] p=1,0000	0,00% [-19,50%; 19,50%] p=1,0000	0,90 [0,13; 6,41] p=0,9148
Europa	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [34,37; NA]	0,53 [0,16; 1,76] p=0,2973	0,58 [0,20; 1,64] p=0,3028	-7,10% [-20,30%; 6,20%] p=0,2966	0,60 [0,20; 1,83] p=0,3667
Amerika	5/21 (23,8%)	NA [20,20; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,97 [0,51; 17,42] p=0,2197	2,50 [0,54; 11,48] p=0,2387	14,30% [-7,80%; 36,40%] p=0,2057	2,61 [0,51; 13,51] p=0,2523
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0354								
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,66; 6,69] p=0,2044	1,93 [0,69; 5,41] p=0,2130	7,60% [-4,10%; 19,30%] p=0,2036	1,80 [0,60; 5,37] p=0,2934
1	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	32,79 [12,88; NA]	0,27 [0,06; 1,16] p=0,0677	0,33 [0,09; 1,16] p=0,0841	-17,40% [-36,30%; 1,60%] p=0,0727	0,33 [0,08; 1,26] p=0,1035
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0289								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [14,78; NA]	1/27 (3,7%)	NA [32,79; NA]	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,49] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	5,96 [0,69; 51,96] p=0,1058
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [34,37; NA]	0,54 [0,20; 1,50] p=0,2324	0,59 [0,24; 1,42] p=0,2379	-7,40% [-19,60%; 4,70%] p=0,2319	0,49 [0,19; 1,27] p=0,1418

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9907								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Nein	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,36; 2,12] p=0,7763	0,90 [0,42; 1,92] p=0,7758	-1,50% [-11,80%; 8,80%] p=0,7758	0,86 [0,38; 1,95] p=0,7144
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6253								
Ja	1/23 (4,3%)	NA [22,05; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,03; 4,37] p=0,4150	0,39 [0,04; 3,98] p=0,4279	-6,80% [-23,50%; 10,00%] p=0,4284	0,53 [0,05; 5,87] p=0,6064
Nein	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	10/70 (14,3%)	NA [34,37; NA]	1,14 [0,45; 2,88] p=0,7859	1,12 [0,51; 2,46] p=0,7853	1,70% [-10,30%; 13,60%] p=0,7851	0,99 [0,42; 2,35] p=0,9898
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9917								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [3,68; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	12/80 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,31; 1,89] p=0,5622	0,79 [0,36; 1,73] p=0,5621	-3,10% [-13,50%; 7,40%] p=0,5615	0,76 [0,33; 1,76] p=0,5186
BPI-SF Durchschnittlicher Schmerz – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9583								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [32,79; NA]	0,86 [0,24; 3,10] p=0,8179	0,88 [0,29; 2,63] p=0,8170	-1,90% [-17,70%; 13,90%] p=0,8164	0,89 [0,27; 2,92] p=0,8490
Nein	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,33; 3,35] p=0,9411	1,04 [0,38; 2,88] p=0,9408	0,50% [-12,20%; 13,20%] p=0,9408	0,99 [0,33; 2,96] p=0,9833

BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung)

Tabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,21; 1,56] p=0,2755	0,61 [0,25; 1,50] p=0,2804	-4,90% [-13,70%; 3,90%] p=0,2749	0,60 [0,23; 1,55] p=0,2927
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,15; 1,39] p=0,1608	0,50 [0,18; 1,35] p=0,1718	-8,00% [-18,90%; 2,90%] p=0,1506	0,49 [0,17; 1,42] p=0,1878
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [7,39; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA [NA; NA] NA
Andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1868								
0	1/57 (1,8%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,40] p=0,0644	0,18 [0,02; 1,44] p=0,1053	-8,10% [-16,30%; 0,10%] p=0,0538	0,17 [0,02; 1,45] p=0,1055
1	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,25; 3,37] p=0,8891	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8881	-1,40% [-20,60%; 17,90%] p=0,8886	0,90 [0,27; 2,94] p=0,8595
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,8947								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,12; 2,69] p=0,4821	0,62 [0,17; 2,35] p=0,4844	-7,00% [-26,10%; 12,10%] p=0,4742	0,68 [0,16; 2,87] p=0,6001

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

	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
Nein	4/66 (6,1%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,16; 2,21] p=0,4318	0,62 [0,18; 2,08] p=0,4352	-3,80% [-13,20%; 5,70%] p=0,4328	0,60 [0,17; 2,13] p=0,4304
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9894								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [1,87; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Nein	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,41] p=0,1850	0,53 [0,21; 1,38] p=0,1931	-6,10% [-15,10%; 2,90%] p=0,1828	0,52 [0,19; 1,39] p=0,1915
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4179								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,14; 19,41] p=0,7051	1,56 [0,15; 15,93] p=0,7050	3,10% [-12,50%; 18,80%] p=0,6939	1,55 [0,14; 17,23] p=0,7189
Nein	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,15; 1,45] p=0,1827	0,51 [0,18; 1,41] p=0,1925	-7,00% [-17,30%; 3,20%] p=0,1774	0,51 [0,17; 1,49] p=0,2175
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3779								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [3,71; NA]	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	0,24 [0,02; 3,01] p=0,2636	0,33 [0,04; 2,56] p=0,2912	-25,00% [-65,60%; 15,60%] p=0,2278	0,21 [0,02; 2,08] p=0,1835
Nein	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,23; 2,09] p=0,5141	0,71 [0,26; 1,97] p=0,5151	-2,90% [-11,40%; 5,70%] p=0,5138	0,72 [0,25; 2,08] p=0,5429
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9326								
Ja	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,13; 2,71] p=0,5063	0,63 [0,16; 2,46] p=0,5087	-4,70% [-18,40%; 9,00%] p=0,4999	0,62 [0,15; 2,60] p=0,5133

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

	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
Nein	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,15; 2,12] p=0,3929	0,59 [0,18; 1,98] p=0,3968	-5,00% [-16,40%; 6,50%] p=0,3951	0,58 [0,17; 2,08] p=0,4070
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1810								
≤ 10	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,48] p=0,1173	0,31 [0,07; 1,47] p=0,1407	-7,70% [-17,30%; 1,90%] p=0,1180	0,28 [0,06; 1,40] p=0,1225
> 10	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,83] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,14] p=1,0000	0,00% [-16,80%; 16,80%] p=1,0000	1,12 [0,33; 3,88] p=0,8545
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1562								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,27; 27,13] p=0,3848	2,58 [0,28; 23,77] p=0,4025	4,30% [-5,00%; 13,50%] p=0,3643	2,60 [0,27; 24,99] p=0,4085
Nein	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,25] p=0,1009	0,42 [0,14; 1,24] p=0,1155	-11,40% [-24,80%; 1,90%] p=0,0923	0,41 [0,13; 1,31] p=0,1332
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1,5								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PSA: Prostata spezifisches Antigen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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								
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	41/92 (44,6%)	22,14 [16,56; 35,09]	44/88 (50,0%)	22,11 [12,95; 30,39]	0,80 [0,45; 1,45] p=0,4666	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4657	-5,40% [-20,00%; 9,10%] p=0,4647	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2834
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1698								
< 65 Jahre	15/32 (46,9%)	12,91 [9,23; NA]	12/29 (41,4%)	30,39 [11,07; NA]	1,25 [0,45; 3,45] p=0,6686	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6675	5,50% [-19,40%; 30,40%] p=0,6654	1,38 [0,64; 2,95] p=0,4114
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	30,39 [16,56; NA]	22/41 (53,7%)	18,43 [5,75; NA]	0,77 [0,32; 1,90] p=0,5755	0,88 [0,56; 1,38] p=0,5756	-6,40% [-28,80%; 15,90%] p=0,5722	0,64 [0,34; 1,21] p=0,1660
≥ 75 Jahre	9/24 (37,5%)	35,09 [13,01; NA]	10/18 (55,6%)	16,39 [5,68; 25,13]	0,48 [0,14; 1,67] p=0,2504	0,68 [0,35; 1,31] p=0,2441	-18,10% [-48,10%; 12,00%] p=0,2387	0,49 [0,19; 1,25] p=0,1370
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4836								
Kaukasisch	27/63 (42,9%)	30,39 [15,41; NA]	36/69 (52,2%)	22,18 [13,01; 30,39]	0,69 [0,35; 1,37] p=0,2863	0,82 [0,57; 1,18] p=0,2892	-9,30% [-26,30%; 7,70%] p=0,2821	0,77 [0,47; 1,27] p=0,3092
Asiatisch	4/12 (33,3%)	NA [11,07; NA]	7/13 (53,8%)	8,12 [1,87; NA]	0,43 [0,09; 2,17] p=0,3118	0,62 [0,24; 1,59] p=0,3200	-20,50% [-58,50%; 17,50%] p=0,2903	0,38 [0,11; 1,32] p=0,1277
Andere	10/17 (58,8%)	7,00 [1,87; 34,20]	1/6 (16,7%)	NA [5,58; NA]	7,14 [0,68; 75,22] p=0,0822	3,53 [0,56; 22,07] p=0,1775	42,20% [4,30%; 80,10%] p=0,0293	2,03 [0,25; 16,48] p=0,5080

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

	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, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8416								
Asien/Pazifik	7/19 (36,8%)	NA [12,81; NA]	9/19 (47,4%)	16,59 [5,68; NA]	0,65 [0,18; 2,37] p=0,5167	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5146	-10,50% [-41,70%; 20,70%] p=0,5087	0,61 [0,23; 1,66] p=0,3344
Europa	25/52 (48,1%)	16,62 [12,91; 35,09]	24/48 (50,0%)	22,11 [9,10; 30,39]	0,93 [0,42; 2,03] p=0,8483	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8475	-1,90% [-21,50%; 17,70%] p=0,8476	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5696
Amerika	9/21 (42,9%)	34,20 [9,23; NA]	11/21 (52,4%)	22,31 [11,07; NA]	0,68 [0,20; 2,30] p=0,5415	0,82 [0,43; 1,55] p=0,5391	-9,50% [-39,60%; 20,50%] p=0,5348	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6573
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8041								
0	24/57 (42,1%)	30,39 [16,56; 35,09]	29/61 (47,5%)	22,11 [13,01; 35,09]	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5547	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5545	-5,40% [-23,40%; 12,50%] p=0,5523	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2741
1	17/35 (48,6%)	20,11 [7,39; NA]	15/27 (55,6%)	16,39 [5,58; 32,85]	0,76 [0,28; 2,07] p=0,5884	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5830	-7,00% [-32,00%; 18,00%] p=0,5841	0,87 [0,43; 1,75] p=0,7021
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0082								
Ja	11/26 (42,3%)	16,59 [6,50; NA]	8/27 (29,6%)	32,85 [16,59; NA]	1,74 [0,56; 5,42] p=0,3406	1,43 [0,69; 2,98] p=0,3418	12,70% [-13,00%; 38,30%] p=0,3324	2,45 [0,97; 6,19] p=0,0572
Nein	30/66 (45,5%)	30,39 [16,62; 35,09]	36/61 (59,0%)	12,95 [8,12; 23,10]	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1279	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1289	-13,60% [-30,80%; 3,70%] p=0,1227	0,56 [0,34; 0,91] p=0,0201
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,5033								
Ja	3/6 (50,0%)	7,39 [1,87; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,87; NA]	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	2,00 [0,31; 13,06] p=0,4691	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008	1,54 [0,15; 15,64] p=0,7138
Nein	38/86 (44,2%)	22,14 [16,59; 35,09]	43/84 (51,2%)	18,43 [12,95; 30,39]	0,76 [0,41; 1,38] p=0,3620	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3618	-7,00% [-22,00%; 8,00%] p=0,3594	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2181

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

	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 \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5044								
Ja	11/23 (47,8%)	20,11 [5,55; NA]	10/18 (55,6%)	16,39 [5,75; NA]	0,73 [0,21; 2,53] p=0,6274	0,86 [0,47; 1,56] p=0,6211	-7,70% [-38,40%; 23,00%] p=0,6219	1,23 [0,49; 3,08] p=0,6656
Nein	30/69 (43,5%)	30,39 [15,41; NA]	34/70 (48,6%)	22,11 [12,95; 32,85]	0,81 [0,42; 1,59] p=0,5484	0,90 [0,62; 1,28] p=0,5478	-5,10% [-21,60%; 11,50%] p=0,5464	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2349
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1983								
Ja	5/8 (62,5%)	6,50 [1,91; NA]	2/8 (25,0%)	16,59 [14,29; NA]	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	2,20 [0,40; 12,10] p=0,3644
Nein	36/84 (42,9%)	30,39 [16,59; 35,09]	42/80 (52,5%)	22,11 [10,64; 30,39]	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2179	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2184	-9,60% [-24,90%; 5,60%] p=0,2144	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1615
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4085								
Ja	15/37 (40,5%)	22,14 [14,78; NA]	23/39 (59,0%)	22,11 [7,49; 35,09]	0,47 [0,19; 1,19] p=0,1105	0,69 [0,43; 1,10] p=0,1180	-18,40% [-40,50%; 3,70%] p=0,1021	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1923
Nein	26/55 (47,3%)	22,14 [11,07; 34,20]	21/49 (42,9%)	16,59 [9,33; NA]	1,20 [0,55; 2,59] p=0,6531	1,10 [0,72; 1,69] p=0,6527	4,40% [-14,70%; 23,50%] p=0,6510	0,91 [0,51; 1,63] p=0,7537
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8360								
≤ 10	25/58 (43,1%)	33,15 [20,11; NA]	22/54 (40,7%)	30,39 [13,01; NA]	1,10 [0,52; 2,34] p=0,8010	1,06 [0,68; 1,64] p=0,8004	2,40% [-15,90%; 20,60%] p=0,8000	0,86 [0,48; 1,52] p=0,6005
> 10	16/34 (47,1%)	14,78 [7,39; 22,14]	22/34 (64,7%)	14,29 [5,58; 18,43]	0,48 [0,18; 1,28] p=0,1458	0,73 [0,47; 1,12] p=0,1508	-17,60% [-40,90%; 5,60%] p=0,1365	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5390

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

	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, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1562								
Ja	18/43 (41,9%)	34,20 [11,07; NA]	22/37 (59,5%)	14,29 [5,58; 18,43]	0,49 [0,20; 1,20] p=0,1188	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1192	-17,60% [-39,20%; 4,00%] p=0,1107	0,53 [0,28; 0,99] p=0,0468
Nein	23/49 (46,9%)	22,14 [14,78; 35,09]	22/51 (43,1%)	30,39 [14,85; NA]	1,17 [0,53; 2,57] p=0,7039	1,09 [0,70; 1,68] p=0,7026	3,80% [-15,70%; 23,30%] p=0,7023	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7268
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5								
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/88 (19,3%)	NA [34,37; NA]	0,63 [0,28; 1,40] p=0,2537	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2567	-6,30% [-17,00%; 4,50%] p=0,2523	0,61 [0,29; 1,29] p=0,1986
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9077								
< 65 Jahre	5/32 (15,6%)	NA [30,46; NA]	6/29 (20,7%)	NA [27,53; NA]	0,71 [0,19; 2,63] p=0,6103	0,76 [0,26; 2,21] p=0,6088	-5,10% [-24,40%; 14,30%] p=0,6085	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6531
≥ 65 bis < 75 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	34,37 [32,79; NA]	0,67 [0,20; 2,25] p=0,5138	0,71 [0,26; 1,98] p=0,5151	-5,60% [-22,20%; 11,00%] p=0,5061	0,52 [0,17; 1,60] p=0,2529
≥ 75 Jahre	2/24 (8,3%)	NA [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [12,88; NA]	0,46 [0,07; 3,06] p=0,4148	0,50 [0,09; 2,69] p=0,4191	-8,30% [-28,80%; 12,10%] p=0,4247	0,46 [0,08; 2,79] p=0,3996
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [32,79; NA]	0,59 [0,22; 1,62] p=0,3064	0,64 [0,27; 1,52] p=0,3113	-6,30% [-18,10%; 5,60%] p=0,2986	0,61 [0,24; 1,55] p=0,2981
Asiatisch	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/13 (38,5%)	27,04 [8,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-38,50% [-64,90%; -12,00%] p=0,0044	NA [NA; NA] p=0,9964

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

	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
Andere	5/17 (29,4%)	30,46 [18,33; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,40% [7,80%; 51,10%] p=0,0078	NA [NA; NA] NA
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4734								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [33,02; NA]	5/19 (26,3%)	NA [11,70; NA]	0,33 [0,06; 1,97] p=0,2154	0,40 [0,09; 1,81] p=0,2348	-15,80% [-39,90%; 8,30%] p=0,1997	0,33 [0,06; 1,74] p=0,1933
Europa	6/52 (11,5%)	NA [30,46; NA]	9/48 (18,8%)	NA [32,79; NA]	0,56 [0,18; 1,73] p=0,3154	0,61 [0,24; 1,60] p=0,3193	-7,20% [-21,30%; 6,80%] p=0,3143	0,60 [0,21; 1,70] p=0,3418
Amerika	4/21 (19,0%)	NA [22,08; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,28; 7,26] p=0,6825	1,33 [0,34; 5,24] p=0,6805	4,80% [-17,70%; 27,30%] p=0,6782	1,33 [0,30; 5,97] p=0,7103
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5829								
0	8/57 (14,0%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [34,37; NA]	0,74 [0,28; 2,00] p=0,5566	0,78 [0,34; 1,80] p=0,5568	-4,00% [-17,20%; 9,20%] p=0,5530	0,68 [0,27; 1,69] p=0,4077
1	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [32,79; NA]	0,45 [0,11; 1,80] p=0,2558	0,51 [0,16; 1,64] p=0,2617	-10,80% [-29,70%; 8,10%] p=0,2629	0,49 [0,14; 1,76] p=0,2760
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0136								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [30,46; NA]	1/27 (3,7%)	NA [32,79; NA]	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,49] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	4,94 [0,57; 43,09] p=0,1486
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	16/61 (26,2%)	NA [27,53; NA]	0,33 [0,13; 0,88] p=0,0229	0,40 [0,18; 0,92] p= 0,0299	-15,60% [-28,90%; -2,30%] p=0,0214	0,33 [0,14; 0,80] p=0,0141

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9906								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	17/84 (20,2%)	NA [34,37; NA]	0,52 [0,22; 1,21] p=0,1258	0,57 [0,28; 1,18] p=0,1319	-8,60% [-19,60%; 2,30%] p=0,1230	0,52 [0,24; 1,14] p=0,1046
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5896								
Ja	1/23 (4,3%)	NA [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [14,78; NA]	0,23 [0,02; 2,40] p=0,1925	0,26 [0,03; 2,30] p=0,2265	-12,30% [-31,40%; 6,80%] p=0,2068	0,32 [0,03; 3,08] p=0,3249
Nein	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	14/70 (20,0%)	NA [32,79; NA]	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5349	0,80 [0,39; 1,63] p=0,5349	-4,10% [-16,80%; 8,70%] p=0,5326	0,66 [0,30; 1,46] p=0,3060
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9911								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	17/80 (21,3%)	NA [34,37; NA]	0,50 [0,21; 1,17] p=0,1078	0,56 [0,27; 1,15] p=0,1140	-9,30% [-20,70%; 2,00%] p=0,1059	0,51 [0,23; 1,12] p=0,0928
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6187								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [33,02; NA]	10/39 (25,6%)	NA [32,79; NA]	0,45 [0,14; 1,48] p=0,1872	0,53 [0,20; 1,40] p=0,1978	-12,10% [-29,70%; 5,50%] p=0,1764	0,51 [0,17; 1,49] p=0,2161
Nein	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,28; 2,70] p=0,8171	0,89 [0,34; 2,36] p=0,8163	-1,60% [-14,70%; 11,60%] p=0,8167	0,79 [0,28; 2,28] p=0,6669

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9791								
≤ 10	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [34,37; NA]	0,66 [0,21; 2,06] p=0,4767	0,70 [0,26; 1,88] p=0,4777	-4,50% [-16,80%; 7,80%] p=0,4762	0,63 [0,22; 1,81] p=0,3891
> 10	6/34 (17,6%)	NA [22,08; NA]	9/34 (26,5%)	32,79 [22,05; NA]	0,59 [0,19; 1,91] p=0,3838	0,67 [0,27; 1,67] p=0,3862	-8,80% [-28,40%; 10,80%] p=0,3776	0,64 [0,23; 1,81] p=0,3996
BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1,5, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1755								
Ja	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3%)	NA [27,53; NA]	0,41 [0,12; 1,35] p=0,1387	0,48 [0,18; 1,30] p=0,1484	-12,70% [-29,50%; 4,10%] p=0,1390	0,38 [0,13; 1,16] p=0,0895
Nein	7/49 (14,3%)	NA [33,02; NA]	8/51 (15,7%)	NA [34,37; NA]	0,90 [0,30; 2,69] p=0,8453	0,91 [0,36; 2,32] p=0,8447	-1,40% [-15,40%; 12,60%] p=0,8444	0,93 [0,34; 2,57] p=0,8915
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BPI-SF: Brief Pain Inventroy-Short Form; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PSA: Prostata spezifisches Antigen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Morbidität – EQ-5D VAS – RCTTabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *EQ-5D VAS - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung \geq Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/92 (23,9%)	NA [38,67; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8657	0,96 [0,57; 1,60] p=0,8653	-1,10% [-13,60%; 11,50%] p=0,8653	0,95 [0,53; 1,73] p=0,8758
EQ-5D VAS – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,5241								
< 65 Jahre	7/32 (21,9%)	38,67 [20,27; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,38; 4,82] p=0,6521	1,27 [0,45; 3,56] p=0,6511	4,60% [-15,20%; 24,50%] p=0,6474	1,35 [0,41; 4,45] p=0,6162
\geq 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/41 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,37; 2,92] p=0,9509	1,02 [0,47; 2,24] p=0,9506	0,60% [-18,70%; 19,90%] p=0,9506	1,05 [0,43; 2,59] p=0,9137
\geq 75 Jahre	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	7/18 (38,9%)	18,40 [1,87; NA]	0,52 [0,14; 1,97] p=0,3411	0,64 [0,26; 1,59] p=0,3376	-13,90% [-42,30%; 14,50%] p=0,3380	0,56 [0,19; 1,69] p=0,3056
EQ-5D VAS – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1212								
Kaukasisch	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,27; 1,41] p=0,2523	0,69 [0,37; 1,31] p=0,2567	-8,50% [-22,80%; 5,80%] p=0,2454	0,73 [0,36; 1,51] p=0,3999
Asiatisch	6/12 (50,0%)	38,67 [11,07; NA]	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	12,00 [1,16; 123,68] p=0,0211	6,50 [0,91; 46,43] p=0,0621	42,30% [10,50%; 74,10%] p=0,0091	4,64 [0,54; 39,93] p=0,1618
Andere	4/17 (23,5%)	NA [1,87; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,02; NA]	0,61 [0,08; 4,70] p=0,6456	0,71 [0,17; 2,92] p=0,6306	-9,80% [-52,60%; 33,00%] p=0,6532	0,45 [0,08; 2,51] p=0,3627

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0515								
Asien/Pazifik	9/19 (47,4%)	38,67 [11,07; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	7,65 [1,37; 42,71] p=0,0135	4,50 [1,12; 18,14] p=0,0344	36,80% [10,50%; 63,20%] p=0,0061	3,92 [0,83; 18,51] p=0,0841
Europa	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	14/48 (29,2%)	NA [13,01; NA]	0,44 [0,17; 1,17] p=0,0982	0,53 [0,24; 1,15] p=0,1057	-13,80% [-30,00%; 2,40%] p=0,0948	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1619
Amerika	5/21 (23,8%)	NA [5,55; NA]	6/21 (28,6%)	NA [6,44; NA]	0,78 [0,20; 3,11] p=0,7288	0,83 [0,30; 2,31] p=0,7264	-4,80% [-31,30%; 21,80%] p=0,7252	0,85 [0,26; 2,80] p=0,7946
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2196								
0	16/57 (28,1%)	NA [38,67; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,57; 3,01] p=0,5251	1,22 [0,66; 2,27] p=0,5243	5,10% [-10,60%; 20,80%] p=0,5236	1,25 [0,61; 2,57] p=0,5446
1	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [13,01; NA]	0,49 [0,15; 1,64] p=0,2475	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2498	-12,50% [-33,80%; 8,80%] p=0,2500	0,51 [0,17; 1,48] p=0,2162
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,3130								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [2,00; NA]	0,43 [0,11; 1,66] p=0,2198	0,52 [0,18; 1,52] p=0,2311	-14,20% [-36,40%; 7,90%] p=0,2067	0,54 [0,16; 1,79] p=0,3122
Nein	18/66 (27,3%)	NA [38,67; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,56; 2,82] p=0,5766	1,19 [0,65; 2,18] p=0,5765	4,30% [-10,70%; 19,40%] p=0,5738	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7282
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,7224								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,02; NA]	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736	1,69 [0,15; 18,72] p=0,6685
Nein	20/86 (23,3%)	NA [38,67; NA]	21/84 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,45; 1,84] p=0,7910	0,93 [0,55; 1,59] p=0,7905	-1,70% [-14,60%; 11,10%] p=0,7904	0,92 [0,50; 1,70] p=0,7828

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6985								
Ja	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7%)	NA [12,98; NA]	1,39 [0,28; 6,79] p=0,6879	1,30 [0,36; 4,75] p=0,6868	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6799	1,26 [0,30; 5,31] p=0,7494
Nein	17/69 (24,6%)	NA [38,67; NA]	19/70 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7370	0,91 [0,52; 1,59] p=0,7363	-2,50% [-17,10%; 12,10%] p=0,7359	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7774
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9869								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/8 (37,5%)	1,02 [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; -4,00%] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9972
Nein	22/84 (26,2%)	NA [38,67; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7191	1,10 [0,65; 1,88] p=0,7186	2,40% [-10,80%; 15,70%] p=0,7179	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6801
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4346								
Ja	11/37 (29,7%)	NA [20,53; NA]	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,45; 3,36] p=0,6923	1,16 [0,56; 2,40] p=0,6907	4,10% [-16,00%; 24,20%] p=0,6904	1,22 [0,51; 2,90] p=0,6516
Nein	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	12/49 (24,5%)	NA [18,40; NA]	0,77 [0,30; 1,95] p=0,5837	0,82 [0,40; 1,68] p=0,5824	-4,50% [-20,50%; 11,50%] p=0,5829	0,76 [0,33; 1,72] p=0,5029
EQ-5D VAS – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9574								
≤ 10	15/58 (25,9%)	38,67 [38,67; NA]	14/54 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,43; 2,32] p=0,9939	1,00 [0,53; 1,87] p=0,9938	-0,10% [-16,30%; 16,20%] p=0,9938	0,96 [0,46; 1,99] p=0,9096
> 10	7/34 (20,6%)	NA [20,53; NA]	8/34 (23,5%)	NA [18,40; NA]	0,84 [0,27; 2,66] p=0,7716	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7702	-2,90% [-22,60%; 16,80%] p=0,7698	0,92 [0,33; 2,54] p=0,8707

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,7437								
Ja	11/43 (25,6%)	NA [20,53; NA]	10/37 (27,0%)	NA [18,40; NA]	0,93 [0,34; 2,52] p=0,8842	0,95 [0,45; 1,97] p=0,8835	-1,40% [-20,80%; 17,90%] p=0,8836	0,80 [0,34; 1,89] p=0,6069
Nein	11/49 (22,4%)	NA [38,67; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,37; 2,39] p=0,8984	0,95 [0,47; 1,96] p=0,8979	-1,10% [-17,60%; 15,40%] p=0,8978	1,03 [0,46; 2,35] p=0,9345
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/92 (6,5%)	NA [38,60; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,34; 3,94] p=0,8146	1,15 [0,36; 3,63] p=0,8143	0,80% [-6,10%; 7,80%] p=0,8138	1,01 [0,31; 3,32] p=0,9912
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9930								
0	5/57 (8,8%)	NA [38,60; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,29; 3,94] p=0,9111	1,07 [0,33; 3,50] p=0,9107	0,60% [-9,50%; 10,60%] p=0,9108	0,94 [0,27; 3,27] p=0,9208
1	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103	NA [NA; NA] NA
EQ-5D VAS – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=1,0000								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	6/86 (7,0%)	NA [38,60; NA]	5/84 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,35; 4,04] p=0,7867	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7863	1,00% [-6,40%; 8,40%] p=0,7858	1,02 [0,31; 3,38] p=0,9675
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								

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

	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
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BRest Cancer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PSA: Prostata spezifisches Antigen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: EQ-5D VAS - Verschlechterung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/92 (48,9%)	18,43 [8,25; 35,09]	51/88 (58,0%)	14,09 [5,95; 16,85]	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2255	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2256	-9,00% [-23,60%; 5,50%] p=0,2221	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4174
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1134								
< 65 Jahre	14/32 (43,8%)	16,59 [0,99; NA]	14/29 (48,3%)	16,59 [6,57; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7253	0,91 [0,53; 1,56] p=0,7230	-4,50% [-29,50%; 20,50%] p=0,7230	1,08 [0,51; 2,28] p=0,8341
≥ 65 bis < 75 Jahre	15/36 (41,7%)	NA [8,25; NA]	28/41 (68,3%)	9,00 [3,65; 16,85]	0,33 [0,13; 0,84] p=0,0197	0,61 [0,39; 0,95] p=0,0275	-26,60% [-48,10%; -5,10%] p=0,0152	0,53 [0,28; 1,00] p=0,0495

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

	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
≥ 75 Jahre	16/24 (66,7%)	8,31 [2,79; 22,14]	9/18 (50,0%)	12,95 [2,56; NA]	2,00 [0,57; 7,01] p=0,2820	1,33 [0,78; 2,29] p=0,2979	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	1,30 [0,57; 2,98] p=0,5288
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0361								
Kaukasisch	31/63 (49,2%)	16,59 [8,25; 35,09]	40/69 (58,0%)	14,29 [6,47; 23,49]	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3149	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3175	-8,80% [-25,70%; 8,20%] p=0,3114	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8594
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,95; NA]	10/13 (76,9%)	5,68 [1,84; 16,59]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0110	0,33 [0,12; 0,91] p=0,0315	-51,90% [-85,50%; -18,40%] p=0,0024	0,20 [0,05; 0,75] p=0,0170
Andere	11/17 (64,7%)	5,72 [1,84; 22,11]	1/6 (16,7%)	NA [3,78; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	2,53 [0,32; 20,17] p=0,3798
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0180								
Asien/Pazifik	5/19 (26,3%)	NA [16,49; NA]	13/19 (68,4%)	5,95 [2,56; 20,20]	0,17 [0,04; 0,67] p=0,0103	0,39 [0,17; 0,87] p=0,0211	-42,10% [-70,90%; -13,30%] p=0,0042	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0274
Europa	31/52 (59,6%)	9,46 [4,53; 18,66]	24/48 (50,0%)	14,29 [4,21; NA]	1,48 [0,67; 3,26] p=0,3367	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3391	9,60% [-9,80%; 29,10%] p=0,3323	1,39 [0,81; 2,37] p=0,2302
Amerika	9/21 (42,9%)	20,11 [2,79; NA]	14/21 (66,7%)	12,95 [3,75; NA]	0,38 [0,11; 1,31] p=0,1256	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1348	-23,80% [-53,00%; 5,40%] p=0,1104	0,69 [0,30; 1,61] p=0,3913
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8904								
0	27/57 (47,4%)	21,42 [5,55; NA]	35/61 (57,4%)	15,44 [9,04; 20,20]	0,67 [0,32; 1,38] p=0,2786	0,83 [0,58; 1,17] p=0,2814	-10,00% [-28,00%; 7,90%] p=0,2743	0,80 [0,48; 1,32] p=0,3859
1	18/35 (51,4%)	14,78 [3,65; 22,14]	16/27 (59,3%)	4,21 [2,79; NA]	0,73 [0,26; 2,01] p=0,5423	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5360	-7,80% [-32,70%; 17,00%] p=0,5369	0,87 [0,44; 1,70] p=0,6766

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

	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 ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1336								
Ja	11/26 (42,3%)	16,59 [1,84; NA]	12/27 (44,4%)	16,59 [5,06; NA]	0,92 [0,31; 2,72] p=0,8765	0,95 [0,51; 1,76] p=0,8754	-2,10% [-28,80%; 24,50%] p=0,8753	1,42 [0,62; 3,27] p=0,4095
Nein	34/66 (51,5%)	18,66 [8,31; NA]	39/61 (63,9%)	12,95 [4,21; 18,04]	0,60 [0,29; 1,22] p=0,1589	0,81 [0,60; 1,09] p=0,1589	-12,40% [-29,50%; 4,60%] p=0,1533	0,72 [0,46; 1,15] p=0,1724
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,2684								
Ja	3/6 (50,0%)	8,25 [0,95; NA]	2/4 (50,0%)	18,04 [2,79; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	3,30 [0,33; 32,85] p=0,3084
Nein	42/86 (48,8%)	18,43 [8,31; 35,09]	49/84 (58,3%)	12,95 [5,95; 16,59]	0,68 [0,37; 1,25] p=0,2159	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2167	-9,50% [-24,40%; 5,40%] p=0,2124	0,81 [0,54; 1,22] p=0,3159
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0072								
Ja	14/23 (60,9%)	12,03 [1,84; 20,11]	7/18 (38,9%)	35,09 [3,75; NA]	2,44 [0,69; 8,66] p=0,1675	1,56 [0,81; 3,04] p=0,1869	22,00% [-8,10%; 52,10%] p=0,1521	2,88 [1,08; 7,65] p=0,0341
Nein	31/69 (44,9%)	21,42 [8,31; NA]	44/70 (62,9%)	10,12 [5,06; 15,44]	0,48 [0,24; 0,95] p=0,0346	0,71 [0,52; 0,98] p=0,0380	-17,90% [-34,20%; -1,60%] p=0,0311	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0525
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6817								
Ja	4/8 (50,0%)	6,50 [0,89; NA]	4/8 (50,0%)	14,29 [0,99; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-49,00%; 49,00%] p=1,0000	0,81 [0,18; 3,70] p=0,7878
Nein	41/84 (48,8%)	18,43 [8,31; NA]	47/80 (58,8%)	14,09 [5,95; 20,20]	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2033	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2036	-9,90% [-25,10%; 5,20%] p=0,1995	0,83 [0,55; 1,27] p=0,4007

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

	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 ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6457								
Ja	16/37 (43,2%)	22,14 [4,63; NA]	25/39 (64,1%)	15,44 [5,68; 23,49]	0,43 [0,17; 1,07] p=0,0701	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0778	-20,90% [-42,80%; 1,10%] p=0,0624	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3740
Nein	29/55 (52,7%)	16,59 [5,55; 35,09]	26/49 (53,1%)	12,78 [3,78; 18,04]	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9730	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9728	-0,30% [-19,60%; 18,90%] p=0,9728	0,89 [0,52; 1,52] p=0,6560
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8342								
≤ 10	28/58 (48,3%)	20,11 [9,46; NA]	29/54 (53,7%)	15,54 [6,47; 35,09]	0,81 [0,38; 1,69] p=0,5676	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5658	-5,40% [-23,90%; 13,10%] p=0,5653	0,83 [0,50; 1,41] p=0,4975
> 10	17/34 (50,0%)	8,25 [1,87; NA]	22/34 (64,7%)	9,04 [3,71; 16,59]	0,55 [0,21; 1,44] p=0,2236	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2265	-14,70% [-38,00%; 8,50%] p=0,2150	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8158
EQ-5D VAS – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0071								
Ja	17/43 (39,5%)	NA [8,31; NA]	24/37 (64,9%)	9,00 [3,71; 14,09]	0,35 [0,14; 0,88] p=0,0247	0,61 [0,39; 0,95] p=0,0271	-25,30% [-46,50%; -4,10%] p=0,0193	0,43 [0,23; 0,82] p=0,0105
Nein	28/49 (57,1%)	12,91 [3,71; 22,11]	27/51 (52,9%)	16,85 [6,57; 35,09]	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6744	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6729	4,20% [-15,30%; 23,70%] p=0,6725	1,35 [0,80; 2,30] p=0,2638
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [32,79; NA]	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0615	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0669	-10,80% [-22,10%; 0,40%] p=0,0595	0,50 [0,24; 1,01] p=0,0530

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6208								
< 65 Jahre	5/32 (15,6%)	NA [32,23; NA]	6/29 (20,7%)	NA [20,11; NA]	0,71 [0,19; 2,63] p=0,6103	0,76 [0,26; 2,21] p=0,6088	-5,10% [-24,40%; 14,30%] p=0,6085	0,75 [0,23; 2,45] p=0,6323
≥ 65 bis < 75 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	10/41 (24,4%)	NA [32,79; NA]	0,50 [0,15; 1,63] p=0,2488	0,57 [0,21; 1,51] p=0,2580	-10,50% [-27,80%; 6,80%] p=0,2350	0,48 [0,16; 1,41] p=0,1794
≥ 75 Jahre	2/24 (8,3%)	35,02 [35,02; NA]	5/18 (27,8%)	NA [14,49; NA]	0,24 [0,04; 1,40] p=0,0983	0,30 [0,07; 1,37] p=0,1210	-19,40% [-42,90%; 4,00%] p=0,1043	0,27 [0,05; 1,42] p=0,1235
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5325								
Kaukasisch	8/63 (12,7%)	NA [35,02; NA]	15/69 (21,7%)	NA [32,79; NA]	0,52 [0,20; 1,34] p=0,1730	0,58 [0,27; 1,28] p=0,1807	-9,00% [-21,80%; 3,70%] p=0,1643	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1622
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [20,20; NA]	5/13 (38,5%)	NA [5,88; NA]	0,14 [0,01; 1,50] p=0,0842	0,22 [0,03; 1,60] p=0,1336	-30,10% [-60,90%; 0,60%] p=0,0546	0,17 [0,02; 1,50] p=0,1112
Andere	3/17 (17,6%)	NA [24,77; NA]	1/6 (16,7%)	NA [20,24; NA]	1,07 [0,09; 12,83] p=0,9575	1,06 [0,14; 8,33] p=0,9567	1,00% [-33,90%; 35,90%] p=0,9561	0,76 [0,08; 7,53] p=0,8152
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3685								
Asien/Pazifik	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [14,49; NA]	0,16 [0,02; 1,49] p=0,0791	0,20 [0,03; 1,55] p=0,1240	-21,10% [-43,30%; 1,10%] p=0,0631	0,17 [0,02; 1,49] p=0,1101
Europa	8/52 (15,4%)	NA [35,02; NA]	9/48 (18,8%)	NA [32,79; NA]	0,79 [0,28; 2,24] p=0,6561	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6550	-3,40% [-18,10%; 11,40%] p=0,6551	0,78 [0,30; 2,04] p=0,6169
Amerika	3/21 (14,3%)	NA [32,23; NA]	7/21 (33,3%)	NA [14,72; NA]	0,33 [0,07; 1,53] p=0,1522	0,43 [0,13; 1,44] p=0,1698	-19,00% [-44,20%; 6,10%] p=0,1371	0,41 [0,10; 1,59] p=0,1964

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8976								
0	8/57 (14,0%)	NA [35,02; NA]	15/61 (24,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,19; 1,29] p=0,1498	0,57 [0,26; 1,24] p=0,1579	-10,60% [-24,60%; 3,50%] p=0,1416	0,52 [0,22; 1,23] p=0,1385
1	4/35 (11,4%)	NA [32,23; NA]	6/27 (22,2%)	NA [32,79; NA]	0,45 [0,11; 1,80] p=0,2558	0,51 [0,16; 1,64] p=0,2617	-10,80% [-29,70%; 8,10%] p=0,2629	0,45 [0,13; 1,61] p=0,2225
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0372								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [24,77; NA]	2/27 (7,4%)	32,79 [32,79; NA]	2,27 [0,38; 13,63] p=0,3641	2,08 [0,41; 10,39] p=0,3735	8,00% [-9,00%; 25,00%] p=0,3585	1,92 [0,34; 10,74] p=0,4571
Nein	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	19/61 (31,1%)	NA [20,24; NA]	0,30 [0,12; 0,76] p=0,0091	0,39 [0,18; 0,82] p=0,0135	-19,00% [-33,10%; -5,00%] p=0,0079	0,32 [0,14; 0,74] p=0,0075
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9979								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [22,05; NA]	1/4 (25,0%)	NA [2,73; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	20/84 (23,8%)	NA [32,79; NA]	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0636	0,54 [0,27; 1,05] p=0,0697	-11,00% [-22,50%; 0,50%] p=0,0609	0,49 [0,23; 1,02] p=0,0579
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0651								
Ja	5/23 (21,7%)	32,23 [20,20; NA]	4/18 (22,2%)	NA [15,47; NA]	0,97 [0,22; 4,31] p=0,9708	0,98 [0,31; 3,12] p=0,9704	-0,50% [-26,00%; 25,10%] p=0,9704	1,58 [0,41; 5,99] p=0,5038
Nein	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	17/70 (24,3%)	NA [32,79; NA]	0,35 [0,14; 0,91] p=0,0280	0,42 [0,18; 0,94] p=0,0358	-14,10% [-26,50%; -1,80%] p=0,0244	0,34 [0,14; 0,82] p=0,0168

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9895								
Ja	2/8 (25,0%)	32,23 [2,73; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	21/80 (26,3%)	NA [32,79; NA]	0,38 [0,17; 0,87] p=0,0194	0,45 [0,23; 0,90] p=0,0243	-14,30% [-26,20%; -2,50%] p=0,0179	0,41 [0,19; 0,88] p=0,0213
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5346								
Ja	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	11/39 (28,2%)	NA [32,79; NA]	0,31 [0,09; 1,08] p=0,0585	0,38 [0,13; 1,10] p=0,0741	-17,40% [-34,70%; -0,10%] p=0,0489	0,38 [0,12; 1,21] p=0,1018
Nein	8/55 (14,5%)	NA [32,23; NA]	10/49 (20,4%)	NA [23,20; NA]	0,66 [0,24; 1,84] p=0,4324	0,71 [0,31; 1,66] p=0,4328	-5,90% [-20,50%; 8,80%] p=0,4323	0,57 [0,22; 1,45] p=0,2341
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3420								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [35,02; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,94] p=0,4982	0,74 [0,32; 1,75] p=0,4983	-4,70% [-18,40%; 8,90%] p=0,4972	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3882
> 10	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	11/34 (32,4%)	32,79 [14,69; NA]	0,28 [0,08; 0,99] p=0,0421	0,36 [0,13; 1,03] p=0,0568	-20,60% [-39,70%; -1,50%] p=0,0346	0,35 [0,11; 1,12] p=0,0768
EQ-5D VAS – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0221								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	13/37 (35,1%)	NA [14,49; NA]	0,19 [0,06; 0,65] p=0,0051	0,27 [0,09; 0,74] p=0,0115	-25,80% [-43,50%; -8,20%] p=0,0041	0,20 [0,07; 0,63] p=0,0058
Nein	8/49 (16,3%)	NA [32,23; NA]	8/51 (15,7%)	NA [32,79; NA]	1,05 [0,36; 3,06] p=0,9308	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9304	0,60% [-13,70%; 15,00%] p=0,9304	1,05 [0,39; 2,80] p=0,9221
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

	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
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. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; AR: Androgenrezeptor; BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PSA: Prostata spezifisches Antigen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P – RCT

FACT-P (Total - Gesamtscore)

Tabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *FACT-P (Gesamtscore) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4								
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/92 (8,7%)	44,29 [44,29; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,34; 2,66] p=0,9260	0,96 [0,38; 2,44] p=0,9258	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9258	0,76 [0,28; 2,10] p=0,5955

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,20; 2,13] p=0,4828	0,69 [0,24; 1,98] p=0,4850	-3,70% [-13,70%; 6,40%] p=0,4770	0,63 [0,21; 1,94] p=0,4242
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [44,29; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Andere	2/17 (11,8%)	NA [9,23; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1647								
Ja	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [9,20; NA]	0,23 [0,02; 2,21] p=0,1761	0,26 [0,03; 2,17] p=0,2134	-11,00% [-26,30%; 4,30%] p=0,1601	0,21 [0,02; 1,89] p=0,1637
Nein	7/66 (10,6%)	44,29 [44,29; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,47; 6,09] p=0,4195	1,62 [0,50; 5,25] p=0,4237	4,00% [-5,60%; 13,70%] p=0,4125	1,28 [0,36; 4,56] p=0,6991
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	8/86 (9,3%)	44,29 [44,29; NA]	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,35; 2,73] p=0,9607	0,98 [0,38; 2,48] p=0,9606	-0,20% [-9,00%; 8,60%] p=0,9606	0,78 [0,28; 2,14] p=0,6218
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9921								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [14,78; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Nein	5/69 (7,2%)	44,29 [44,29; NA]	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,95] p=0,3989	0,63 [0,22; 1,84] p=0,4025	-4,20% [-13,80%; 5,50%] p=0,3952	0,46 [0,14; 1,54] p=0,2075

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,8259								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [3,71; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	1,00 [0,05; 19,36] p=1,0000	1,00 [0,07; 13,37] p=1,0000	0,00% [-32,40%; 32,40%] p=1,0000	0,41 [0,03; 6,62] p=0,5287
Nein	7/84 (8,3%)	44,29 [44,29; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,32; 2,83] p=0,9242	0,95 [0,35; 2,59] p=0,9240	-0,40% [-9,00%; 8,10%] p=0,9240	0,76 [0,26; 2,26] p=0,6221
Gesamtscore FACT-P – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0881								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,39; 34,60] p=0,2270	3,44 [0,40; 29,45] p=0,2591	6,60% [-3,50%; 16,70%] p=0,2018	3,60 [0,40; 32,20] p=0,2522
Nein	4/49 (8,2%)	44,29 [44,29; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,15; 2,04] p=0,3766	0,59 [0,19; 1,91] p=0,3817	-5,60% [-17,70%; 6,60%] p=0,3701	0,37 [0,10; 1,42] p=0,1472
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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 erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *FACT-P (Gesamtscore) - Verschlechterung* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 23,4								
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	22,11 [14,75; 33,15]	41/88 (46,6%)	16,46 [11,11; 17,51]	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2471	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2476	-8,50% [-22,90%; 5,80%] p=0,2443	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0560
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,3598								
< 65 Jahre	11/32 (34,4%)	11,07 [2,89; 33,15]	11/29 (37,9%)	16,59 [2,79; 20,27]	0,86 [0,30; 2,44] p=0,7745	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7726	-3,60% [-27,70%; 20,60%] p=0,7728	1,08 [0,46; 2,50] p=0,8640
≥ 65 bis < 75 Jahre	13/36 (36,1%)	27,57 [11,07; NA]	22/41 (53,7%)	14,29 [5,75; 16,59]	0,49 [0,20; 1,22] p=0,1253	0,67 [0,40; 1,13] p=0,1350	-17,50% [-39,40%; 4,30%] p=0,1161	0,50 [0,25; 0,99] p=0,0475
≥ 75 Jahre	11/24 (45,8%)	22,14 [6,50; NA]	8/18 (44,4%)	16,95 [4,89; NA]	1,06 [0,31; 3,61] p=0,9295	1,03 [0,53; 2,03] p=0,9288	1,40% [-29,00%; 31,80%] p=0,9287	0,51 [0,19; 1,33] p=0,1683
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5643								
Kaukasisch	24/63 (38,1%)	22,14 [16,56; 35,09]	32/69 (46,4%)	16,46 [11,11; 20,27]	0,71 [0,35; 1,43] p=0,3381	0,82 [0,55; 1,23] p=0,3403	-8,30% [-25,10%; 8,50%] p=0,3340	0,67 [0,39; 1,14] p=0,1401
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,92; NA]	8/13 (61,5%)	5,68 [0,89; 16,59]	0,21 [0,04; 1,16] p=0,0716	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0990	-36,50% [-72,60%; -0,50%] p=0,0470	0,42 [0,11; 1,62] p=0,2072
Andere	8/17 (47,1%)	6,50 [1,87; NA]	1/6 (16,7%)	12,95 [NA; NA]	4,44 [0,42; 46,55] p=0,1996	2,82 [0,44; 18,12] p=0,2738	30,40% [-7,70%; 68,50%] p=0,1180	0,80 [0,10; 6,60] p=0,8386

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

	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 ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2946								
Asien/Pazifik	6/19 (31,6%)	27,57 [3,71; NA]	10/19 (52,6%)	16,59 [2,79; 20,20]	0,41 [0,11; 1,56] p=0,1947	0,60 [0,27; 1,32] p=0,2035	-21,10% [-51,70%; 9,60%] p=0,1786	0,49 [0,17; 1,40] p=0,1842
Europa	21/52 (40,4%)	20,24 [11,07; 33,15]	21/48 (43,8%)	16,46 [12,95; 22,18]	0,87 [0,39; 1,93] p=0,7346	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7333	-3,40% [-22,70%; 16,00%] p=0,7333	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6742
Amerika	8/21 (38,1%)	23,29 [7,56; NA]	10/21 (47,6%)	11,11 [5,06; 20,17]	0,68 [0,20; 2,31] p=0,5378	0,80 [0,40; 1,62] p=0,5356	-9,50% [-39,30%; 20,30%] p=0,5310	0,45 [0,17; 1,16] p=0,0979
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8431								
0	23/57 (40,4%)	26,81 [11,07; NA]	29/61 (47,5%)	16,46 [9,33; 20,17]	0,75 [0,36; 1,55] p=0,4337	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4345	-7,20% [-25,10%; 10,70%] p=0,4303	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0913
1	12/35 (34,3%)	22,11 [7,36; NA]	12/27 (44,4%)	14,09 [3,71; 22,31]	0,65 [0,23; 1,83] p=0,4193	0,77 [0,41; 1,44] p=0,4143	-10,20% [-34,60%; 14,30%] p=0,4157	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2890
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,6381								
Ja	9/26 (34,6%)	16,59 [5,72; NA]	12/27 (44,4%)	16,49 [4,89; 17,51]	0,66 [0,22; 2,00] p=0,4688	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4686	-9,80% [-36,00%; 16,40%] p=0,4619	0,80 [0,33; 1,91] p=0,6102
Nein	26/66 (39,4%)	22,14 [14,75; NA]	29/61 (47,5%)	16,46 [9,33; 20,20]	0,72 [0,35; 1,45] p=0,3565	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3555	-8,10% [-25,40%; 9,10%] p=0,3534	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0799

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

	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 ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,4226								
Ja	3/6 (50,0%)	22,11 [7,36; NA]	2/4 (50,0%)	6,01 [2,79; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	0,24 [0,02; 2,67] p=0,2444
Nein	32/86 (37,2%)	22,14 [14,75; 35,09]	39/84 (46,4%)	16,46 [12,95; 17,51]	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2244	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2255	-9,20% [-24,00%; 5,50%] p=0,2211	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0709
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9815								
Ja	10/23 (43,5%)	16,56 [2,83; NA]	9/18 (50,0%)	7,54 [0,92; 20,17]	0,77 [0,22; 2,65] p=0,6814	0,87 [0,45; 1,68] p=0,6763	-6,50% [-37,20%; 24,20%] p=0,6774	0,62 [0,25; 1,54] p=0,3045
Nein	25/69 (36,2%)	26,81 [11,07; NA]	32/70 (45,7%)	16,46 [12,95; 20,20]	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2575	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2593	-9,50% [-25,80%; 6,80%] p=0,2534	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0859
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5523								
Ja	3/8 (37,5%)	23,29 [5,72; NA]	3/8 (37,5%)	14,29 [5,06; NA]	1,00 [0,13; 7,57] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-47,40%; 47,40%] p=1,0000	0,38 [0,06; 2,34] p=0,2993
Nein	32/84 (38,1%)	22,11 [14,75; 35,09]	38/80 (47,5%)	16,46 [9,33; 20,17]	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2250	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2256	-9,40% [-24,50%; 5,70%] p=0,2218	0,67 [0,41; 1,07] p=0,0908
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4873								
Ja	14/37 (37,8%)	22,14 [9,27; NA]	20/39 (51,3%)	16,59 [13,60; 20,27]	0,58 [0,23; 1,44] p=0,2418	0,74 [0,44; 1,23] p=0,2463	-13,40% [-35,60%; 8,70%] p=0,2340	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3093
Nein	21/55 (38,2%)	22,11 [11,07; 35,09]	21/49 (42,9%)	12,95 [5,06; 16,59]	0,82 [0,38; 1,80] p=0,6293	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6274	-4,70% [-23,60%;] p=0,2211	0,50 [0,27; 0,93] p=0,0284

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

	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
							14,20% p=0,6276	
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9671								
≤ 10	25/58 (43,1%)	23,29 [11,07; 35,09]	24/54 (44,4%)	16,59 [11,11; 20,20]	0,95 [0,45; 2,00] p=0,8868	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8863	-1,30% [-19,70%; 17,00%] p=0,8863	0,63 [0,36; 1,12] p=0,1138
> 10	10/34 (29,4%)	18,40 [7,56; NA]	17/34 (50,0%)	14,09 [4,89; 16,95]	0,42 [0,15; 1,13] p=0,0850	0,59 [0,32; 1,09] p=0,0933	-20,60% [-43,30%; 2,20%] p=0,0760	0,62 [0,28; 1,36] p=0,2319
Gesamtscore FACT-P – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0315								
Ja	12/43 (27,9%)	26,81 [11,07; NA]	21/37 (56,8%)	11,11 [3,71; 16,59]	0,29 [0,12; 0,75] p=0,0094	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0124	-28,80% [-49,70%; -8,00%] p=0,0067	0,36 [0,18; 0,74] p=0,0057
Nein	23/49 (46,9%)	20,24 [7,56; 35,09]	20/51 (39,2%)	16,59 [12,95; 22,18]	1,37 [0,62; 3,03] p=0,4378	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4369	7,70% [-11,60%; 27,10%] p=0,4343	0,98 [0,53; 1,79] p=0,9406
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4								
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [35,84; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,34; 1,82] p=0,5856	0,82 [0,40; 1,67] p=0,5854	-2,90% [-13,10%; 7,40%] p=0,5850	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4026
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,5548								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [27,66; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,25; 6,07] p=0,7937	1,21 [0,29; 4,95] p=0,7925	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7910	1,26 [0,28; 5,65] p=0,7600
≥ 65 bis < 75 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [35,84; NA]	8/41 (19,5%)	NA [33,08; NA]	0,67 [0,20; 2,25] p=0,5138	0,71 [0,26; 1,98] p=0,5151	-5,60% [-22,20%; 11,00%] p=0,5061	0,50 [0,16; 1,54] p=0,2267

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

	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
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	35,02 [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [25,07; NA]	0,71 [0,13; 4,04] p=0,7059	0,75 [0,17; 3,29] p=0,7030	-4,20% [-25,90%; 17,50%] p=0,7068	0,74 [0,15; 3,73] p=0,7199
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9697								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [35,02; NA]	11/69 (15,9%)	NA [33,08; NA]	0,66 [0,24; 1,82] p=0,4210	0,70 [0,29; 1,69] p=0,4234	-4,80% [-16,40%; 6,80%] p=0,4148	0,66 [0,25; 1,69] p=0,3831
Asiatisch	2/12 (16,7%)	35,84 [22,08; NA]	3/13 (23,1%)	NA [11,70; NA]	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6949	0,72 [0,14; 3,61] p=0,6916	-6,40% [-37,50%; 24,70%] p=0,6865	0,54 [0,09; 3,27] p=0,5009
Andere	3/17 (17,6%)	NA [22,05; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9543								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	NA [27,50; NA]	3/19 (15,8%)	NA [20,14; NA]	1,00 [0,17; 5,72] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,34] p=1,0000	0,00% [-23,20%; 23,20%] p=1,0000	0,79 [0,16; 3,95] p=0,7766
Europa	6/52 (11,5%)	NA [35,02; NA]	8/48 (16,7%)	NA [33,08; NA]	0,65 [0,21; 2,04] p=0,4625	0,69 [0,26; 1,85] p=0,4635	-5,10% [-18,80%; 8,50%] p=0,4618	0,65 [0,22; 1,88] p=0,4215
Amerika	3/21 (14,3%)	NA [32,23; NA]	3/21 (14,3%)	NA [22,47; NA]	1,00 [0,18; 5,63] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,40] p=1,0000	0,00% [-21,20%; 21,20%] p=1,0000	0,88 [0,17; 4,45] p=0,8728
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4995								
0	7/57 (12,3%)	NA [35,02; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,23; 1,77] p=0,3872	0,68 [0,28; 1,64] p=0,3901	-5,80% [-18,60%; 7,10%] p=0,3811	0,59 [0,23; 1,52] p=0,2737
1	5/35 (14,3%)	NA [32,23; NA]	3/27 (11,1%)	NA [25,07; NA]	1,33 [0,29; 6,15] p=0,7138	1,29 [0,34; 4,91] p=0,7133	3,20% [-13,40%; 19,80%] p=0,7075	1,11 [0,26; 4,69] p=0,8857

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9876								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [27,66; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA [NA; NA] NA
Nein	8/66 (12,1%)	NA [35,84; NA]	14/61 (23,0%)	NA [25,07; NA]	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1085	0,53 [0,24; 1,17] p=0,1159	-10,80% [-24,00%; 2,30%] p=0,1069	0,40 [0,17; 0,96] p=0,0406
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9890								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	10/86 (11,6%)	NA [35,84; NA]	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,28; 1,58] p=0,3469	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3492	-5,00% [-15,50%; 5,40%] p=0,3451	0,61 [0,27; 1,38] p=0,2379
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4786								
Ja	3/23 (13,0%)	32,23 [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [16,79; NA]	0,75 [0,13; 4,25] p=0,7476	0,78 [0,18; 3,43] p=0,7449	-3,60% [-25,70%; 18,40%] p=0,7473	1,28 [0,25; 6,53] p=0,7647
Nein	9/69 (13,0%)	NA [35,84; NA]	11/70 (15,7%)	NA [33,08; NA]	0,81 [0,31; 2,08] p=0,6549	0,83 [0,37; 1,88] p=0,6545	-2,70% [-14,30%; 9,00%] p=0,6533	0,64 [0,26; 1,54] p=0,3157
Gesamtscore FACT-P – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9885								
Ja	2/8 (25,0%)	32,23 [5,65; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	10/84 (11,9%)	NA [35,84; NA]	14/80 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,27; 1,53] p=0,3124	0,68 [0,32; 1,44] p=0,3150	-5,60% [-16,40%; 5,20%] p=0,3112	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2182

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

	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
Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, , OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Gesamtscore FACT-G (General)

Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: Gesamtscore FACT-G - Verbesserung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2								
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/92 (9,8%)	44,29 [44,29; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7308	0,86 [0,37; 2,02] p=0,7303	-1,60% [-10,60%; 7,40%] p=0,7303	0,74 [0,29; 1,87] p=0,5236
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5254								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [27,60; NA]	0,57 [0,18; 1,82] p=0,3430	0,61 [0,21; 1,72] p=0,3484	-5,10% [-15,50%; 5,30%] p=0,3348	0,58 [0,20; 1,74] p=0,3342
Asiatisch	3/12 (25,0%)	44,29 [4,60; NA]	1/13 (7,7%)	NA [1,84; NA]	4,00 [0,35; 45,10] p=0,2479	3,25 [0,39; 27,15] p=0,2765	17,30% [-11,20%; 45,80%] p=0,2333	2,95 [0,27; 32,58] p=0,3774
Andere	1/17 (5,9%)	NA [9,23; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8259								
0	5/57 (8,8%)	44,29 [44,29; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,29; 3,94] p=0,9111	1,07 [0,33; 3,50] p=0,9107	0,60% [-9,50%; 10,60%] p=0,9108	0,78 [0,21; 2,90] p=0,7092
1	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	27,60 [7,49; NA]	0,57 [0,14; 2,36] p=0,4357	0,62 [0,18; 2,08] p=0,4363	-7,10% [-25,10%; 11,00%] p=0,4414	0,66 [0,18; 2,44] p=0,5292
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1434								
Ja	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [5,58; NA]	0,18 [0,02; 1,62] p=0,0950	0,21 [0,03; 1,66] p=0,1383	-14,70% [-31,10%; 1,70%] p=0,0797	0,20 [0,02; 1,70] p=0,1400
Nein	8/66 (12,1%)	44,29 [44,29; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,48; 5,01] p=0,4678	1,48 [0,51; 4,28] p=0,4702	3,90% [-6,50%; 14,40%] p=0,4621	1,23 [0,39; 3,88] p=0,7264
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	9/86 (10,5%)	44,29 [44,29; NA]	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,33; 2,25] p=0,7665	0,88 [0,38; 2,05] p=0,7660	-1,40% [-10,90%; 8,00%] p=0,7659	0,74 [0,29; 1,88] p=0,5290
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,2527								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [9,23; NA]	1/18 (5,6%)	NA [5,78; NA]	2,55 [0,24; 26,84] p=0,4283	2,35 [0,27; 20,72] p=0,4423	7,50% [-9,90%; 24,80%] p=0,3979	2,16 [0,22; 20,75] p=0,5058
Nein	6/69 (8,7%)	44,29 [44,29; NA]	9/70 (12,9%)	NA [27,60; NA]	0,65 [0,22; 1,92] p=0,4308	0,68 [0,25; 1,80] p=0,4332	-4,20% [-14,40%; 6,10%] p=0,4275	0,53 [0,18; 1,58] p=0,2549

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,9834								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,79; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	1,00 [0,05; 19,36] p=1,0000	1,00 [0,07; 13,37] p=1,0000	0,00% [-32,40%; 32,40%] p=1,0000	0,61 [0,04; 9,93] p=0,7301
Nein	8/84 (9,5%)	44,29 [44,29; NA]	9/80 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,27] p=0,7178	0,85 [0,34; 2,09] p=0,7173	-1,70% [-11,10%; 7,60%] p=0,7173	0,72 [0,27; 1,95] p=0,5236
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5469								
Ja	3/37 (8,1%)	44,29 [44,29; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,16; 3,71] p=0,7478	0,79 [0,19; 3,30] p=0,7470	-2,10% [-15,10%; 10,80%] p=0,7453	0,46 [0,08; 2,50] p=0,3652
Nein	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [27,60; NA]	0,88 [0,26; 2,92] p=0,8323	0,89 [0,31; 2,58] p=0,8315	-1,30% [-13,70%; 11,00%] p=0,8319	0,90 [0,29; 2,78] p=0,8500
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4365								
≤ 10	7/58 (12,1%)	44,29 [44,29; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,40; 4,52] p=0,6325	1,30 [0,44; 3,86] p=0,6325	2,80% [-8,60%; 14,20%] p=0,6292	1,02 [0,31; 3,33] p=0,9771
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	27,60 [NA; NA]	0,36 [0,07; 2,01] p=0,2347	0,40 [0,08; 1,92] p=0,2525	-8,80% [-23,10%; 5,50%] p=0,2263	0,38 [0,07; 2,19] p=0,2811
Gesamtscore FACT-G – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2830								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1%)	NA [27,60; NA]	1,16 [0,24; 5,57] p=0,8514	1,15 [0,27; 4,80] p=0,8507	1,20% [-11,20%; 13,60%] p=0,8498	1,47 [0,33; 6,63] p=0,6179
Nein	5/49 (10,2%)	44,29 [44,29; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,21; 2,42] p=0,5899	0,74 [0,25; 2,19] p=0,5901	-3,50% [-16,20%; 9,20%] p=0,5865	0,49 [0,14; 1,68] p=0,2584

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

	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 – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-186 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Gesamtscore FACT-G - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 16,2								
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	34/92 (37,0%)	12,88 [6,50; 22,11]	43/88 (48,9%)	12,95 [5,06; 16,59]	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1075	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1094	-11,90% [-26,30%; 2,50%] p=0,1042	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1586

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

	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 ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6595								
< 65 Jahre	10/32 (31,3%)	10,61 [1,87; NA]	9/29 (31,0%)	20,17 [2,79; NA]	1,01 [0,34; 2,99] p=0,9856	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9855	0,20% [-23,10%; 23,50%] p=0,9855	1,11 [0,45; 2,75] p=0,8194
≥ 65 bis < 75 Jahre	16/36 (44,4%)	9,27 [3,71; NA]	26/41 (63,4%)	12,91 [3,68; 14,32]	0,46 [0,18; 1,15] p=0,0975	0,70 [0,46; 1,08] p=0,1076	-19,00% [-40,90%; 3,00%] p=0,0900	0,62 [0,33; 1,17] p=0,1389
≥ 75 Jahre	8/24 (33,3%)	17,50 [2,76; NA]	8/18 (44,4%)	11,32 [2,79; NA]	0,63 [0,18; 2,20] p=0,4684	0,75 [0,35; 1,61] p=0,4617	-11,10% [-40,80%; 18,60%] p=0,4635	0,63 [0,23; 1,70] p=0,3588
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6893								
Kaukasisch	21/63 (33,3%)	17,05 [7,56; NA]	34/69 (49,3%)	14,29 [5,13; 20,17]	0,52 [0,25; 1,04] p=0,0645	0,68 [0,44; 1,03] p=0,0704	-15,90% [-32,50%; 0,60%] p=0,0594	0,64 [0,37; 1,11] p=0,1150
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,92; NA]	8/13 (61,5%)	5,68 [0,89; 16,59]	0,21 [0,04; 1,16] p=0,0716	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0990	-36,50% [-72,60%; -0,50%] p=0,0470	0,48 [0,13; 1,86] p=0,2918
Andere	10/17 (58,8%)	4,22 [0,92; 7,39]	1/6 (16,7%)	2,79 [NA; NA]	7,14 [0,68; 75,22] p=0,0822	3,53 [0,56; 22,07] p=0,1775	42,20% [4,30%; 80,10%] p=0,0293	0,50 [0,06; 4,45] p=0,5307
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3744								
Asien/Pazifik	6/19 (31,6%)	3,71 [1,87; NA]	11/19 (57,9%)	12,91 [2,79; 20,50]	0,34 [0,09; 1,27] p=0,1075	0,55 [0,25; 1,17] p=0,1204	-26,30% [-56,80%; 4,20%] p=0,0907	0,70 [0,26; 1,91] p=0,4843
Europa	19/52 (36,5%)	12,88 [2,89; 20,24]	21/48 (43,8%)	14,09 [2,79; 22,11]	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4643	0,83 [0,52; 1,35] p=0,4628	-7,20% [-26,40%; 12,00%] p=0,4614	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8868
Amerika	9/21 (42,9%)	17,05 [7,56; NA]	11/21 (52,4%)	10,84 [3,68; 16,95]	0,68 [0,20; 2,30] p=0,5415	0,82 [0,43; 1,55] p=0,5391	-9,50% [-39,60%; 20,50%] p=0,5348	0,42 [0,17; 1,03] p=0,0594

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

	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 ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5851								
0	23/57 (40,4%)	16,56 [3,81; NA]	30/61 (49,2%)	14,29 [3,68; 16,85]	0,70 [0,34; 1,45] p=0,3373	0,82 [0,55; 1,23] p=0,3392	-8,80% [-26,70%; 9,00%] p=0,3330	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1794
1	11/35 (31,4%)	7,56 [3,71; NA]	13/27 (48,1%)	11,04 [3,71; 25,13]	0,49 [0,17; 1,40] p=0,1838	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1821	-16,70% [-41,00%; 7,60%] p=0,1779	0,93 [0,40; 2,16] p=0,8676
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,2176								
Ja	9/26 (34,6%)	10,61 [3,71; 17,05]	12/27 (44,4%)	15,34 [3,78; 38,67]	0,66 [0,22; 2,00] p=0,4688	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4686	-9,80% [-36,00%; 16,40%] p=0,4619	1,39 [0,55; 3,46] p=0,4861
Nein	25/66 (37,9%)	16,56 [4,57; NA]	31/61 (50,8%)	12,91 [3,68; 16,85]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1438	0,74 [0,50; 1,11] p=0,1452	-12,90% [-30,10%; 4,20%] p=0,1393	0,64 [0,38; 1,09] p=0,1013
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8452								
Ja	2/6 (33,3%)	3,68 [2,79; NA]	2/4 (50,0%)	3,24 [2,79; NA]	0,50 [0,04; 6,68] p=0,6171	0,67 [0,15; 2,98] p=0,5955	-16,70% [-78,50%; 45,20%] p=0,5973	0,50 [0,04; 5,51] p=0,5715
Nein	32/86 (37,2%)	16,56 [7,39; NA]	41/84 (48,8%)	14,09 [5,13; 16,85]	0,62 [0,34; 1,15] p=0,1277	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1299	-11,60% [-26,40%; 3,20%] p=0,1241	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1508
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3306								
Ja	10/23 (43,5%)	17,05 [2,83; 22,11]	10/18 (55,6%)	5,29 [0,92; 12,91]	0,61 [0,18; 2,13] p=0,4482	0,78 [0,42; 1,46] p=0,4404	-12,10% [-42,70%; 18,50%] p=0,4394	0,38 [0,15; 0,98] p=0,0456
Nein	24/69 (34,8%)	10,61 [4,57; NA]	33/70 (47,1%)	14,32 [5,13; 20,20]	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1399	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1434	-12,40% [-28,60%; 3,90%] p=0,1352	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3558

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

	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 ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4770								
Ja	4/8 (50,0%)	7,03 [2,79; NA]	3/8 (37,5%)	14,29 [5,06; NA]	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6183	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114	1,00 [0,20; 5,05] p=0,9969
Nein	30/84 (35,7%)	16,56 [4,63; NA]	40/80 (50,0%)	12,95 [4,89; 16,95]	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0653	0,71 [0,50; 1,02] p=0,0677	-14,30% [-29,30%; 0,70%] p=0,0620	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1234
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4226								
Ja	14/37 (37,8%)	16,56 [7,39; NA]	23/39 (59,0%)	16,39 [5,55; 20,20]	0,42 [0,17; 1,06] p=0,0672	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0753	-21,10% [-43,10%; 0,80%] p=0,0593	0,59 [0,30; 1,14] p=0,1164
Nein	20/55 (36,4%)	7,47 [3,71; 18,43]	20/49 (40,8%)	10,84 [2,79; 16,59]	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6429	0,89 [0,55; 1,45] p=0,6411	-4,50% [-23,20%; 14,30%] p=0,6413	0,85 [0,46; 1,58] p=0,6121
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8940								
≤ 10	24/58 (41,4%)	17,05 [3,71; NA]	23/54 (42,6%)	14,32 [3,68; 20,20]	0,95 [0,45; 2,02] p=0,8970	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8965	-1,20% [-19,50%; 17,10%] p=0,8966	0,79 [0,44; 1,40] p=0,4131
> 10	10/34 (29,4%)	10,61 [4,57; NA]	20/34 (58,8%)	10,84 [3,71; 16,85]	0,29 [0,11; 0,80] p=0,0153	0,50 [0,28; 0,90] p=0,0217	-29,40% [-52,00%; -6,90%] p=0,0106	0,79 [0,36; 1,71] p=0,5410
Gesamtscore FACT-G – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0520								
Ja	10/43 (23,3%)	18,43 [2,89; NA]	20/37 (54,1%)	5,41 [2,83; 14,29]	0,26 [0,10; 0,67] p=0,0048	0,43 [0,23; 0,80] p=0,0076	-30,80% [-51,20%; - 10,40%] p=0,0031	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0162
Nein	24/49 (49,0%)	7,56 [3,81; 22,11]	23/51 (45,1%)	16,46 [5,55; 20,50]	1,17 [0,53; 2,56] p=0,6989	1,09 [0,72; 1,65] p=0,6975	3,90% [-15,70%; 23,40%] p=0,6972	1,02 [0,58; 1,81] p=0,9409

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

	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 – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2								
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [35,02; NA]	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1136	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1197	-8,40% [-18,90%; 2,00%] p=0,1119	0,49 [0,22; 1,07] p=0,0746
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,2852								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [32,23; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,25; 6,07] p=0,7937	1,21 [0,29; 4,95] p=0,7925	2,20% [-13,80%; 18,10%] p=0,7910	1,22 [0,27; 5,47] p=0,7940
≥ 65 bis < 75 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [33,25; NA]	11/41 (26,8%)	NA [20,14; NA]	0,44 [0,14; 1,42] p=0,1653	0,52 [0,20; 1,35] p=0,1778	-12,90% [-30,60%; 4,70%] p=0,1507	0,36 [0,12; 1,05] p=0,0616
≥ 75 Jahre	1/24 (4,2%)	NA [35,02; NA]	3/18 (16,7%)	NA [25,07; NA]	0,22 [0,02; 2,29] p=0,1772	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2124	-12,50% [-31,50%; 6,50%] p=0,1968	0,27 [0,03; 2,58] p=0,2531
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9238								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [35,02; NA]	13/69 (18,8%)	NA [33,08; NA]	0,54 [0,20; 1,45] p=0,2178	0,59 [0,25; 1,38] p=0,2250	-7,70% [-19,80%; 4,30%] p=0,2089	0,56 [0,22; 1,40] p=0,2163
Asiatisch	2/12 (16,7%)	33,25 [22,08; NA]	4/13 (30,8%)	NA [14,49; NA]	0,45 [0,07; 3,07] p=0,4190	0,54 [0,12; 2,44] p=0,4246	-14,10% [-46,90%; 18,70%] p=0,3990	0,36 [0,07; 2,01] p=0,2450
Andere	1/17 (5,9%)	NA [24,77; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9241								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	NA [27,50; NA]	4/19 (21,1%)	NA [20,07; NA]	0,70 [0,13; 3,68] p=0,6797	0,75 [0,19; 2,91] p=0,6774	-5,30% [-29,90%; 19,30%] p=0,6749	0,55 [0,12; 2,50] p=0,4416

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

	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
Europa	5/52 (9,6%)	NA [35,02; NA]	10/48 (20,8%)	NA [25,07; NA]	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1184	0,46 [0,17; 1,25] p=0,1294	-11,20% [-25,20%; 2,80%] p=0,1165	0,44 [0,15; 1,29] p=0,1329
Amerika	2/21 (9,5%)	NA [32,23; NA]	3/21 (14,3%)	NA [22,47; NA]	0,63 [0,09; 4,23] p=0,6378	0,67 [0,12; 3,59] p=0,6370	-4,80% [-24,30%; 14,80%] p=0,6328	0,59 [0,10; 3,66] p=0,5701
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5436								
0	5/57 (8,8%)	NA [35,02; NA]	12/61 (19,7%)	NA [33,08; NA]	0,39 [0,13; 1,20] p=0,0934	0,45 [0,17; 1,19] p=0,1058	-10,90% [-23,30%; 1,50%] p=0,0846	0,39 [0,14; 1,10] p=0,0762
1	5/35 (14,3%)	NA [32,23; NA]	5/27 (18,5%)	NA [20,07; NA]	0,73 [0,19; 2,85] p=0,6558	0,77 [0,25; 2,40] p=0,6536	-4,20% [-22,90%; 14,50%] p=0,6570	0,63 [0,18; 2,19] p=0,4655
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0146								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [24,77; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	4,73 [0,49; 45,47] p=0,1497	4,15 [0,50; 34,75] p=0,1888	11,70% [-3,90%; 27,30%] p=0,1420	4,43 [0,48; 40,47] p=0,1872
Nein	6/66 (9,1%)	NA [35,02; NA]	16/61 (26,2%)	NA [22,47; NA]	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0111	0,35 [0,14; 0,83] p=0,0171	-17,10% [-30,20%; -4,10%] p=0,0100	0,26 [0,10; 0,67] p=0,0052
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9877								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	8/86 (9,3%)	NA [35,02; NA]	17/84 (20,2%)	NA [33,08; NA]	0,40 [0,16; 1,00] p=0,0448	0,46 [0,21; 1,01] p=0,0522	-10,90% [-21,50%; -0,40%] p=0,0424	0,40 [0,17; 0,93] p=0,0340
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8795								
Ja	2/23 (8,7%)	32,23 [22,08; NA]	4/18 (22,2%)	NA [15,47; NA]	0,33 [0,05; 2,07] p=0,2297	0,39 [0,08; 1,90] p=0,2449	-13,50% [-35,90%; 8,90%] p=0,2364	0,56 [0,10; 3,14] p=0,5114

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

	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
Nein	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	13/70 (18,6%)	NA [33,08; NA]	0,57 [0,22; 1,49] p=0,2525	0,62 [0,28; 1,41] p=0,2575	-7,00% [-18,80%; 4,90%] p=0,2479	0,49 [0,20; 1,19] p=0,1152
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9880								
Ja	2/8 (25,0%)	32,23 [7,49; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	8/84 (9,5%)	NA [35,02; NA]	17/80 (21,3%)	NA [33,08; NA]	0,39 [0,16; 0,96] p=0,0374	0,45 [0,20; 0,98] p=0,0444	-11,70% [-22,70%; -0,80%] p=0,0357	0,39 [0,17; 0,91] p=0,0292
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6628								
Ja	4/37 (10,8%)	NA [33,25; NA]	10/39 (25,6%)	NA [22,47; NA]	0,35 [0,10; 1,24] p=0,0977	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1132	-14,80% [-31,80%; 2,10%] p=0,0867	0,41 [0,13; 1,30] p=0,1302
Nein	6/55 (10,9%)	NA [35,02; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,36] p=0,6050	0,76 [0,28; 2,12] p=0,6044	-3,40% [-16,20%; 9,40%] p=0,6052	0,58 [0,20; 1,75] p=0,3365
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4524								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [33,25; NA]	11/54 (20,4%)	NA [33,08; NA]	0,63 [0,23; 1,70] p=0,3562	0,68 [0,29; 1,56] p=0,3583	-6,60% [-20,50%; 7,40%] p=0,3549	0,59 [0,24; 1,46] p=0,2532
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [22,05; NA]	0,29 [0,05; 1,56] p=0,1351	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1588	-11,80% [-26,80%; 3,30%] p=0,1257	0,32 [0,06; 1,60] p=0,1653
Gesamtscore FACT-G – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0271								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/37 (27,0%)	33,08 [22,47; NA]	0,20 [0,05; 0,80] p=0,0160	0,26 [0,08; 0,87] p=0,0287	-20,10% [-36,30%; -3,80%] p=0,0153	0,18 [0,05; 0,67] p=0,0106
Nein	7/49 (14,3%)	NA [32,23; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,34; 3,24] p=0,9360	1,04 [0,39; 2,75] p=0,9357	0,60% [-13,00%; 14,20%] p=0,9357	1,03 [0,36; 2,96] p=0,9495

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

	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: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BRest CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

PWB (FACT-P)

Tabelle 4-187 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *PWB (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2								
PWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,27; 3,42] p=0,9425	0,96 [0,29; 3,19] p=0,9423	-0,20% [-6,90%; 6,50%] p=0,9424	0,91 [0,26; 3,15] p=0,8828
PWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=1,0000								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	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			
	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,2610								
< 65 Jahre	17/32 (53,1%)	2,86 [1,84; 10,61]	11/29 (37,9%)	16,69 [2,83; 20,50]	1,85 [0,67; 5,15] p=0,2382	1,40 [0,79; 2,47] p=0,2451	15,20% [-9,50%; 39,90%] p=0,2282	2,23 [1,04; 4,80] p=0,0403
≥ 65 bis < 75 Jahre	21/36 (58,3%)	5,90 [2,79; 10,88]	25/41 (61,0%)	11,01 [5,06; 16,59]	0,90 [0,36; 2,23] p=0,8147	0,96 [0,66; 1,38] p=0,8140	-2,60% [-24,60%; 19,30%] p=0,8136	1,08 [0,59; 1,95] p=0,8092
≥ 75 Jahre	12/24 (50,0%)	2,89 [2,76; NA]	11/18 (61,1%)	10,53 [2,79; 20,27]	0,64 [0,18; 2,20] p=0,4793	0,82 [0,47; 1,41] p=0,4696	-11,10% [-41,20%; 19,00%] p=0,4697	0,98 [0,43; 2,24] p=0,9662
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7036								
Kaukasisch	35/63 (55,6%)	5,52 [2,79; 10,88]	38/69 (55,1%)	12,95 [5,65; 17,51]	1,02 [0,51; 2,03] p=0,9557	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9555	0,50% [-16,50%; 17,50%] p=0,9555	1,25 [0,79; 1,98] p=0,3484
Asiatisch	4/12 (33,3%)	3,27 [0,92; NA]	8/13 (61,5%)	8,12 [2,79; 20,20]	0,31 [0,06; 1,61] p=0,1670	0,54 [0,22; 1,34] p=0,1858	-28,20% [-65,80%; 9,40%] p=0,1411	1,11 [0,33; 3,78] p=0,8615
Andere	11/17 (64,7%)	2,79 [1,84; 6,50]	1/6 (16,7%)	2,79 [NA; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	0,72 [0,09; 5,87] p=0,7591
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8389								
Asien/Pazifik	8/19 (42,1%)	2,83 [0,95; NA]	11/19 (57,9%)	11,01 [4,89; 20,27]	0,53 [0,15; 1,92] p=0,3368	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3384	-15,80% [-47,20%; 15,60%] p=0,3243	1,58 [0,63; 4,01] p=0,3304
Europa	29/52 (55,8%)	2,92 [1,94; 10,88]	24/48 (50,0%)	13,60 [5,65; 18,43]	1,26 [0,57; 2,77] p=0,5656	1,11 [0,77; 1,62] p=0,5654	5,80% [-13,80%; 25,30%] p=0,5630	1,34 [0,78; 2,30] p=0,2949
Amerika	13/21 (61,9%)	7,46 [2,79; 10,61]	12/21 (57,1%)	9,23 [2,79; 16,69]	1,22 [0,35; 4,19] p=0,7561	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7536	4,80% [-24,90%; 34,40%] p=0,7530	1,13 [0,51; 2,48] p=0,7684

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

	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3921								
0	33/57 (57,9%)	3,30 [2,76; 7,39]	33/61 (54,1%)	12,95 [5,95; 18,43]	1,17 [0,56; 2,42] p=0,6794	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6779	3,80% [-14,10%; 21,70%] p=0,6778	1,45 [0,89; 2,36] p=0,1370
1	17/35 (48,6%)	6,01 [1,91; 16,59]	14/27 (51,9%)	7,39 [2,79; 17,51]	0,88 [0,32; 2,40] p=0,7994	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7971	-3,30% [-28,40%; 21,80%] p=0,7977	1,06 [0,51; 2,18] p=0,8830
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,2224								
Ja	14/26 (53,8%)	3,81 [1,87; 7,56]	13/27 (48,1%)	13,60 [2,79; 20,50]	1,26 [0,43; 3,70] p=0,6812	1,12 [0,66; 1,90] p=0,6786	5,70% [-21,20%; 32,60%] p=0,6778	2,63 [1,11; 6,22] p=0,0275
Nein	36/66 (54,5%)	3,71 [2,79; 9,27]	34/61 (55,7%)	12,78 [5,95; 14,75]	0,95 [0,47; 1,92] p=0,8931	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8926	-1,20% [-18,50%; 16,10%] p=0,8926	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5400
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,3976								
Ja	3/6 (50,0%)	2,79 [1,87; NA]	2/4 (50,0%)	9,23 [2,79; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	4,10 [0,42; 39,63] p=0,2231
Nein	47/86 (54,7%)	3,81 [2,79; 7,56]	45/84 (53,6%)	12,95 [5,95; 16,69]	1,04 [0,57; 1,91] p=0,8880	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8877	1,10% [-13,90%; 16,10%] p=0,8877	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2806
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,1749								
Ja	14/23 (60,9%)	2,81 [1,87; 5,52]	8/18 (44,4%)	5,65 [1,97; 22,18]	1,94 [0,56; 6,79] p=0,3012	1,37 [0,74; 2,52] p=0,3136	16,40% [-14,00%; 46,80%] p=0,2898	2,39 [0,95; 6,02] p=0,0645
Nein	36/69 (52,2%)	5,16 [2,79; 11,07]	39/70 (55,7%)	12,95 [8,12; 17,51]	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6765	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6758	-3,50% [-20,10%; 13,00%] p=0,6752	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6488

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

	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,8298								
Ja	5/8 (62,5%)	6,50 [0,92; NA]	3/8 (37,5%)	5,06 [0,99; NA]	2,78 [0,37; 21,03] p=0,3329	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	25,00% [-22,40%; 72,40%] p=0,3017	0,79 [0,17; 3,61] p=0,7646
Nein	45/84 (53,6%)	3,71 [2,79; 7,46]	44/80 (55,0%)	12,95 [7,39; 16,69]	0,94 [0,51; 1,75] p=0,8548	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8543	-1,40% [-16,70%; 13,80%] p=0,8543	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2378
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6422								
Ja	19/37 (51,4%)	5,52 [2,79; 10,88]	24/39 (61,5%)	12,95 [5,55; 19,35]	0,66 [0,27; 1,64] p=0,3736	0,83 [0,56; 1,25] p=0,3751	-10,20% [-32,40%; 12,00%] p=0,3683	1,17 [0,64; 2,13] p=0,6205
Nein	31/55 (56,4%)	2,83 [1,91; 7,56]	23/49 (46,9%)	12,78 [5,06; 16,59]	1,46 [0,67; 3,17] p=0,3393	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3424	9,40% [-9,70%; 28,60%] p=0,3349	1,34 [0,77; 2,31] p=0,2989
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7398								
≤ 10	35/58 (60,3%)	3,68 [1,94; 11,07]	27/54 (50,0%)	12,78 [7,39; 18,43]	1,52 [0,72; 3,22] p=0,2733	1,21 [0,86; 1,69] p=0,2764	10,30% [-8,00%; 28,70%] p=0,2689	1,28 [0,77; 2,12] p=0,3434
> 10	15/34 (44,1%)	5,08 [2,79; 7,46]	20/34 (58,8%)	12,95 [4,21; 16,59]	0,55 [0,21; 1,45] p=0,2285	0,75 [0,47; 1,20] p=0,2316	-14,70% [-38,20%; 8,80%] p=0,2200	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1636
PWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2996								
Ja	18/43 (41,9%)	7,46 [2,79; 16,59]	20/37 (54,1%)	12,95 [4,89; 14,75]	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2792	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2769	-12,20% [-34,00%; 9,60%] p=0,2730	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9172
Nein	32/49 (65,3%)	2,96 [1,94; 7,16]	27/51 (52,9%)	12,78 [5,55; 20,20]	1,67 [0,75; 3,74] p=0,2111	1,23 [0,89; 1,72] p=0,2119	12,40% [-6,70%; 31,50%] p=0,2048	1,50 [0,90; 2,52] p=0,1204

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

	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) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2								
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/92 (15,2%)	NA [35,45; NA]	21/88 (23,9%)	NA [29,27; NA]	0,57 [0,27; 1,21] p=0,1440	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1482	-8,60% [-20,20%; 2,90%] p=0,1420	0,56 [0,28; 1,10] p=0,0941
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4499								
< 65 Jahre	5/32 (15,6%)	NA [35,45; NA]	4/29 (13,8%)	NA [20,20; NA]	1,16 [0,28; 4,80] p=0,8416	1,13 [0,34; 3,82] p=0,8406	1,80% [-15,90%; 19,60%] p=0,8399	1,16 [0,31; 4,35] p=0,8258
\geq 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	32,79 [25,27; NA]	0,52 [0,18; 1,49] p=0,2238	0,61 [0,28; 1,37] p=0,2323	-12,30% [-31,50%; 7,00%] p=0,2115	0,46 [0,18; 1,16] p=0,0982
\geq 75 Jahre	2/24 (8,3%)	32,46 [32,46; NA]	4/18 (22,2%)	NA [14,49; NA]	0,32 [0,05; 1,97] p=0,2085	0,38 [0,08; 1,83] p=0,2247	-13,90% [-36,10%; 8,30%] p=0,2193	0,40 [0,07; 2,19] p=0,2883
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8353								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [35,45; NA]	16/69 (23,2%)	NA [29,27; NA]	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1940	0,62 [0,29; 1,29] p=0,2006	-8,90% [-22,10%; 4,30%] p=0,1857	0,56 [0,25; 1,27] p=0,1635
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [9,17; NA]	5/13 (38,5%)	27,04 [8,05; NA]	0,32 [0,05; 2,11] p=0,2348	0,43 [0,10; 1,83] p=0,2550	-21,80% [-55,60%; 12,00%] p=0,2066	0,33 [0,06; 1,72] p=0,1897
Andere	3/17 (17,6%)	NA [22,05; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8489								
Asien/Pazifik	4/19 (21,1%)	NA [24,80; NA]	5/19 (26,3%)	NA [14,49; NA]	0,75 [0,17; 3,36] p=0,7065	0,80 [0,25; 2,53] p=0,7039	-5,30% [-32,20%; 21,70%] p=0,7022	0,72 [0,19; 2,69] p=0,6254

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

	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
Europa	6/52 (11,5%)	NA [32,46; NA]	11/48 (22,9%)	33,08 [25,07; NA]	0,44 [0,15; 1,30] p=0,1321	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1412	-11,40% [-26,10%; 3,30%] p=0,1299	0,47 [0,17; 1,28] p=0,1395
Amerika	4/21 (19,0%)	NA [22,08; NA]	5/21 (23,8%)	NA [20,11; NA]	0,75 [0,17; 3,31] p=0,7102	0,80 [0,25; 2,57] p=0,7079	-4,80% [-29,50%; 20,00%] p=0,7064	0,62 [0,16; 2,42] p=0,4922
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9683								
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	15/61 (24,6%)	NA [29,27; NA]	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2373	0,64 [0,30; 1,35] p=0,2428	-8,80% [-23,20%; 5,60%] p=0,2299	0,55 [0,24; 1,25] p=0,1515
1	5/35 (14,3%)	NA [35,45; NA]	6/27 (22,2%)	32,79 [23,43; NA]	0,58 [0,16; 2,17] p=0,4211	0,64 [0,22; 1,88] p=0,4207	-7,90% [-27,40%; 11,60%] p=0,4251	0,53 [0,16; 1,76] p=0,2991
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0414								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [24,77; NA]	3/27 (11,1%)	32,79 [32,79; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	1,67 [0,38; 7,24] p=0,4956
Nein	9/66 (13,6%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [25,07; NA]	0,38 [0,15; 0,92] p=0,0296	0,46 [0,23; 0,95] p=0,0357	-15,90% [-30,00%; -1,70%] p=0,0276	0,36 [0,16; 0,81] p=0,0130
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9908								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA]
Nein	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	21/84 (25,0%)	NA [29,27; NA]	0,49 [0,22; 1,07] p=0,0695	0,56 [0,29; 1,06] p=0,0752	-11,00% [-22,90%; 0,80%] p=0,0667	0,49 [0,24; 1,01] p=0,0521
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,2038								
Ja	4/23 (17,4%)	35,45 [22,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [20,11; NA]	0,74 [0,16; 3,47] p=0,7020	0,78 [0,23; 2,71] p=0,6987	-4,80% [-29,50%; 19,80%] p=0,7012	1,31 [0,32; 5,29] p=0,7061

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

	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
Nein	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	17/70 (24,3%)	NA [27,04; NA]	0,53 [0,22; 1,25] p=0,1460	0,60 [0,29; 1,21] p=0,1523	-9,80% [-22,80%; 3,20%] p=0,1409	0,46 [0,21; 1,01] p=0,0542
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9707								
Ja	2/8 (25,0%)	35,45 [7,49; NA]	2/8 (25,0%)	22,05 [14,23; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000	0,52 [0,04; 6,21] p=0,6020
Nein	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [29,27; NA]	0,54 [0,24; 1,19] p=0,1229	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1280	-9,50% [-21,40%; 2,50%] p=0,1208	0,55 [0,27; 1,13] p=0,1024
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5139								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	12/39 (30,8%)	33,08 [27,04; NA]	0,35 [0,11; 1,12] p=0,0731	0,44 [0,17; 1,13] p=0,0867	-17,30% [-35,50%; 0,90%] p=0,0631	0,43 [0,15; 1,23] p=0,1143
Nein	9/55 (16,4%)	NA [32,46; NA]	9/49 (18,4%)	NA [23,43; NA]	0,87 [0,32; 2,40] p=0,7885	0,89 [0,39; 2,06] p=0,7875	-2,00% [-16,60%; 12,60%] p=0,7879	0,69 [0,27; 1,74] p=0,4266
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4499								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [35,45; NA]	12/54 (22,2%)	NA [29,27; NA]	0,73 [0,29; 1,86] p=0,5093	0,78 [0,36; 1,65] p=0,5088	-5,00% [-19,70%; 9,80%] p=0,5080	0,69 [0,30; 1,60] p=0,3911
> 10	4/34 (11,8%)	NA [22,08; NA]	9/34 (26,5%)	32,79 [20,20; NA]	0,37 [0,10; 1,35] p=0,1259	0,44 [0,15; 1,31] p=0,1402	-14,70% [-33,10%; 3,70%] p=0,1165	0,39 [0,12; 1,26] p=0,1136
PWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0181								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7%)	33,08 [14,49; NA]	0,24 [0,07; 0,84] p=0,0204	0,31 [0,11; 0,90] p=0,0311	-20,40% [-37,50%; -3,30%] p=0,0192	0,22 [0,07; 0,69] p=0,0099
Nein	10/49 (20,4%)	NA [32,46; NA]	10/51 (19,6%)	NA [29,27; NA]	1,05 [0,40; 2,80] p=0,9207	1,04 [0,47; 2,28] p=0,9203	0,80% [-14,90%; 16,50%] p=0,9203	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8264

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

	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: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, PWB: Physical Well-Being (Physisches Wohlbefinden), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

SWB (FACT-P)

Tabelle 4-189 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *SWB (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2								
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/92 (20,7%)	32,07 [14,78; NA]	12/88 (13,6%)	NA [30,69; NA]	1,65 [0,75; 3,63] p=0,2140	1,51 [0,78; 2,93] p=0,2184	7,00% [-3,90%; 18,00%] p=0,2091	1,72 [0,83; 3,55] p=0,1413
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,5846								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [13,47; NA]	4/29 (13,8%)	NA [13,01; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8822	0,91 [0,25; 3,30] p=0,8813	-1,30% [-18,30%; 15,70%] p=0,8814	1,11 [0,28; 4,43] p=0,8871

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	33,12 [4,60; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,62; 6,13] p=0,2549	1,71 [0,67; 4,33] p=0,2595	10,40% [-7,40%; 28,20%] p=0,2539	1,70 [0,60; 4,80] p=0,3202
≥ 75 Jahre	6/24 (25,0%)	30,55 [3,81; NA]	2/18 (11,1%)	31,28 [7,46; NA]	2,67 [0,47; 15,14] p=0,2624	2,25 [0,51; 9,87] p=0,2825	13,90% [-8,70%; 36,50%] p=0,2284	6,45 [0,77; 54,27] p=0,0864
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5949								
Kaukasisch	10/63 (15,9%)	33,12 [14,72; NA]	11/69 (15,9%)	NA [30,69; NA]	0,99 [0,39; 2,53] p=0,9914	1,00 [0,45; 2,18] p=0,9914	-0,10% [-12,60%; 12,40%] p=0,9914	1,26 [0,54; 2,98] p=0,5937
Asiatisch	4/12 (33,3%)	32,07 [4,60; NA]	1/13 (7,7%)	NA [3,71; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1167	4,33 [0,56; 33,53] p=0,1601	25,60% [-4,70%; 56,00%] p=0,0978	3,72 [0,41; 33,33] p=0,2404
Andere	5/17 (29,4%)	30,55 [2,92; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,40% [7,80%; 51,10%] p=0,0078	NA [NA; NA] NA
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2533								
Asien/Pazifik	4/19 (21,1%)	32,07 [4,60; NA]	2/19 (10,5%)	NA [7,46; NA]	2,27 [0,36; 14,19] p=0,3800	2,00 [0,41; 9,65] p=0,3880	10,50% [-12,40%; 33,50%] p=0,3686	2,01 [0,36; 11,05] p=0,4237
Europa	8/52 (15,4%)	30,55 [16,59; NA]	9/48 (18,8%)	NA [30,69; NA]	0,79 [0,28; 2,24] p=0,6561	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6550	-3,40% [-18,10%; 11,40%] p=0,6551	1,02 [0,39; 2,66] p=0,9621
Amerika	7/21 (33,3%)	18,86 [2,14; NA]	1/21 (4,8%)	31,28 [NA; NA]	10,00 [1,10; 90,59] p=0,0198	7,00 [0,94; 52,04] p=0,0573	28,60% [6,40%; 50,70%] p=0,0114	5,41 [0,65; 45,38] p=0,1195

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

	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
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8564								
0	14/57 (24,6%)	30,55 [14,72; NA]	9/61 (14,8%)	NA [30,69; NA]	1,88 [0,74; 4,77] p=0,1808	1,67 [0,78; 3,54] p=0,1861	9,80% [-4,50%; 24,10%] p=0,1784	1,85 [0,80; 4,29] p=0,1501
1	5/35 (14,3%)	33,12 [3,81; NA]	3/27 (11,1%)	NA [7,46; NA]	1,33 [0,29; 6,15] p=0,7138	1,29 [0,34; 4,91] p=0,7133	3,20% [-13,40%; 19,80%] p=0,7075	1,57 [0,37; 6,63] p=0,5359
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,5050								
Ja	2/26 (7,7%)	NA [2,92; NA]	2/27 (7,4%)	NA [7,46; NA]	1,04 [0,14; 8,00] p=0,9690	1,04 [0,16; 6,84] p=0,9687	0,30% [-13,90%; 14,50%] p=0,9687	1,02 [0,14; 7,23] p=0,9866
Nein	17/66 (25,8%)	30,55 [13,47; 33,12]	10/61 (16,4%)	NA [30,69; NA]	1,77 [0,74; 4,24] p=0,1993	1,57 [0,78; 3,16] p=0,2053	9,40% [-4,70%; 23,40%] p=0,1917	1,93 [0,88; 4,22] p=0,0987
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	19/86 (22,1%)	32,07 [14,78; NA]	12/84 (14,3%)	NA [30,69; NA]	1,70 [0,77; 3,77] p=0,1888	1,55 [0,80; 2,98] p=0,1935	7,80% [-3,70%; 19,30%] p=0,1844	1,75 [0,85; 3,60] p=0,1316
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3292								
Ja	4/23 (17,4%)	NA [4,60; NA]	1/18 (5,6%)	NA [7,46; NA]	3,58 [0,36; 35,23] p=0,2563	3,13 [0,38; 25,63] p=0,2875	11,80% [-6,90%; 30,60%] p=0,2162	4,46 [0,50; 40,06] p=0,1818
Nein	15/69 (21,7%)	32,07 [14,72; NA]	11/70 (15,7%)	NA [30,69; NA]	1,49 [0,63; 3,52] p=0,3642	1,38 [0,69; 2,79] p=0,3658	6,00% [-6,90%; 19,00%] p=0,3614	1,46 [0,67; 3,19] p=0,3435

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

	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
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9887								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,87; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	17/84 (20,2%)	32,07 [16,59; NA]	12/80 (15,0%)	NA [30,69; NA]	1,44 [0,64; 3,24] p=0,3809	1,35 [0,69; 2,64] p=0,3827	5,20% [-6,40%; 16,90%] p=0,3770	1,60 [0,77; 3,36] p=0,2110
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2746								
Ja	5/37 (13,5%)	33,12 [16,59; NA]	7/39 (17,9%)	NA [30,69; NA]	0,71 [0,20; 2,49] p=0,5985	0,75 [0,26; 2,16] p=0,5983	-4,40% [-20,80%; 11,90%] p=0,5943	1,03 [0,33; 3,25] p=0,9610
Nein	14/55 (25,5%)	27,63 [4,63; NA]	5/49 (10,2%)	NA [31,28; NA]	3,00 [0,99; 9,08] p=0,0456	2,50 [0,97; 6,42] p=0,0582	15,30% [1,00%; 29,50%] p=0,0365	2,40 [0,86; 6,67] p=0,0941
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,5074								
≤ 10	16/58 (27,6%)	32,07 [14,72; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,96; 6,82] p=0,0567	2,13 [0,95; 4,77] p=0,0667	14,60% [0,00%; 29,20%] p=0,0493	1,96 [0,81; 4,77] p=0,1375
> 10	3/34 (8,8%)	NA [3,81; NA]	5/34 (14,7%)	31,28 [30,69; NA]	0,56 [0,12; 2,56] p=0,4549	0,60 [0,16; 2,31] p=0,4583	-5,90% [-21,10%; 9,40%] p=0,4497	1,05 [0,25; 4,41] p=0,9472
SWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,5141								
Ja	9/43 (20,9%)	33,12 [4,53; NA]	7/37 (18,9%)	30,69 [30,69; NA]	1,13 [0,38; 3,42] p=0,8237	1,11 [0,46; 2,68] p=0,8229	2,00% [-15,50%; 19,50%] p=0,8220	1,21 [0,44; 3,35] p=0,7136
Nein	10/49 (20,4%)	30,55 [14,78; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,74; 7,49] p=0,1396	2,08 [0,77; 5,66] p=0,1505	10,60% [-3,30%; 24,50%] p=0,1356	2,21 [0,76; 6,48] p=0,1467

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

	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
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2								
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,17; 1,14] p=0,0838	0,48 [0,20; 1,13] p=0,0923	-8,30% [-17,70%; 1,10%] p=0,0824	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0596
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6578								
< 65 Jahre	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [30,62; NA]	0,58 [0,09; 3,73] p=0,5636	0,60 [0,11; 3,36] p=0,5652	-4,10% [-18,00%; 9,80%] p=0,5637	0,60 [0,10; 3,58] p=0,5718
≥ 65 bis < 75 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,16; 2,27] p=0,4586	0,65 [0,21; 2,04] p=0,4618	-6,00% [-21,40%; 9,50%] p=0,4488	0,48 [0,14; 1,66] p=0,2467
≥ 75 Jahre	1/24 (4,2%)	NA [35,94; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,27; NA]	0,15 [0,01; 1,50] p=0,0773	0,19 [0,02; 1,54] p=0,1190	-18,10% [-38,90%; 2,70%] p=0,0889	0,19 [0,02; 1,70] p=0,1375
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9081								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [35,94; NA]	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,58] p=0,2376	0,55 [0,20; 1,51] p=0,2462	-6,60% [-17,20%; 4,10%] p=0,2278	0,48 [0,17; 1,42] p=0,1854
Asiatisch	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/13 (15,4%)	NA [9,13; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,40% [-35,00%; 4,20%] p=0,1242	NA [NA; NA] p=0,9977
Andere	2/17 (11,8%)	NA [24,57; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,77; NA]	0,27 [0,03; 2,53] p=0,2412	0,35 [0,06; 1,98] p=0,2366	-21,60% [-62,30%; 19,10%] p=0,2991	0,25 [0,04; 1,81] p=0,1706
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9144								
Asien/Pazifik	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,70] p=0,5528	0,50 [0,05; 5,06] p=0,5572	-5,30% [-22,30%; 11,80%] p=0,5455	0,43 [0,04; 4,79] p=0,4942

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

	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
Europa	5/52 (9,6%)	NA [31,47; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,14; 1,49] p=0,1907	0,51 [0,18; 1,42] p=0,1996	-9,10% [-22,80%; 4,50%] p=0,1894	0,49 [0,16; 1,48] p=0,2073
Amerika	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/21 (14,3%)	NA [18,40; NA]	0,30 [0,03; 3,15] p=0,2989	0,33 [0,04; 2,95] p=0,3235	-9,50% [-27,00%; 8,00%] p=0,2867	0,30 [0,03; 2,88] p=0,2949
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1781								
0	6/57 (10,5%)	NA [35,94; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,23; 2,05] p=0,4927	0,71 [0,27; 1,88] p=0,4941	-4,20% [-16,20%; 7,70%] p=0,4879	0,61 [0,22; 1,73] p=0,3560
1	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,01; 1,18] p=0,0402	0,15 [0,02; 1,24] p=0,0793	-15,70% [-31,30%; 0,00%] p=0,0499	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0708
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9901								
Ja	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [18,40; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20% [-37,90%; -6,50%] p=0,0055	NA [NA; NA] p=0,9961
Nein	7/66 (10,6%)	NA [35,94; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,27; 2,31] p=0,6629	0,81 [0,31; 2,10] p=0,6623	-2,50% [-13,80%; 8,80%] p=0,6625	0,68 [0,25; 1,89] p=0,4651
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	7/86 (8,1%)	NA [NA; NA]	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,17; 1,16] p=0,0921	0,49 [0,21; 1,15] p=0,1008	-8,50% [-18,40%; 1,30%] p=0,0896	0,43 [0,17; 1,06] p=0,0679
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8979								
Ja	1/23 (4,3%)	NA [24,57; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,03; 4,37] p=0,4150	0,39 [0,04; 3,98] p=0,4279	-6,80% [-23,50%; 10,00%] p=0,4284	0,47 [0,04; 5,19] p=0,5359

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

	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
Nein	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,16; 1,31] p=0,1395	0,51 [0,20; 1,27] p=0,1490	-8,40% [-19,50%; 2,60%] p=0,1341	0,40 [0,15; 1,07] p=0,0688
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9916								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [3,61; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,18; 1,24] p=0,1226	0,51 [0,22; 1,22] p=0,1308	-7,90% [-17,90%; 2,10%] p=0,1213	0,45 [0,18; 1,14] p=0,0915
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,3319								
Ja	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,34] p=0,0577	0,18 [0,02; 1,39] p=0,0994	-12,70% [-25,20%; -0,20%] p=0,0462	0,17 [0,02; 1,39] p=0,0973
Nein	6/55 (10,9%)	NA [35,94; NA]	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,20; 1,96] p=0,4213	0,67 [0,25; 1,79] p=0,4228	-5,40% [-18,60%; 7,80%] p=0,4221	0,53 [0,18; 1,55] p=0,2463
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8185								
≤ 10	5/58 (8,6%)	NA [35,94; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,15; 1,51] p=0,2003	0,52 [0,18; 1,45] p=0,2090	-8,00% [-20,30%; 4,20%] p=0,1993	0,45 [0,15; 1,34] p=0,1515
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [30,62; NA]	0,36 [0,07; 2,01] p=0,2347	0,40 [0,08; 1,92] p=0,2525	-8,80% [-23,10%; 5,50%] p=0,2263	0,35 [0,07; 1,84] p=0,2173
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0939								
Ja	5/43 (11,6%)	NA [31,47; NA]	3/37 (8,1%)	NA [30,62; NA]	1,49 [0,33; 6,71] p=0,6031	1,43 [0,37; 5,60] p=0,6039	3,50% [-9,50%; 16,50%] p=0,5958	0,86 [0,20; 3,71] p=0,8442
Nein	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,74] p=0,0097	0,19 [0,04; 0,81] p=0,0249	-17,50% [-30,10%; -4,90%] p=0,0064	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0263

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

	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: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SWB: Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden), vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-190 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *SWB (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2								
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	34/92 (37,0%)	4,73 [2,76; 14,75]	34/88 (38,6%)	4,21 [2,79; 10,94]	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8168	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8162	-1,70% [-15,80%; 12,50%] p=0,8163	0,94 [0,58; 1,53] p=0,8166
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1159								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	2,89 [0,95; 16,59]	9/29 (31,0%)	7,66 [1,87; NA]	1,33 [0,46; 3,86] p=0,5986	1,21 [0,60; 2,44] p=0,5979	6,50% [-17,30%; 30,20%] p=0,5939	1,52 [0,64; 3,62] p=0,3481

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	13/36 (36,1%)	14,75 [2,79; 33,08]	18/41 (43,9%)	2,84 [0,99; 5,55]	0,72 [0,29; 1,81] p=0,4895	0,82 [0,47; 1,43] p=0,4906	-7,80% [-29,60%; 14,00%] p=0,4844	0,53 [0,25; 1,13] p=0,1024
≥ 75 Jahre	9/24 (37,5%)	3,71 [1,05; NA]	7/18 (38,9%)	4,67 [1,94; NA]	0,94 [0,27; 3,31] p=0,9278	0,96 [0,44; 2,10] p=0,9268	-1,40% [-31,10%; 28,30%] p=0,9270	1,37 [0,49; 3,79] p=0,5461
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9130								
Kaukasisch	20/63 (31,7%)	6,49 [2,76; 27,66]	28/69 (40,6%)	4,67 [2,79; 14,29]	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2938	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2967	-8,80% [-25,20%; 7,50%] p=0,2888	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6472
Asiatisch	6/12 (50,0%)	3,71 [0,92; NA]	5/13 (38,5%)	3,71 [0,89; NA]	1,60 [0,33; 7,85] p=0,5694	1,30 [0,53; 3,17] p=0,5636	11,50% [-27,20%; 50,30%] p=0,5592	0,89 [0,25; 3,11] p=0,8532
Andere	8/17 (47,1%)	3,88 [0,95; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,79; NA]	4,44 [0,42; 46,55] p=0,1996	2,82 [0,44; 18,12] p=0,2738	30,40% [-7,70%; 68,50%] p=0,1180	1,78 [0,22; 14,27] p=0,5883
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5321								
Asien/Pazifik	7/19 (36,8%)	12,91 [0,92; 33,08]	7/19 (36,8%)	3,78 [0,95; NA]	1,00 [0,27; 3,74] p=1,0000	1,00 [0,43; 2,30] p=1,0000	0,00% [-30,70%; 30,70%] p=1,0000	0,77 [0,24; 2,46] p=0,6560
Europa	18/52 (34,6%)	3,88 [2,76; 16,59]	22/48 (45,8%)	2,84 [1,87; 7,66]	0,63 [0,28; 1,40] p=0,2550	0,76 [0,47; 1,23] p=0,2555	-11,20% [-30,30%; 7,90%] p=0,2504	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6341
Amerika	9/21 (42,9%)	4,24 [1,05; 27,66]	5/21 (23,8%)	17,68 [1,87; NA]	2,40 [0,64; 9,03] p=0,1958	1,80 [0,72; 4,47] p=0,2058	19,00% [-8,90%; 47,00%] p=0,1813	1,76 [0,57; 5,44] p=0,3224
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1337								
0	24/57 (42,1%)	2,89 [1,87; 14,75]	23/61 (37,7%)	4,67 [2,79; 16,95]	1,20 [0,57; 2,51] p=0,6271	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6257	4,40% [-13,30%; 22,10%] p=0,6255	1,23 [0,69; 2,19] p=0,4871

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

	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
1	10/35 (28,6%)	12,91 [1,05; 30,46]	11/27 (40,7%)	3,71 [1,84; 7,66]	0,58 [0,20; 1,68] p=0,3194	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3162	-12,20% [-36,00%; 11,70%] p=0,3167	0,44 [0,17; 1,14] p=0,0912
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7887								
Ja	7/26 (26,9%)	16,59 [0,99; NA]	6/27 (22,2%)	14,29 [1,94; NA]	1,29 [0,37; 4,52] p=0,6937	1,21 [0,47; 3,13] p=0,6916	4,70% [-18,50%; 27,90%] p=0,6908	1,18 [0,40; 3,52] p=0,7636
Nein	27/66 (40,9%)	3,71 [2,76; 14,75]	28/61 (45,9%)	3,68 [1,87; 7,66]	0,82 [0,40; 1,65] p=0,5720	0,89 [0,60; 1,33] p=0,5705	-5,00% [-22,20%; 12,20%] p=0,5702	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6288
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9895								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [1,81; NA]	1/4 (25,0%)	NA [3,68; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	1,41 [0,09; 23,57] p=0,8092
Nein	33/86 (38,4%)	4,73 [2,79; 14,75]	33/84 (39,3%)	4,21 [2,79; 10,94]	0,96 [0,52; 1,78] p=0,9030	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9027	-0,90% [-15,60%; 13,70%] p=0,9027	0,94 [0,58; 1,54] p=0,8189
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0596								
Ja	8/23 (34,8%)	2,83 [0,95; NA]	4/18 (22,2%)	NA [0,92; NA]	1,87 [0,46; 7,60] p=0,3862	1,56 [0,56; 4,38] p=0,3937	12,60% [-14,80%; 39,90%] p=0,3680	2,14 [0,64; 7,17] p=0,2190
Nein	26/69 (37,7%)	5,58 [2,76; 18,43]	30/70 (42,9%)	3,73 [2,79; 7,66]	0,81 [0,41; 1,59] p=0,5354	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5349	-5,20% [-21,50%; 11,10%] p=0,5333	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2293
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9743								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,81; NA]	1/8 (12,5%)	14,29 [NA; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,41 [0,13; 15,84] p=0,7832
Nein	32/84 (38,1%)	3,79 [2,76; 14,75]	33/80 (41,3%)	3,75 [2,79; 7,66]	0,88 [0,47; 1,64] p=0,6806	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6798	-3,20% [-18,10%; 11,80%] p=0,6796	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9020

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

	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
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6680								
Ja	12/37 (32,4%)	3,38 [0,99; 33,08]	17/39 (43,6%)	4,21 [2,79; NA]	0,62 [0,24; 1,58] p=0,3201	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3230	-11,20% [-32,80%; 10,50%] p=0,3130	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8800
Nein	22/55 (40,0%)	5,55 [2,76; 16,59]	17/49 (34,7%)	4,17 [1,87; 14,29]	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5787	1,15 [0,70; 1,91] p=0,5787	5,30% [-13,30%; 23,90%] p=0,5757	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4497
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7517								
≤ 10	28/58 (48,3%)	3,71 [2,76; 12,91]	21/54 (38,9%)	2,89 [1,87; 5,55]	1,47 [0,69; 3,11] p=0,3192	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3215	9,40% [-8,90%; 27,70%] p=0,3144	0,92 [0,51; 1,63] p=0,7659
> 10	6/34 (17,6%)	27,66 [0,99; NA]	13/34 (38,2%)	7,66 [2,79; 18,40]	0,35 [0,11; 1,06] p=0,0604	0,46 [0,20; 1,07] p=0,0721	-20,60% [-41,30%; 0,20%] p=0,0519	0,68 [0,24; 1,93] p=0,4712
SWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,5799								
Ja	14/43 (32,6%)	14,75 [1,05; 30,46]	16/37 (43,2%)	4,67 [2,79; 16,95]	0,63 [0,26; 1,58] p=0,3280	0,75 [0,43; 1,33] p=0,3264	-10,70% [-31,90%; 10,60%] p=0,3240	0,70 [0,32; 1,53] p=0,3721
Nein	20/49 (40,8%)	3,71 [2,76; 7,42]	18/51 (35,3%)	3,71 [0,99; NA]	1,26 [0,56; 2,84] p=0,5715	1,16 [0,70; 1,91] p=0,5702	5,50% [-13,50%; 24,50%] p=0,5691	1,05 [0,55; 2,01] p=0,8736
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2								
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,34; 2,66] p=0,9260	0,96 [0,38; 2,44] p=0,9258	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9258	0,91 [0,34; 2,44] p=0,8566

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

	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
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5070								
Kaukasisch	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,17; 2,16] p=0,4324	0,63 [0,19; 2,04] p=0,4363	-3,80% [-13,10%; 5,50%] p=0,4251	0,63 [0,18; 2,14] p=0,4537
Asiatisch	3/12 (25,0%)	33,25 [16,53; NA]	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,35; 45,10] p=0,2479	3,25 [0,39; 27,15] p=0,2765	17,30% [-11,20%; 45,80%] p=0,2333	2,55 [0,26; 25,01] p=0,4222
Andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3770								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	NA [30,36; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,38 [0,32; 35,79] p=0,2969	3,00 [0,34; 26,33] p=0,3215	10,50% [-8,70%; 29,80%] p=0,2832	2,20 [0,23; 21,55] p=0,4968
Europa	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,09; 1,48] p=0,1442	0,40 [0,11; 1,44] p=0,1602	-8,80% [-20,60%; 3,00%] p=0,1441	0,38 [0,10; 1,47] p=0,1608
Amerika	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371	NA [NA; NA] NA
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3667								
0	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,38; 4,58] p=0,6649	1,28 [0,41; 3,98] p=0,6645	2,30% [-8,20%; 12,90%] p=0,6645	1,22 [0,37; 4,01] p=0,7423
1	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,07; 3,13] p=0,4428	0,51 [0,09; 2,86] p=0,4479	-5,40% [-19,50%; 8,70%] p=0,4541	0,50 [0,08; 2,98] p=0,4445
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1646								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,33; 34,91] p=0,2850	3,12 [0,35; 28,07] p=0,3109	7,80% [-6,40%; 22,00%] p=0,2794	3,69 [0,38; 35,58] p=0,2586

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

	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
Nein	5/66 (7,6%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,19; 2,11] p=0,4547	0,66 [0,22; 1,97] p=0,4567	-3,90% [-14,10%; 6,30%] p=0,4551	0,58 [0,18; 1,83] p=0,3501
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=1,0000								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,35; 2,73] p=0,9607	0,98 [0,38; 2,48] p=0,9606	-0,20% [-9,00%; 8,60%] p=0,9606	0,93 [0,35; 2,49] p=0,8905
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9913								
Ja	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10% [-25,60%; 3,40%] p=0,1336	NA [NA; NA] p=0,9977
Nein	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5552	1,35 [0,49; 3,69] p=0,5558	3,00% [-7,00%; 13,00%] p=0,5537	1,22 [0,42; 3,52] p=0,7177
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9925								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [1,74; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,28; 2,37] p=0,7122	0,83 [0,32; 2,19] p=0,7117	-1,70% [-10,50%; 7,20%] p=0,7117	0,79 [0,29; 2,18] p=0,6500
SWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3240								
≤ 10	7/58 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,40; 4,52] p=0,6325	1,30 [0,44; 3,86] p=0,6325	2,80% [-8,60%; 14,20%] p=0,6292	1,21 [0,38; 3,83] p=0,7418
> 10	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,17] p=0,3062	0,33 [0,04; 3,05] p=0,3305	-5,90% [-17,00%; 5,20%] p=0,2988	0,36 [0,04; 3,42] p=0,3714

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,12; 2,29] p=0,3936	0,57 [0,15; 2,11] p=0,4001	-6,30% [-20,40%; 7,80%] p=0,3808	0,65 [0,16; 2,58] p=0,5356
≥ 75 Jahre	7/24 (29,2%)	NA [5,58; NA]	6/18 (33,3%)	27,60 [1,87; NA]	0,82 [0,22; 3,07] p=0,7752	0,88 [0,35; 2,16] p=0,7720	-4,20% [-32,50%; 24,20%] p=0,7735	0,68 [0,23; 2,02] p=0,4813
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4991								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	13/69 (18,8%)	NA [27,60; NA]	0,54 [0,20; 1,45] p=0,2178	0,59 [0,25; 1,38] p=0,2250	-7,70% [-19,80%; 4,30%] p=0,2089	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2464
Asiatisch	3/12 (25,0%)	44,29 [2,79; NA]	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,35; 45,10] p=0,2479	3,25 [0,39; 27,15] p=0,2765	17,30% [-11,20%; 45,80%] p=0,2333	2,75 [0,25; 30,32] p=0,4100
Andere	3/17 (17,6%)	NA [2,92; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5716								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	44,29 [4,60; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,17; 5,72] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,34] p=1,0000	0,00% [-23,20%; 23,20%] p=1,0000	1,00 [0,17; 6,01] p=0,9968
Europa	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,10; 1,82] p=0,2424	0,46 [0,12; 1,74] p=0,2542	-6,70% [-18,00%; 4,60%] p=0,2430	0,44 [0,11; 1,76] p=0,2471
Amerika	7/21 (33,3%)	NA [2,92; NA]	5/21 (23,8%)	27,60 [7,49; NA]	1,60 [0,41; 6,19] p=0,4997	1,40 [0,53; 3,71] p=0,4989	9,50% [-17,60%; 36,70%] p=0,4921	1,10 [0,35; 3,48] p=0,8731
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2657								
0	8/57 (14,0%)	44,29 [44,29; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,48; 4,62] p=0,4828	1,43 [0,53; 3,86] p=0,4838	4,20% [-7,50%; 15,90%] p=0,4822	1,22 [0,41; 3,64] p=0,7170

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

	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
1	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	27,60 [5,78; NA]	0,40 [0,11; 1,39] p=0,1444	0,48 [0,18; 1,31] p=0,1520	-15,30% [-36,10%; 5,40%] p=0,1475	0,50 [0,16; 1,53] p=0,2256
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7641								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [2,92; NA]	4/27 (14,8%)	NA [16,66; NA]	0,75 [0,15; 3,73] p=0,7272	0,78 [0,19; 3,15] p=0,7258	-3,30% [-21,50%; 14,90%] p=0,7239	1,07 [0,23; 4,87] p=0,9337
Nein	10/66 (15,2%)	44,29 [44,29; NA]	10/61 (16,4%)	NA [27,60; NA]	0,91 [0,35; 2,37] p=0,8484	0,92 [0,41; 2,07] p=0,8478	-1,20% [-13,90%; 11,50%] p=0,8479	0,77 [0,31; 1,89] p=0,5634
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	13/86 (15,1%)	44,29 [44,29; NA]	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7828	0,91 [0,45; 1,81] p=0,7823	-1,60% [-12,50%; 9,40%] p=0,7822	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6684
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3985								
Ja	4/23 (17,4%)	NA [5,58; NA]	2/18 (11,1%)	NA [5,78; NA]	1,68 [0,27; 10,43] p=0,5771	1,56 [0,32; 7,61] p=0,5787	6,30% [-15,00%; 27,50%] p=0,5621	1,49 [0,27; 8,16] p=0,6486
Nein	9/69 (13,0%)	44,29 [44,29; NA]	12/70 (17,1%)	NA [27,60; NA]	0,72 [0,28; 1,85] p=0,5014	0,76 [0,34; 1,69] p=0,5019	-4,10% [-16,00%; 7,80%] p=0,4988	0,68 [0,28; 1,67] p=0,4038
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5548								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,79; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,43 [0,13; 15,79] p=0,7722
Nein	11/84 (13,1%)	44,29 [44,29; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5689	0,81 [0,38; 1,69] p=0,5687	-3,20% [-14,00%; 7,70%] p=0,5682	0,75 [0,33; 1,71] p=0,4895

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2120								
Ja	4/37 (10,8%)	44,29 [44,29; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,17; 2,58] p=0,5581	0,70 [0,21; 2,29] p=0,5587	-4,60% [-19,70%; 10,50%] p=0,5530	0,42 [0,11; 1,70] p=0,2256
Nein	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	8/49 (16,3%)	NA [27,60; NA]	1,00 [0,35; 2,84] p=0,9959	1,00 [0,42; 2,40] p=0,9959	0,00% [-14,20%; 14,30%] p=0,9959	1,22 [0,47; 3,17] p=0,6808
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0213								
≤ 10	11/58 (19,0%)	44,29 [44,29; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,87; 9,83] p=0,0740	2,56 [0,87; 7,56] p=0,0888	11,60% [-0,70%; 23,80%] p=0,0649	2,21 [0,69; 7,06] p=0,1790
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	27,60 [5,78; NA]	0,15 [0,03; 0,75] p=0,0115	0,20 [0,05; 0,85] p=0,0287	-23,50% [-40,80%; -6,30%] p=0,0075	0,21 [0,04; 0,98] p=0,0475
FWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,6496								
Ja	6/43 (14,0%)	NA [7,39; NA]	9/37 (24,3%)	27,60 [7,49; NA]	0,51 [0,16; 1,58] p=0,2390	0,57 [0,23; 1,46] p=0,2439	-10,40% [-27,60%; 6,90%] p=0,2393	0,70 [0,25; 2,00] p=0,5090
Nein	7/49 (14,3%)	44,29 [44,29; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,45; 5,20] p=0,4927	1,46 [0,50; 4,29] p=0,4939	4,50% [-8,30%; 17,20%] p=0,4909	1,07 [0,33; 3,51] p=0,9088

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

	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) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FWB: Functioncal Well-Being (Funktionales Wohlbefinden), HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-192 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *FWB (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 4,2								
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/92 (51,1%)	3,75 [2,79; 7,39]	52/88 (59,1%)	4,89 [2,79; 7,49]	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2819	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2816	-8,00% [-22,50%; 6,50%] p=0,2788	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3218

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

	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7471								
< 65 Jahre	13/32 (40,6%)	3,75 [1,87; 16,59]	14/29 (48,3%)	4,65 [0,99; 13,01]	0,73 [0,27; 2,02] p=0,5513	0,84 [0,48; 1,48] p=0,5483	-7,70% [-32,60%; 17,30%] p=0,5471	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5570
≥ 65 bis < 75 Jahre	22/36 (61,1%)	3,65 [1,84; 7,36]	29/41 (70,7%)	3,25 [1,81; 9,17]	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3762	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3803	-9,60% [-30,80%; 11,50%] p=0,3728	1,02 [0,58; 1,79] p=0,9361
≥ 75 Jahre	12/24 (50,0%)	6,50 [1,87; NA]	9/18 (50,0%)	5,55 [2,79; 16,95]	1,00 [0,29; 3,40] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,84] p=1,0000	0,00% [-30,60%; 30,60%] p=1,0000	0,78 [0,32; 1,89] p=0,5797
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6297								
Kaukasisch	32/63 (50,8%)	5,06 [2,79; 12,95]	42/69 (60,9%)	5,06 [2,73; 9,17]	0,66 [0,33; 1,32] p=0,2458	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2495	-10,10% [-27,00%; 6,80%] p=0,2421	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1498
Asiatisch	6/12 (50,0%)	2,33 [0,92; NA]	9/13 (69,2%)	2,79 [0,92; 16,59]	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3367	0,72 [0,37; 1,41] p=0,3425	-19,20% [-57,00%; 18,60%] p=0,3188	0,99 [0,35; 2,78] p=0,9793
Andere	9/17 (52,9%)	3,79 [1,84; 7,39]	1/6 (16,7%)	NA [2,79; NA]	5,63 [0,54; 58,91] p=0,1318	3,18 [0,50; 20,09] p=0,2194	36,30% [-1,80%; 74,40%] p=0,0621	1,39 [0,17; 11,63] p=0,7608
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3857								
Asien/Pazifik	8/19 (42,1%)	2,79 [0,95; NA]	14/19 (73,7%)	5,55 [1,87; 13,01]	0,26 [0,07; 1,02] p=0,0517	0,57 [0,32; 1,03] p=0,0638	-31,60% [-61,30%; -1,80%] p=0,0375	1,18 [0,49; 2,88] p=0,7097
Europa	26/52 (50,0%)	2,86 [1,87; 5,55]	26/48 (54,2%)	3,76 [1,87; 9,17]	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6785	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6767	-4,20% [-23,70%; 15,40%] p=0,6766	0,92 [0,53; 1,59] p=0,7609
Amerika	13/21 (61,9%)	12,95 [3,75; 27,43]	12/21 (57,1%)	5,06 [0,99; 11,17]	1,22 [0,35; 4,19] p=0,7561	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7536	4,80% [-24,90%; 34,40%] p=0,7530	0,44 [0,19; 1,02] p=0,0543

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

	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5652								
0	32/57 (56,1%)	2,92 [2,56; 5,78]	37/61 (60,7%)	3,81 [1,91; 9,23]	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6204	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6200	-4,50% [-22,30%; 13,30%] p=0,6187	0,91 [0,56; 1,47] p=0,7031
1	15/35 (42,9%)	7,98 [1,87; 23,29]	15/27 (55,6%)	5,13 [1,87; 12,91]	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3251	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3187	-12,70% [-37,60%; 12,20%] p=0,3176	0,71 [0,34; 1,48] p=0,3585
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,5789								
Ja	10/26 (38,5%)	6,50 [1,97; NA]	14/27 (51,9%)	5,49 [2,00; 13,01]	0,58 [0,20; 1,73] p=0,3322	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3348	-13,40% [-39,90%; 13,20%] p=0,3229	0,97 [0,42; 2,21] p=0,9360
Nein	37/66 (56,1%)	3,71 [2,69; 7,39]	38/61 (62,3%)	3,71 [1,87; 9,23]	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4771	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4751	-6,20% [-23,30%; 10,80%] p=0,4740	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2391
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,2816								
Ja	3/6 (50,0%)	1,81 [0,95; NA]	2/4 (50,0%)	6,01 [2,79; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	3,35 [0,34; 33,36] p=0,3029
Nein	44/86 (51,2%)	4,63 [2,79; 9,27]	50/84 (59,5%)	4,89 [2,79; 7,49]	0,71 [0,39; 1,31] p=0,2744	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2746	-8,40% [-23,30%; 6,50%] p=0,2712	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2454
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9826								
Ja	15/23 (65,2%)	5,55 [1,87; 14,72]	11/18 (61,1%)	4,30 [0,95; 11,17]	1,19 [0,33; 4,29] p=0,7890	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7881	4,10% [-25,70%; 33,90%] p=0,7869	0,71 [0,32; 1,60] p=0,4143
Nein	32/69 (46,4%)	3,68 [2,76; 9,27]	41/70 (58,6%)	5,06 [1,91; 9,23]	0,61 [0,31; 1,20] p=0,1515	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1543	-12,20% [-28,70%; 4,30%] p=0,1470	0,82 [0,51; 1,31] p=0,4037

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

	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 ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,2464								
Ja	4/8 (50,0%)	6,50 [1,84; NA]	2/8 (25,0%)	16,59 [5,06; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	1,76 [0,29; 10,77] p=0,5406
Nein	43/84 (51,2%)	3,71 [2,76; 7,98]	50/80 (62,5%)	3,78 [2,73; 5,68]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1452	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1460	-11,30% [-26,40%; 3,80%] p=0,1411	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2220
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6398								
Ja	22/37 (59,5%)	4,57 [2,79; 9,27]	25/39 (64,1%)	4,68 [1,81; 11,07]	0,82 [0,33; 2,08] p=0,6791	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6780	-4,60% [-26,50%; 17,20%] p=0,6769	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3132
Nein	25/55 (45,5%)	3,75 [1,87; 14,72]	27/49 (55,1%)	4,89 [2,73; 9,23]	0,68 [0,31; 1,47] p=0,3283	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3263	-9,60% [-28,80%; 9,50%] p=0,3237	0,94 [0,54; 1,62] p=0,8183
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8432								
≤ 10	36/58 (62,1%)	3,71 [2,76; 7,36]	31/54 (57,4%)	5,13 [2,79; 9,23]	1,21 [0,57; 2,59] p=0,6167	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6163	4,70% [-13,50%; 22,80%] p=0,6149	0,87 [0,53; 1,41] p=0,5648
> 10	11/34 (32,4%)	7,39 [1,81; NA]	21/34 (61,8%)	4,89 [1,87; 14,09]	0,30 [0,11; 0,80] p=0,0159	0,52 [0,30; 0,91] p=0,0220	-29,40% [-52,10%; -6,70%] p=0,0110	0,79 [0,37; 1,66] p=0,5259
FWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,5012								
Ja	16/43 (37,2%)	4,57 [1,87; 16,59]	22/37 (59,5%)	5,49 [1,87; 9,23]	0,40 [0,16; 0,99] p=0,0483	0,63 [0,39; 1,00] p=0,0510	-22,30% [-43,70%; -0,80%] p=0,0418	0,69 [0,36; 1,34] p=0,2740
Nein	31/49 (63,3%)	3,75 [2,79; 7,36]	30/51 (58,8%)	3,75 [2,00; 10,94]	1,21 [0,54; 2,70] p=0,6506	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6490	4,40% [-14,70%; 23,50%] p=0,6485	0,90 [0,54; 1,51] p=0,7001

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

	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) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2								
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [34,14; NA]	21/88 (23,9%)	NA [30,36; NA]	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2063	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2093	-7,60% [-19,20%; 4,10%] p=0,2044	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1437
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9066								
< 65 Jahre	3/32 (9,4%)	NA [27,66; NA]	6/29 (20,7%)	NA [22,05; NA]	0,40 [0,09; 1,76] p=0,2171	0,45 [0,13; 1,65] p=0,2297	-11,30% [-29,20%; 6,60%] p=0,2146	0,47 [0,12; 1,89] p=0,2859
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [33,02; NA]	12/41 (29,3%)	NA [20,14; NA]	0,81 [0,29; 2,21] p=0,6768	0,85 [0,41; 1,79] p=0,6760	-4,30% [-24,10%; 15,60%] p=0,6734	0,63 [0,26; 1,52] p=0,3023
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	35,02 [22,08; NA]	3/18 (16,7%)	NA [20,34; NA]	0,71 [0,13; 4,04] p=0,7059	0,75 [0,17; 3,29] p=0,7030	-4,20% [-25,90%; 17,50%] p=0,7068	0,65 [0,13; 3,29] p=0,6044
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7788								
Kaukasisch	10/63 (15,9%)	NA [35,02; NA]	16/69 (23,2%)	NA [30,36; NA]	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2930	0,69 [0,34; 1,40] p=0,2971	-7,30% [-20,80%; 6,10%] p=0,2860	0,64 [0,29; 1,42] p=0,2749
Asiatisch	2/12 (16,7%)	33,25 [12,85; NA]	5/13 (38,5%)	20,14 [9,13; NA]	0,32 [0,05; 2,11] p=0,2348	0,43 [0,10; 1,83] p=0,2550	-21,80% [-55,60%; 12,00%] p=0,2066	0,33 [0,06; 1,72] p=0,1882
Andere	3/17 (17,6%)	34,14 [27,66; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5766								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	NA [33,02; NA]	5/19 (26,3%)	NA [20,07; NA]	0,53 [0,11; 2,60] p=0,4323	0,60 [0,17; 2,16] p=0,4349	-10,50% [-36,20%; 15,20%] p=0,4222	0,47 [0,11; 1,97] p=0,3001

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

	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
Europa	10/52 (19,2%)	NA [27,66; NA]	11/48 (22,9%)	NA [27,89; NA]	0,80 [0,31; 2,10] p=0,6528	0,84 [0,39; 1,80] p=0,6516	-3,70% [-19,70%; 12,30%] p=0,6517	0,82 [0,35; 1,93] p=0,6468
Amerika	2/21 (9,5%)	NA [34,14; NA]	5/21 (23,8%)	NA [14,78; NA]	0,34 [0,06; 1,98] p=0,2197	0,40 [0,09; 1,84] p=0,2387	-14,30% [-36,40%; 7,80%] p=0,2057	0,28 [0,05; 1,55] p=0,1456
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8950								
0	10/57 (17,5%)	NA [33,25; NA]	16/61 (26,2%)	NA [30,36; NA]	0,60 [0,25; 1,46] p=0,2573	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2620	-8,70% [-23,50%; 6,10%] p=0,2504	0,59 [0,27; 1,31] p=0,1976
1	5/35 (14,3%)	NA [35,45; NA]	5/27 (18,5%)	NA [20,07; NA]	0,73 [0,19; 2,85] p=0,6558	0,77 [0,25; 2,40] p=0,6536	-4,20% [-22,90%; 14,50%] p=0,6570	0,66 [0,19; 2,31] p=0,5190
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0847								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [27,66; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,33; 34,91] p=0,2850	3,12 [0,35; 28,07] p=0,3109	7,80% [-6,40%; 22,00%] p=0,2794	3,21 [0,33; 31,31] p=0,3155
Nein	12/66 (18,2%)	NA [34,14; NA]	20/61 (32,8%)	NA [20,34; NA]	0,46 [0,20; 1,04] p=0,0592	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0646	-14,60% [-29,60%; 0,40%] p=0,0565	0,45 [0,22; 0,92] p=0,0281
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9895								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [0,89; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	13/86 (15,1%)	NA [34,14; NA]	21/84 (25,0%)	NA [30,36; NA]	0,53 [0,25; 1,15] p=0,1083	0,60 [0,32; 1,13] p=0,1134	-9,90% [-21,80%; 2,10%] p=0,1053	0,53 [0,27; 1,06] p=0,0724
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8148								
Ja	4/23 (17,4%)	35,45 [12,85; NA]	6/18 (33,3%)	NA [14,78; NA]	0,42 [0,10; 1,81] p=0,2439	0,52 [0,17; 1,57] p=0,2483	-15,90% [-42,70%; 10,80%] p=0,2423	0,69 [0,19; 2,46] p=0,5654

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

	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
Nein	11/69 (15,9%)	NA [34,14; NA]	15/70 (21,4%)	NA [30,36; NA]	0,69 [0,29; 1,65] p=0,4086	0,74 [0,37; 1,50] p=0,4099	-5,50% [-18,40%; 7,40%] p=0,4053	0,58 [0,27; 1,28] p=0,1796
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Interaktion: p=0,9904								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [35,45; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	14/84 (16,7%)	NA [34,14; NA]	21/80 (26,3%)	NA [30,36; NA]	0,56 [0,26; 1,20] p=0,1355	0,64 [0,35; 1,16] p=0,1398	-9,60% [-22,10%; 2,90%] p=0,1332	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1062
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7824								
Ja	8/37 (21,6%)	NA [33,02; NA]	12/39 (30,8%)	NA [22,05; NA]	0,62 [0,22; 1,75] p=0,3685	0,70 [0,32; 1,52] p=0,3712	-9,10% [-28,80%; 10,50%] p=0,3613	0,66 [0,27; 1,62] p=0,3642
Nein	7/55 (12,7%)	NA [34,14; NA]	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,22; 1,90] p=0,4284	0,69 [0,28; 1,72] p=0,4293	-5,60% [-19,60%; 8,30%] p=0,4287	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3034
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9674								
≤ 10	10/58 (17,2%)	35,45 [33,25; NA]	13/54 (24,1%)	NA [27,89; NA]	0,66 [0,26; 1,66] p=0,3732	0,72 [0,34; 1,50] p=0,3743	-6,80% [-21,80%; 8,20%] p=0,3715	0,61 [0,27; 1,40] p=0,2463
> 10	5/34 (14,7%)	NA [22,08; NA]	8/34 (23,5%)	NA [22,05; NA]	0,56 [0,16; 1,93] p=0,3584	0,63 [0,23; 1,72] p=0,3623	-8,80% [-27,40%; 9,80%] p=0,3518	0,61 [0,20; 1,86] p=0,3837
FWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1090								
Ja	6/43 (14,0%)	NA [34,14; NA]	11/37 (29,7%)	30,36 [12,88; NA]	0,38 [0,13; 1,17] p=0,0874	0,47 [0,19; 1,15] p=0,0966	-15,80% [-33,80%; 2,20%] p=0,0859	0,35 [0,13; 0,97] p=0,0437

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

	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
Nein	9/49 (18,4%)	NA [33,02; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,34; 2,51] p=0,8750	0,94 [0,42; 2,11] p=0,8745	-1,20% [-16,60%; 14,10%] p=0,8743	0,95 [0,39; 2,33] p=0,9076

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
 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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FWB: Functioncal Well-Being (Funktionales Wohlbefinden), HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

EWB (FACT-P)

Tabelle 4-193 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: EWB (FACT-P) - Verbesserung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,23; 2,10] p=0,5212	0,72 [0,26; 1,98] p=0,5223	-2,60% [-10,40%; 5,30%] p=0,5209	0,64 [0,22; 1,83] p=0,4002

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Kaukasisch	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,15; 1,81] p=0,2969	0,55 [0,17; 1,73] p=0,3050	-5,20% [-14,90%; 4,40%] p=0,2873	0,49 [0,15; 1,62] p=0,2418
Asiatisch	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Andere	2/17 (11,8%)	NA [9,23; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
EWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9919								
Ja	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	6/66 (9,1%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,24; 2,44] p=0,6591	0,79 [0,28; 2,23] p=0,6586	-2,40% [-13,00%; 8,20%] p=0,6589	0,72 [0,24; 2,15] p=0,5601
EWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,24; 2,15] p=0,5470	0,73 [0,27; 2,02] p=0,5478	-2,50% [-10,80%; 5,70%] p=0,5461	0,64 [0,22; 1,86] p=0,4150
EWB (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9931								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [9,23; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Nein	3/69 (4,3%)	NA [NA; NA]	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,39] p=0,1234	0,38 [0,10; 1,38] p=0,1403	-7,10% [-16,00%; 1,80%] p=0,1177	0,41 [0,11; 1,54] p=0,1871

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

	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 Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,23; 2,09] p=0,5141	0,71 [0,26; 1,97] p=0,5151	-2,90% [-11,40%; 5,70%] p=0,5138	0,64 [0,22; 1,83] p=0,4033
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,40; 5,38] p=0,5639	1,44 [0,42; 4,91] p=0,5654	2,00% [-4,70%; 8,60%] p=0,5610	1,28 [0,36; 4,54] p=0,7045
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	4/80 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,40; 5,38] p=0,5677	1,43 [0,42; 4,88] p=0,5690	2,10% [-5,10%; 9,40%] p=0,5645	1,30 [0,37; 4,62] p=0,6834
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: 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, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Tabelle 4-194 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *EWB (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 ≥ Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/92 (51,1%)	4,80 [2,76; 7,46]	45/88 (51,1%)	5,13 [2,79; 9,27]	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9947	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9947	0,00% [-14,70%; 14,60%] p=0,9947	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6183
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7452								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	2,92 [0,95; 16,59]	10/29 (34,5%)	13,19 [0,92; 16,59]	1,14 [0,40; 3,25] p=0,8080	1,09 [0,56; 2,13] p=0,8068	3,00% [-21,10%; 27,10%] p=0,8061	1,10 [0,46; 2,62] p=0,8267
≥ 65 bis < 75 Jahre	23/36 (63,9%)	5,52 [2,73; 9,27]	26/41 (63,4%)	3,98 [2,79; 9,23]	1,02 [0,40; 2,59] p=0,9658	1,01 [0,72; 1,41] p=0,9656	0,50% [-21,10%; 22,00%] p=0,9656	0,84 [0,48; 1,48] p=0,5513
≥ 75 Jahre	12/24 (50,0%)	4,63 [2,07; 24,87]	9/18 (50,0%)	5,13 [0,95; 16,95]	1,00 [0,29; 3,40] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,84] p=1,0000	0,00% [-30,60%; 30,60%] p=1,0000	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6482
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0262								
Kaukasisch	30/63 (47,6%)	7,42 [4,57; 16,59]	37/69 (53,6%)	5,06 [2,79; 10,84]	0,79 [0,40; 1,56] p=0,4924	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4929	-6,00% [-23,00%; 11,00%] p=0,4899	0,67 [0,41; 1,09] p=0,1076
Asiatisch	6/12 (50,0%)	4,12 [0,95; NA]	7/13 (53,8%)	4,73 [1,87; NA]	0,86 [0,18; 4,13] p=0,8505	0,93 [0,43; 1,98] p=0,8479	-3,80% [-43,00%; 35,30%] p=0,8474	0,85 [0,24; 2,99] p=0,8063
Andere	11/17 (64,7%)	1,87 [0,92; 2,07]	1/6 (16,7%)	30,19 [NA; NA]	9,17 [0,86; 97,69] p=0,0476	3,88 [0,63; 24,04] p=0,1448	48,00% [10,60%; 85,50%] p=0,0120	NA [NA; NA] NA

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

	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 ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1483								
Asien/Pazifik	10/19 (52,6%)	3,71 [0,95; 23,62]	10/19 (52,6%)	4,73 [1,87; 16,59]	1,00 [0,28; 3,57] p=1,0000	1,00 [0,55; 1,83] p=1,0000	0,00% [-31,80%; 31,80%] p=1,0000	0,87 [0,34; 2,23] p=0,7715
Europa	27/52 (51,9%)	2,83 [1,87; 5,55]	24/48 (50,0%)	5,78 [1,87; 14,09]	1,08 [0,49; 2,37] p=0,8483	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8477	1,90% [-17,70%; 21,50%] p=0,8476	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2565
Amerika	10/21 (47,6%)	7,56 [4,80; 25,79]	11/21 (52,4%)	5,13 [2,79; 15,54]	0,83 [0,25; 2,77] p=0,7604	0,91 [0,50; 1,67] p=0,7580	-4,80% [-35,00%; 25,40%] p=0,7573	0,55 [0,23; 1,35] p=0,1933
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2583								
0	30/57 (52,6%)	3,27 [1,87; 9,27]	32/61 (52,5%)	5,95 [2,79; 14,32]	1,01 [0,49; 2,08] p=0,9851	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9850	0,20% [-17,90%; 18,20%] p=0,9850	1,02 [0,62; 1,70] p=0,9251
1	17/35 (48,6%)	5,55 [3,71; 7,56]	13/27 (48,1%)	3,78 [0,99; 7,36]	1,02 [0,37; 2,78] p=0,9738	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9736	0,40% [-24,70%; 25,50%] p=0,9736	0,63 [0,30; 1,30] p=0,2075
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7328								
Ja	11/26 (42,3%)	4,80 [1,05; 16,59]	11/27 (40,7%)	3,78 [2,79; 22,11]	1,07 [0,36; 3,18] p=0,9087	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9079	1,60% [-25,00%; 28,10%] p=0,9079	1,03 [0,43; 2,44] p=0,9531
Nein	36/66 (54,5%)	5,04 [2,69; 7,46]	34/61 (55,7%)	5,68 [2,79; 10,84]	0,95 [0,47; 1,92] p=0,8931	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8926	-1,20% [-18,50%; 16,10%] p=0,8926	0,87 [0,54; 1,40] p=0,5606
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,3190								
Ja	3/6 (50,0%)	5,55 [4,57; NA]	2/4 (50,0%)	2,79 [NA; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	NA [NA; NA] p=0,9977
Nein	44/86 (51,2%)	4,71 [2,73; 7,46]	43/84 (51,2%)	5,68 [3,65; 10,84]	1,00 [0,55; 1,82] p=0,9971	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9971	0,00% [-15,10%; 15,00%] p=0,9971	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7387

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

	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 ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4692								
Ja	16/23 (69,6%)	4,17 [1,87; 7,56]	7/18 (38,9%)	9,27 [0,92; 15,54]	3,59 [0,98; 13,16] p=0,0524	1,79 [0,94; 3,39] p=0,0745	30,70% [1,30%; 60,00%] p=0,0404	1,24 [0,50; 3,05] p=0,6404
Nein	31/69 (44,9%)	5,52 [2,73; 7,46]	38/70 (54,3%)	4,63 [2,79; 9,23]	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2716	0,83 [0,59; 1,16] p=0,2730	-9,40% [-25,90%; 7,20%] p=0,2678	0,81 [0,50; 1,32] p=0,4037
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4735								
Ja	5/8 (62,5%)	4,80 [0,92; NA]	4/8 (50,0%)	4,40 [2,79; NA]	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6178	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114	1,37 [0,33; 5,80] p=0,6657
Nein	42/84 (50,0%)	5,08 [2,73; 7,56]	41/80 (51,2%)	5,68 [2,79; 10,84]	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8732	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8728	-1,20% [-16,60%; 14,10%] p=0,8728	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5153
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0573								
Ja	18/37 (48,6%)	5,09 [2,69; 24,87]	22/39 (56,4%)	3,99 [1,87; 12,91]	0,73 [0,30; 1,81] p=0,5010	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5008	-7,80% [-30,20%; 14,60%] p=0,4970	0,61 [0,33; 1,16] p=0,1319
Nein	29/55 (52,7%)	4,80 [1,87; 7,39]	23/49 (46,9%)	5,95 [2,79; 14,09]	1,26 [0,58; 2,73] p=0,5575	1,12 [0,76; 1,66] p=0,5578	5,80% [-13,40%; 25,00%] p=0,5550	1,37 [0,78; 2,41] p=0,2700
EWB (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3043								
≤ 10	33/58 (56,9%)	4,80 [2,73; 7,39]	25/54 (46,3%)	5,95 [1,87; 14,32]	1,53 [0,73; 3,23] p=0,2641	1,23 [0,85; 1,77] p=0,2673	10,60% [-7,80%; 29,00%] p=0,2594	1,04 [0,61; 1,75] p=0,8941
> 10	14/34 (41,2%)	5,09 [1,87; 18,40]	20/34 (58,8%)	4,63 [2,79; 10,84]	0,49 [0,19; 1,29] p=0,1486	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1540	-17,60% [-41,00%; 5,70%] p=0,1393	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3376

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

	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 ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0572								
Ja	16/43 (37,2%)	7,46 [1,87; 24,87]	19/37 (51,4%)	3,68 [1,87; 5,95]	0,56 [0,23; 1,37] p=0,2065	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2059	-14,10% [-35,80%; 7,50%] p=0,2001	0,50 [0,25; 1,01] p=0,0544
Nein	31/49 (63,3%)	3,71 [2,07; 5,58]	26/51 (51,0%)	9,23 [3,65; 15,54]	1,66 [0,74; 3,68] p=0,2171	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2179	12,30% [-7,00%; 31,50%] p=0,2109	1,23 [0,72; 2,08] p=0,4457
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6								
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [41,36; NA]	16/88 (18,2%)	NA [33,15; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1043	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1111	-8,40% [-18,50%; 1,70%] p=0,1027	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0647
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0438								
< 65 Jahre	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,22; 9,01] p=0,7267	1,36 [0,24; 7,57] p=0,7260	2,50% [-11,20%; 16,20%] p=0,7224	1,45 [0,24; 8,71] p=0,6818
≥ 65 bis < 75 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [41,36; NA]	11/41 (26,8%)	33,15 [22,18; NA]	0,16 [0,03; 0,78] p=0,0135	0,21 [0,05; 0,87] p=0,0319	-21,30% [-36,80%; -5,80%] p=0,0071	0,05 [0,01; 0,42] p=0,0057
≥ 75 Jahre	4/24 (16,7%)	35,02 [35,02; NA]	3/18 (16,7%)	NA [12,88; NA]	1,00 [0,19; 5,15] p=1,0000	1,00 [0,26; 3,92] p=1,0000	0,00% [-22,80%; 22,80%] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,48] p=0,9966
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7411								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [33,08; NA]	0,41 [0,14; 1,24] p=0,1066	0,46 [0,17; 1,22] p=0,1188	-9,50% [-20,60%; 1,70%] p=0,0968	0,41 [0,14; 1,16] p=0,0929
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [41,36; NA]	4/13 (30,8%)	NA [11,70; NA]	0,20 [0,02; 2,17] p=0,1698	0,27 [0,04; 2,10] p=0,2108	-22,40% [-52,00%; 7,10%] p=0,1369	NA [NA; NA] p=0,9968

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

	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
Andere	3/17 (17,6%)	NA [20,20; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2105								
Asien/Pazifik	1/19 (5,3%)	NA [41,36; NA]	5/19 (26,3%)	33,15 [22,05; NA]	0,16 [0,02; 1,49] p=0,0791	0,20 [0,03; 1,55] p=0,1240	-21,10% [-43,30%; 1,10%] p=0,0631	NA [NA; NA] p=0,9964
Europa	4/52 (7,7%)	NA [35,02; NA]	8/48 (16,7%)	NA [33,08; NA]	0,42 [0,12; 1,49] p=0,1698	0,46 [0,15; 1,44] p=0,1815	-9,00% [-21,80%; 3,80%] p=0,1691	0,44 [0,13; 1,48] p=0,1842
Amerika	4/21 (19,0%)	NA [16,99; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,28; 7,26] p=0,6825	1,33 [0,34; 5,24] p=0,6805	4,80% [-17,70%; 27,30%] p=0,6782	1,46 [0,33; 6,52] p=0,6228
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2056								
0	3/57 (5,3%)	NA [41,36; NA]	11/61 (18,0%)	NA [33,08; NA]	0,25 [0,07; 0,96] p=0,0328	0,29 [0,09; 0,99] p=0,0487	-12,80% [-24,00%; -1,50%] p=0,0262	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0282
1	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	33,15 [33,15; NA]	0,91 [0,25; 3,37] p=0,8891	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8881	-1,40% [-20,60%; 17,90%] p=0,8886	0,77 [0,23; 2,56] p=0,6686
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1185								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [16,99; NA]	4/27 (14,8%)	33,15 [33,15; NA]	1,04 [0,23; 4,71] p=0,9542	1,04 [0,29; 3,72] p=0,9538	0,60% [-18,70%; 19,90%] p=0,9538	1,15 [0,28; 4,75] p=0,8474
Nein	5/66 (7,6%)	NA [41,36; NA]	12/61 (19,7%)	NA [33,08; NA]	0,34 [0,11; 1,01] p=0,0463	0,39 [0,14; 1,03] p=0,0572	-12,10% [-23,90%; -0,30%] p=0,0453	0,30 [0,10; 0,86] p=0,0250
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9873								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [7,29; NA]	1/4 (25,0%)	NA [2,73; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	0,57 [0,03; 9,43] p=0,6915

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

	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
Nein	8/86 (9,3%)	NA [41,36; NA]	15/84 (17,9%)	NA [33,15; NA]	0,47 [0,19; 1,18] p=0,1040	0,52 [0,23; 1,16] p=0,1117	-8,60% [-18,80%; 1,70%] p=0,1014	0,44 [0,18; 1,04] p=0,0623
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,1598								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [20,20; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,13; 4,25] p=0,7476	0,78 [0,18; 3,43] p=0,7449	-3,60% [-25,70%; 18,40%] p=0,7473	0,97 [0,20; 4,83] p=0,9721
Nein	6/69 (8,7%)	NA [41,36; NA]	13/70 (18,6%)	NA [33,08; NA]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0913	0,47 [0,19; 1,16] p=0,1016	-9,90% [-21,20%; 1,40%] p=0,0861	0,30 [0,11; 0,86] p=0,0243
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2898								
Ja	3/8 (37,5%)	16,99 [4,73; NA]	2/8 (25,0%)	22,05 [12,62; NA]	1,80 [0,21; 15,41] p=0,6015	1,50 [0,34; 6,70] p=0,5955	12,50% [-32,50%; 57,50%] p=0,5862	1,79 [0,29; 10,87] p=0,5288
Nein	6/84 (7,1%)	NA [41,36; NA]	14/80 (17,5%)	NA [33,15; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0434	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0526	-10,40% [-20,30%; -0,40%] p=0,0420	0,35 [0,13; 0,91] p=0,0321
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4811								
Ja	4/37 (10,8%)	NA [41,36; NA]	10/39 (25,6%)	35,55 [33,08; NA]	0,35 [0,10; 1,24] p=0,0977	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1132	-14,80% [-31,80%; 2,10%] p=0,0867	0,34 [0,11; 1,10] p=0,0723
Nein	5/55 (9,1%)	NA [35,02; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,20; 2,51] p=0,6034	0,74 [0,24; 2,28] p=0,6031	-3,20% [-15,10%; 8,80%] p=0,6039	0,68 [0,20; 2,23] p=0,5200
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7176								
≤ 10	6/58 (10,3%)	NA [41,36; NA]	9/54 (16,7%)	NA [33,08; NA]	0,58 [0,19; 1,75] p=0,3285	0,62 [0,24; 1,63] p=0,3323	-6,30% [-19,00%; 6,30%] p=0,3276	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2239

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

	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
> 10	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	35,55 [33,15; NA]	0,37 [0,09; 1,59] p=0,1740	0,43 [0,12; 1,52] p=0,1897	-11,80% [-28,40%; 4,80%] p=0,1649	0,40 [0,10; 1,57] p=0,1908
EWB (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0477								
Ja	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [22,05; NA]	0,10 [0,01; 0,87] p=0,0142	0,12 [0,02; 0,95] p=0,0449	-16,60% [-30,00%; -3,20%] p=0,0152	0,09 [0,01; 0,77] p=0,0275
Nein	8/49 (16,3%)	NA [41,36; NA]	9/51 (17,6%)	NA [33,15; NA]	0,91 [0,32; 2,59] p=0,8612	0,93 [0,39; 2,20] p=0,8606	-1,30% [-16,00%; 13,40%] p=0,8604	0,87 [0,33; 2,28] p=0,7800
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden), FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

PCS (FACT-P)

Tabelle 4-195 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *PCS (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2								
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8888	1,06 [0,45; 2,49] p=0,8885	0,60% [-8,30%; 9,60%] p=0,8884	1,09 [0,44; 2,69] p=0,8510
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9873								
Kaukasisch	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,44; 3,78] p=0,6455	1,25 [0,48; 3,25] p=0,6450	2,60% [-8,30%; 13,40%] p=0,6455	1,30 [0,47; 3,58] p=0,6155
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [2,76; NA]	2/13 (15,4%)	NA [7,39; NA]	1,10 [0,13; 9,34] p=0,9318	1,08 [0,18; 6,53] p=0,9304	1,30% [-27,50%; 30,10%] p=0,9305	1,69 [0,24; 11,98] p=0,6015
Andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5963								
0	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,38; 4,58] p=0,6649	1,28 [0,41; 3,98] p=0,6645	2,30% [-8,20%; 12,90%] p=0,6645	1,28 [0,39; 4,21] p=0,6823
1	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,17; 3,28] p=0,6957	0,77 [0,21; 2,81] p=0,6938	-3,40% [-20,40%; 13,70%] p=0,6971	0,82 [0,20; 3,28] p=0,7782
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,2599								
Ja	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [9,20; NA]	0,48 [0,08; 2,87] p=0,4177	0,52 [0,10; 2,60] p=0,4248	-7,10% [-24,00%; 9,70%] p=0,4078	0,53 [0,10; 2,90] p=0,4648

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

	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
Nein	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,48; 5,01] p=0,4678	1,48 [0,51; 4,28] p=0,4702	3,90% [-6,50%; 14,40%] p=0,4621	1,56 [0,51; 4,78] p=0,4352
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9923								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Nein	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,37; 2,59] p=0,9580	0,98 [0,41; 2,34] p=0,9579	-0,20% [-9,50%; 9,00%] p=0,9579	1,01 [0,40; 2,54] p=0,9885
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9909								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [13,01; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Nein	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,27; 2,19] p=0,6177	0,79 [0,31; 2,00] p=0,6176	-2,70% [-13,30%; 7,90%] p=0,6158	0,79 [0,29; 2,13] p=0,6420
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9902								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] p=0,9986
Nein	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,45; 3,26] p=0,6974	1,19 [0,49; 2,86] p=0,6971	1,90% [-7,60%; 11,50%] p=0,6958	1,30 [0,51; 3,29] p=0,5834
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7881								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,28; 4,02] p=0,9293	1,05 [0,33; 3,35] p=0,9288	0,70% [-14,50%; 15,90%] p=0,9289	1,25 [0,36; 4,34] p=0,7195

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

	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
Nein	5/55 (9,1%)	NA [31,54; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,28; 4,45] p=0,8673	1,11 [0,32; 3,92] p=0,8667	0,90% [-9,90%; 11,70%] p=0,8662	0,97 [0,26; 3,62] p=0,9597
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1110								
≤ 10	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,16; 2,23] p=0,4365	0,62 [0,18; 2,08] p=0,4397	-4,20% [-14,80%; 6,40%] p=0,4367	0,56 [0,16; 1,98] p=0,3674
> 10	6/34 (17,6%)	NA [13,01; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,51; 9,70] p=0,2866	2,00 [0,54; 7,35] p=0,2967	8,80% [-7,10%; 24,80%] p=0,2789	2,69 [0,67; 10,75] p=0,1628
PCS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0322								
Ja	7/43 (16,3%)	NA [31,54; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,82; 59,83] p=0,0449	6,02 [0,78; 46,73] p=0,0858	13,60% [1,40%; 25,80%] p=0,0293	6,05 [0,74; 49,26] p=0,0926
Nein	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,41] p=0,1284	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1458	-9,60% [-21,60%; 2,50%] p=0,1191	0,41 [0,11; 1,56] p=0,1912
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAnCer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PCS: Prostate Cancer Subscale, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-196 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: PCS (FACT-P) - Verschlechterung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2								
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/92 (46,7%)	21,39 [10,61; 26,81]	44/88 (50,0%)	16,53 [12,95; 18,46]	0,88 [0,49; 1,57] p=0,6625	0,94 [0,69; 1,26] p=0,6617	-3,30% [-17,90%; 11,30%] p=0,6615	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4850
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,8987								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	16,59 [2,89; 33,15]	16/29 (55,2%)	16,53 [11,11; 18,46]	0,49 [0,17; 1,36] p=0,1701	0,68 [0,39; 1,18] p=0,1725	-17,70% [-42,30%; 7,00%] p=0,1604	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4911
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	22,14 [7,36; 27,63]	20/41 (48,8%)	16,59 [9,04; NA]	0,94 [0,38; 2,30] p=0,8921	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8915	-1,60% [-23,90%; 20,80%] p=0,8914	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8563
≥ 75 Jahre	14/24 (58,3%)	20,24 [6,50; NA]	8/18 (44,4%)	12,95 [2,79; NA]	1,75 [0,51; 6,01] p=0,3782	1,31 [0,71; 2,43] p=0,3879	13,90% [-16,40%; 44,20%] p=0,3684	0,92 [0,38; 2,23] p=0,8585
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1288								
Kaukasisch	30/63 (47,6%)	21,39 [9,53; 26,81]	35/69 (50,7%)	16,53 [12,95; 20,27]	0,88 [0,45; 1,75] p=0,7225	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7220	-3,10% [-20,20%; 14,00%] p=0,7213	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6767
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [5,55; NA]	9/13 (69,2%)	6,41 [1,87; 20,20]	0,09 [0,01; 0,61] p=0,0095	0,24 [0,07; 0,90] p=0,0339	-52,60% [-85,30%; -19,80%] p=0,0017	0,21 [0,04; 0,98] p=0,0473
Andere	11/17 (64,7%)	7,52 [1,84; 27,63]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,70% [42,00%; 87,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	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 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2399								
Asien/Pazifik	7/19 (36,8%)	24,77 [5,55; NA]	11/19 (57,9%)	13,01 [2,79; NA]	0,42 [0,12; 1,56] p=0,1997	0,64 [0,32; 1,28] p=0,2074	-21,10% [-52,10%; 10,00%] p=0,1837	0,45 [0,17; 1,19] p=0,1069
Europa	24/52 (46,2%)	18,40 [7,36; 26,81]	22/48 (45,8%)	16,59 [12,88; 21,36]	1,01 [0,46; 2,23] p=0,9745	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9744	0,30% [-19,20%; 19,90%] p=0,9744	1,09 [0,61; 1,95] p=0,7693
Amerika	12/21 (57,1%)	10,61 [5,72; 32,30]	11/21 (52,4%)	15,54 [11,11; 22,31]	1,21 [0,36; 4,09] p=0,7594	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7569	4,80% [-25,30%; 34,80%] p=0,7563	0,98 [0,41; 2,33] p=0,9705
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4036								
0	28/57 (49,1%)	20,24 [9,53; 33,15]	34/61 (55,7%)	16,46 [11,11; 18,46]	0,77 [0,37; 1,58] p=0,4740	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4744	-6,60% [-24,60%; 11,40%] p=0,4712	0,77 [0,46; 1,27] p=0,3018
1	15/35 (42,9%)	22,11 [6,50; 32,30]	10/27 (37,0%)	16,53 [2,79; NA]	1,27 [0,46; 3,57] p=0,6459	1,16 [0,62; 2,16] p=0,6461	5,80% [-18,70%; 30,30%] p=0,6416	1,18 [0,53; 2,63] p=0,6847
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0839								
Ja	12/26 (46,2%)	10,61 [3,71; 26,81]	8/27 (29,6%)	16,59 [13,01; NA]	2,04 [0,66; 6,30] p=0,2191	1,56 [0,76; 3,18] p=0,2240	16,50% [-9,20%; 42,30%] p=0,2087	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1753
Nein	31/66 (47,0%)	22,14 [16,56; 33,15]	36/61 (59,0%)	14,75 [11,11; 20,20]	0,61 [0,30; 1,24] p=0,1760	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1762	-12,00% [-29,30%; 5,20%] p=0,1709	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1514
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9528								
Ja	3/6 (50,0%)	22,11 [7,36; NA]	1/4 (25,0%)	NA [2,79; NA]	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	2,00 [0,31; 13,06] p=0,4691	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008	0,35 [0,02; 5,89] p=0,4689
Nein	40/86 (46,5%)	20,24 [9,53; 27,63]	43/84 (51,2%)	16,53 [12,95; 18,46]	0,83 [0,45; 1,51] p=0,5429	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5421	-4,70% [-19,70%; 10,30%] p=0,5413	0,86 [0,56; 1,33] p=0,4971

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

	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 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,7032								
Ja	11/23 (47,8%)	16,56 [1,87; NA]	10/18 (55,6%)	16,69 [4,70; 21,36]	0,73 [0,21; 2,53] p=0,6274	0,86 [0,47; 1,56] p=0,6211	-7,70% [-38,40%; 23,00%] p=0,6219	0,89 [0,37; 2,14] p=0,7932
Nein	32/69 (46,4%)	22,11 [10,61; 27,63]	34/70 (48,6%)	16,46 [12,78; 20,20]	0,92 [0,47; 1,78] p=0,7963	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7957	-2,20% [-18,80%; 14,40%] p=0,7955	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4418
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7373								
Ja	4/8 (50,0%)	6,50 [3,71; NA]	1/8 (12,5%)	16,59 [NA; NA]	7,00 [0,57; 86,32] p=0,1172	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	37,50% [-4,00%; 79,00%] p=0,0768	1,12 [0,11; 11,03] p=0,9244
Nein	39/84 (46,4%)	21,39 [10,61; 26,81]	43/80 (53,8%)	16,46 [12,88; 20,20]	0,75 [0,40; 1,38] p=0,3501	0,86 [0,64; 1,17] p=0,3494	-7,30% [-22,60%; 7,90%] p=0,3473	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4383
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7119								
Ja	18/37 (48,6%)	22,14 [9,27; 27,63]	23/39 (59,0%)	16,69 [12,88; 20,27]	0,66 [0,27; 1,63] p=0,3699	0,82 [0,54; 1,26] p=0,3714	-10,30% [-32,60%; 12,00%] p=0,3643	0,89 [0,48; 1,66] p=0,7130
Nein	25/55 (45,5%)	20,24 [6,50; 32,30]	21/49 (42,9%)	14,75 [8,12; 17,15]	1,11 [0,51; 2,41] p=0,7911	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7904	2,60% [-16,50%; 21,70%] p=0,7899	0,77 [0,42; 1,38] p=0,3790
PCS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9632								
≤ 10	28/58 (48,3%)	22,14 [9,53; 33,15]	25/54 (46,3%)	16,62 [13,01; 20,27]	1,08 [0,52; 2,27] p=0,8347	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8341	2,00% [-16,50%; 20,50%] p=0,8339	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5645
> 10	15/34 (44,1%)	16,56 [5,52; 27,63]	19/34 (55,9%)	14,09 [4,70; 22,31]	0,62 [0,24; 1,62] p=0,3356	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3364	-11,80% [-35,40%; 11,80%] p=0,3286	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7930

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

	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 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1507								
Ja	18/43 (41,9%)	22,11 [7,52; 33,15]	20/37 (54,1%)	11,11 [2,79; 16,59]	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2792	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2769	-12,20% [-34,00%; 9,60%] p=0,2730	0,62 [0,32; 1,18] p=0,1441
Nein	25/49 (51,0%)	20,24 [6,50; 27,63]	24/51 (47,1%)	17,15 [14,75; 21,36]	1,17 [0,54; 2,57] p=0,6935	1,08 [0,73; 1,62] p=0,6921	4,00% [-15,60%; 23,50%] p=0,6918	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8789
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2								
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,25; 1,40] p=0,2323	0,64 [0,30; 1,34] p=0,2365	-6,20% [-16,30%; 3,90%] p=0,2311	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1566
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,2653								
< 65 Jahre	1/32 (3,1%)	NA [32,23; NA]	5/29 (17,2%)	NA [20,20; NA]	0,15 [0,02; 1,42] p=0,0667	0,18 [0,02; 1,46] p=0,1088	-14,10% [-29,10%; 0,90%] p=0,0653	0,17 [0,02; 1,49] p=0,1110
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [27,60; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,43; 4,66] p=0,5765	1,33 [0,49; 3,59] p=0,5753	4,80% [-12,00%; 21,70%] p=0,5760	1,00 [0,33; 3,00] p=0,9989
≥ 75 Jahre	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [11,04; NA]	0,32 [0,05; 1,97] p=0,2085	0,38 [0,08; 1,83] p=0,2247	-13,90% [-36,10%; 8,30%] p=0,2193	0,35 [0,07; 1,93] p=0,2302
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5546								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [32,23; NA]	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,24; 1,82] p=0,4210	0,70 [0,29; 1,69] p=0,4234	-4,80% [-16,40%; 6,80%] p=0,4148	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3758
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [22,08; NA]	4/13 (30,8%)	NA [4,63; NA]	0,20 [0,02; 2,17] p=0,1698	0,27 [0,04; 2,10] p=0,2108	-22,40% [-52,00%; 7,10%] p=0,1369	0,21 [0,02; 1,91] p=0,1660

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

	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
Andere	2/17 (11,8%)	NA [18,33; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8464								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [24,71; NA]	4/19 (21,1%)	NA [27,04; NA]	0,44 [0,07; 2,76] p=0,3800	0,50 [0,10; 2,41] p=0,3880	-10,50% [-33,50%; 12,40%] p=0,3686	0,44 [0,08; 2,39] p=0,3400
Europa	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,21; 2,62] p=0,6467	0,77 [0,25; 2,36] p=0,6462	-2,90% [-15,20%; 9,40%] p=0,6462	0,62 [0,19; 2,05] p=0,4372
Amerika	3/21 (14,3%)	NA [27,60; NA]	5/21 (23,8%)	NA [12,88; NA]	0,53 [0,11; 2,59] p=0,4375	0,60 [0,16; 2,20] p=0,4402	-9,50% [-33,10%; 14,10%] p=0,4285	0,61 [0,15; 2,59] p=0,5060
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4500								
0	5/57 (8,8%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,14; 1,35] p=0,1437	0,49 [0,18; 1,31] p=0,1551	-9,30% [-21,40%; 2,90%] p=0,1344	0,42 [0,15; 1,22] p=0,1099
1	5/35 (14,3%)	NA [27,60; NA]	4/27 (14,8%)	NA [16,46; NA]	0,96 [0,23; 3,98] p=0,9536	0,96 [0,29; 3,25] p=0,9532	-0,50% [-18,20%; 17,20%] p=0,9533	0,83 [0,22; 3,12] p=0,7874
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,4574								
Ja	1/26 (3,8%)	NA [32,23; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 17,55] p=0,9785	1,04 [0,07; 15,75] p=0,9783	0,10% [-10,10%; 10,40%] p=0,9783	0,82 [0,04; 15,84] p=0,8982
Nein	9/66 (13,6%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1750	0,59 [0,28; 1,27] p=0,1803	-9,30% [-22,70%; 4,10%] p=0,1735	0,45 [0,20; 1,04] p=0,0634
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9918								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA

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

	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
Nein	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,19; 1,18] p=0,1040	0,52 [0,23; 1,16] p=0,1117	-8,60% [-18,80%; 1,70%] p=0,1014	0,46 [0,20; 1,09] p=0,0768
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,1384								
Ja	4/23 (17,4%)	32,23 [20,17; NA]	3/18 (16,7%)	NA [15,47; NA]	1,05 [0,20; 5,44] p=0,9518	1,04 [0,27; 4,08] p=0,9512	0,70% [-22,40%; 23,90%] p=0,9511	1,62 [0,35; 7,51] p=0,5393
Nein	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,16; 1,31] p=0,1395	0,51 [0,20; 1,27] p=0,1490	-8,40% [-19,50%; 2,60%] p=0,1341	0,39 [0,14; 1,04] p=0,0593
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9919								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [32,23; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	15/80 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1468	0,57 [0,27; 1,23] p=0,1530	-8,00% [-18,80%; 2,80%] p=0,1452	0,50 [0,22; 1,14] p=0,1006
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7690								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,18; 2,05] p=0,4211	0,66 [0,24; 1,83] p=0,4238	-7,00% [-23,80%; 9,80%] p=0,4139	0,63 [0,21; 1,93] p=0,4192
Nein	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,18; 2,03] p=0,4101	0,64 [0,22; 1,88] p=0,4125	-5,20% [-17,60%; 7,20%] p=0,4115	0,50 [0,16; 1,58] p=0,2357
PCS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,5021								
≤ 10	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,15; 1,51] p=0,2003	0,52 [0,18; 1,45] p=0,2090	-8,00% [-20,30%; 4,20%] p=0,1993	0,45 [0,15; 1,35] p=0,1550

TOI (FACT-P)

Tabelle 4-197 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *TOI (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
TOI (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TOI: Trial-Outcome-Index, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-198 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *TOI (FACT-P) - Verschlechterung* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6								
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/92 (40,2%)	14,72 [7,39; 24,77]	45/88 (51,1%)	14,09 [9,33; 16,62]	0,64 [0,36; 1,16] p=0,1426	0,79 [0,57; 1,08] p=0,1439	-10,90% [-25,40%; 3,60%] p=0,1392	0,84 [0,54; 1,29] p=0,4237
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9816								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	10,61 [2,73; 33,15]	13/29 (44,8%)	14,85 [3,81; 18,43]	0,74 [0,27; 2,06] p=0,5644	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5615	-7,30% [-32,00%; 17,30%] p=0,5606	0,89 [0,41; 1,96] p=0,7783
≥ 65 bis < 75 Jahre	15/36 (41,7%)	14,72 [4,57; NA]	23/41 (56,1%)	14,09 [4,63; 20,20]	0,56 [0,23; 1,38] p=0,2093	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2168	-14,40% [-36,60%; 7,70%] p=0,2014	0,81 [0,42; 1,55] p=0,5233
≥ 75 Jahre	10/24 (41,7%)	20,34 [3,71; NA]	9/18 (50,0%)	12,95 [4,89; 25,13]	0,71 [0,21; 2,44] p=0,5957	0,83 [0,43; 1,61] p=0,5890	-8,30% [-38,70%; 22,00%] p=0,5908	0,79 [0,31; 2,01] p=0,6270
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0585								
Kaukasisch	27/63 (42,9%)	20,34 [7,98; 24,77]	34/69 (49,3%)	14,85 [12,91; 20,27]	0,77 [0,39; 1,53] p=0,4618	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4625	-6,40% [-23,40%; 10,60%] p=0,4589	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8739
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [0,92; NA]	10/13 (76,9%)	3,29 [0,89; 16,59]	0,06 [0,01; 0,44] p=0,0032	0,22 [0,06; 0,80] p= 0,0211	-60,30% [-91,40%; -29,10%] p=0,0001	0,22 [0,05; 1,06] p=0,0591
Andere	8/17 (47,1%)	4,63 [0,99; 7,39]	1/6 (16,7%)	12,95 [NA; NA]	4,44 [0,42; 46,55] p=0,1996	2,82 [0,44; 18,12] p=0,2738	30,40% [-7,70%; 68,50%] p=0,1180	2,69 [0,32; 22,36] p=0,3599

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

	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
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5568								
Asien/Pazifik	6/19 (31,6%)	24,77 [0,95; NA]	13/19 (68,4%)	5,68 [1,87; 20,20]	0,21 [0,05; 0,84] p=0,0250	0,46 [0,22; 0,96] p= 0,0376	-36,80% [-66,40%; -7,30%] p=0,0146	0,55 [0,21; 1,47] p=0,2325
Europa	21/52 (40,4%)	16,59 [4,63; 33,15]	23/48 (47,9%)	16,46 [12,78; 20,27]	0,74 [0,33; 1,63] p=0,4507	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4490	-7,50% [-27,00%; 11,90%] p=0,4474	0,99 [0,55; 1,81] p=0,9874
Amerika	10/21 (47,6%)	9,27 [3,71; 25,79]	9/21 (42,9%)	12,95 [3,68; 22,31]	1,21 [0,36; 4,09] p=0,7594	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7569	4,80% [-25,30%; 34,80%] p=0,7563	1,02 [0,41; 2,54] p=0,9593
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7411								
0	25/57 (43,9%)	16,59 [3,71; 33,15]	32/61 (52,5%)	13,01 [5,75; 16,62]	0,71 [0,34; 1,46] p=0,3523	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3540	-8,60% [-26,60%; 9,40%] p=0,3483	0,79 [0,47; 1,34] p=0,3887
1	12/35 (34,3%)	9,27 [4,63; NA]	13/27 (48,1%)	14,09 [3,78; 23,49]	0,56 [0,20; 1,57] p=0,2738	0,71 [0,39; 1,30] p=0,2697	-13,90% [-38,40%; 10,70%] p=0,2683	1,02 [0,45; 2,28] p=0,9670
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,2594								
Ja	9/26 (34,6%)	10,61 [2,89; 23,29]	12/27 (44,4%)	16,39 [4,89; 35,61]	0,66 [0,22; 2,00] p=0,4688	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4686	-9,80% [-36,00%; 16,40%] p=0,4619	1,38 [0,57; 3,29] p=0,4734
Nein	28/66 (42,4%)	20,34 [7,39; 33,15]	33/61 (54,1%)	12,95 [7,49; 20,20]	0,63 [0,31; 1,26] p=0,1901	0,78 [0,55; 1,13] p=0,1904	-11,70% [-29,00%; 5,60%] p=0,1854	0,74 [0,44; 1,22] p=0,2342
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6826								
Ja	2/6 (33,3%)	4,60 [4,57; NA]	1/4 (25,0%)	2,79 [NA; NA]	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736	NA [NA; NA] p=0,9990
Nein	35/86 (40,7%)	16,59 [7,56; 25,79]	44/84 (52,4%)	14,09 [12,78; 17,51]	0,62 [0,34; 1,15] p=0,1279	0,78 [0,56; 1,08] p=0,1299	-11,70% [-26,60%; 3,20%] p=0,1242	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3843

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

	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
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6554								
Ja	9/23 (39,1%)	7,98 [0,95; NA]	9/18 (50,0%)	14,85 [4,89; 23,49]	0,64 [0,18; 2,24] p=0,4918	0,78 [0,39; 1,56] p=0,4849	-10,90% [-41,40%; 19,60%] p=0,4851	1,06 [0,42; 2,70] p=0,9009
Nein	28/69 (40,6%)	16,59 [5,65; 33,15]	36/70 (51,4%)	13,60 [12,78; 17,51]	0,65 [0,33; 1,26] p=0,2011	0,79 [0,55; 1,14] p=0,2035	-10,80% [-27,30%; 5,60%] p=0,1967	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3704
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3767								
Ja	2/8 (25,0%)	23,29 [7,56; NA]	2/8 (25,0%)	16,59 [5,06; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000	0,23 [0,02; 2,58] p=0,2331
Nein	35/84 (41,7%)	14,72 [4,63; 24,77]	43/80 (53,8%)	14,09 [9,33; 17,51]	0,61 [0,33; 1,14] p=0,1226	0,78 [0,56; 1,07] p=0,1241	-12,10% [-27,30%; 3,10%] p=0,1188	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6235
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2519								
Ja	17/37 (45,9%)	10,61 [3,71; 25,79]	23/39 (59,0%)	16,39 [7,49; 23,49]	0,59 [0,24; 1,47] p=0,2587	0,78 [0,50; 1,21] p=0,2625	-13,00% [-35,30%; 9,20%] p=0,2516	1,05 [0,56; 1,97] p=0,8846
Nein	20/55 (36,4%)	20,34 [5,65; 35,09]	22/49 (44,9%)	12,95 [5,06; 16,59]	0,70 [0,32; 1,54] p=0,3782	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3766	-8,50% [-27,40%; 10,30%] p=0,3750	0,61 [0,33; 1,14] p=0,1219
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1074								
≤ 10	25/58 (43,1%)	23,29 [5,65; 35,09]	26/54 (48,1%)	16,39 [12,91; 18,43]	0,82 [0,39; 1,72] p=0,5938	0,90 [0,60; 1,34] p=0,5922	-5,00% [-23,50%; 13,40%] p=0,5918	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2040
> 10	12/34 (35,3%)	7,56 [2,96; 14,72]	19/34 (55,9%)	12,95 [3,71; 20,27]	0,43 [0,16; 1,14] p=0,0907	0,63 [0,37; 1,09] p=0,0980	-20,60% [-43,80%; 2,60%] p=0,0815	1,52 [0,70; 3,31] p=0,2874

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

	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
TOI (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1228								
Ja	13/43 (30,2%)	16,59 [4,63; NA]	21/37 (56,8%)	12,95 [2,83; 16,59]	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0174	0,53 [0,31; 0,91] p= 0,0208	-26,50% [-47,60%; -5,50%] p=0,0135	0,58 [0,28; 1,16] p=0,1239
Nein	24/49 (49,0%)	7,98 [3,71; 24,77]	24/51 (47,1%)	16,46 [12,91; 20,27]	1,08 [0,49; 2,37] p=0,8483	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8476	1,90% [-17,70%; 21,50%] p=0,8476	1,09 [0,62; 1,93] p=0,7649
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6								
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/92 (15,2%)	NA [35,02; NA]	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,32; 1,51] p=0,3596	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3608	-5,20% [-16,40%; 5,90%] p=0,3584	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2283
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9238								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [27,66; NA]	5/29 (17,2%)	NA [20,20; NA]	0,69 [0,17; 2,85] p=0,6050	0,72 [0,21; 2,44] p=0,6039	-4,70% [-22,60%; 13,20%] p=0,6036	0,72 [0,19; 2,69] p=0,6269
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [35,84; NA]	10/41 (24,4%)	NA [20,14; NA]	0,75 [0,25; 2,23] p=0,6040	0,80 [0,34; 1,88] p=0,6038	-4,90% [-23,40%; 13,50%] p=0,5990	0,57 [0,22; 1,52] p=0,2617
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	35,02 [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [25,07; NA]	0,71 [0,13; 4,04] p=0,7059	0,75 [0,17; 3,29] p=0,7030	-4,20% [-25,90%; 17,50%] p=0,7068	0,74 [0,15; 3,73] p=0,7199
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9725								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [35,02; NA]	15/69 (21,7%)	NA [33,08; NA]	0,60 [0,24; 1,49] p=0,2693	0,66 [0,31; 1,40] p=0,2742	-7,50% [-20,50%; 5,60%] p=0,2617	0,63 [0,27; 1,44] p=0,2707
Asiatisch	2/12 (16,7%)	35,84 [22,08; NA]	3/13 (23,1%)	NA [11,70; NA]	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6949	0,72 [0,14; 3,61] p=0,6916	-6,40% [-37,50%; 24,70%] p=0,6865	0,54 [0,09; 3,27] p=0,5009

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

	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
Andere	3/17 (17,6%)	NA [22,05; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9546								
Asien/Pazifik	3/19 (15,8%)	NA [24,71; NA]	3/19 (15,8%)	NA [20,14; NA]	1,00 [0,17; 5,72] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,34] p=1,0000	0,00% [-23,20%; 23,20%] p=1,0000	0,83 [0,17; 4,11] p=0,8153
Europa	7/52 (13,5%)	NA [35,02; NA]	10/48 (20,8%)	NA [25,07; NA]	0,59 [0,20; 1,70] p=0,3293	0,65 [0,27; 1,56] p=0,3321	-7,40% [-22,10%; 7,40%] p=0,3278	0,59 [0,22; 1,55] p=0,2840
Amerika	4/21 (19,0%)	NA [27,60; NA]	5/21 (23,8%)	NA [15,47; NA]	0,75 [0,17; 3,31] p=0,7102	0,80 [0,25; 2,57] p=0,7079	-4,80% [-29,50%; 20,00%] p=0,7064	0,73 [0,20; 2,76] p=0,6484
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4251								
0	8/57 (14,0%)	NA [35,02; NA]	14/61 (23,0%)	NA [33,08; NA]	0,55 [0,21; 1,43] p=0,2159	0,61 [0,28; 1,35] p=0,2224	-8,90% [-22,80%; 5,00%] p=0,2081	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1405
1	6/35 (17,1%)	NA [27,60; NA]	4/27 (14,8%)	NA [25,07; NA]	1,19 [0,30; 4,72] p=0,8064	1,16 [0,36; 3,70] p=0,8054	2,30% [-16,00%; 20,60%] p=0,8033	0,98 [0,28; 3,52] p=0,9801
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9863								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [27,66; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA [NA; NA] NA
Nein	10/66 (15,2%)	NA [35,02; NA]	18/61 (29,5%)	NA [20,14; NA]	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0521	0,51 [0,26; 1,02] p=0,0584	-14,40% [-28,70%; 0,00%] p=0,0498	0,38 [0,17; 0,83] p=0,0146
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9911								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA

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

	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
Nein	12/86 (14,0%)	NA [35,02; NA]	18/84 (21,4%)	NA [33,08; NA]	0,59 [0,27; 1,33] p=0,2025	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2066	-7,50% [-18,90%; 4,00%] p=0,1999	0,57 [0,28; 1,19] p=0,1343
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5327								
Ja	4/23 (17,4%)	32,23 [22,05; NA]	5/18 (27,8%)	NA [15,47; NA]	0,55 [0,12; 2,43] p=0,4309	0,63 [0,20; 2,00] p=0,4293	-10,40% [-36,20%; 15,50%] p=0,4309	0,97 [0,26; 3,67] p=0,9612
Nein	10/69 (14,5%)	NA [35,84; NA]	13/70 (18,6%)	NA [33,08; NA]	0,74 [0,30; 1,83] p=0,5191	0,78 [0,37; 1,66] p=0,5194	-4,10% [-16,40%; 8,20%] p=0,5167	0,60 [0,26; 1,37] p=0,2268
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9867								
Ja	2/8 (25,0%)	32,23 [7,49; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	12/84 (14,3%)	NA [35,84; NA]	18/80 (22,5%)	NA [33,08; NA]	0,57 [0,26; 1,28] p=0,1751	0,64 [0,33; 1,23] p=0,1794	-8,20% [-20,00%; 3,60%] p=0,1732	0,55 [0,27; 1,15] p=0,1139
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5195								
Ja	7/37 (18,9%)	NA [35,84; NA]	9/39 (23,1%)	NA [33,08; NA]	0,78 [0,26; 2,36] p=0,6589	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6579	-4,20% [-22,40%; 14,10%] p=0,6557	0,81 [0,30; 2,17] p=0,6668
Nein	7/55 (12,7%)	NA [32,23; NA]	9/49 (18,4%)	NA [25,07; NA]	0,65 [0,22; 1,90] p=0,4284	0,69 [0,28; 1,72] p=0,4293	-5,60% [-19,60%; 8,30%] p=0,4287	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1842
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,6738								
≤ 10	9/58 (15,5%)	NA [35,02; NA]	12/54 (22,2%)	NA [33,08; NA]	0,64 [0,25; 1,68] p=0,3658	0,70 [0,32; 1,52] p=0,3673	-6,70% [-21,20%; 7,80%] p=0,3642	0,59 [0,25; 1,41] p=0,2360

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

	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
> 10	5/34 (14,7%)	NA [22,05; NA]	6/34 (17,6%)	NA [20,20; NA]	0,81 [0,22; 2,94] p=0,7437	0,83 [0,28; 2,47] p=0,7425	-2,90% [-20,40%; 14,50%] p=0,7417	0,79 [0,24; 2,58] p=0,6897
TOI (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0310								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3%)	33,08 [25,07; NA]	0,32 [0,09; 1,14] p=0,0711	0,38 [0,13; 1,14] p=0,0847	-15,00% [-31,30%; 1,30%] p=0,0713	0,28 [0,08; 0,91] p=0,0344
Nein	10/49 (20,4%)	35,84 [27,66; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,44; 3,25] p=0,7263	1,16 [0,51; 2,60] p=0,7253	2,80% [-12,60%; 18,10%] p=0,7251	1,18 [0,48; 2,92] p=0,7147
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TOI: Trial-Outcome-Index, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

PRS (FACT-P)

Tabelle 4-199 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: PRS (FACT-P) - Verbesserung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4								
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/92 (19,6%)	NA [NA; NA]	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,60; 2,77] p=0,5225	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5227	3,70% [-7,50%; 14,80%] p=0,5201	1,42 [0,70; 2,85] p=0,3271
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,8593								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [9,23; NA]	4/29 (13,8%)	NA [18,40; NA]	0,89 [0,20; 3,95] p=0,8822	0,91 [0,25; 3,30] p=0,8813	-1,30% [-18,30%; 15,70%] p=0,8814	1,36 [0,34; 5,43] p=0,6665
≥ 65 bis < 75 Jahre	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	10/41 (24,4%)	NA [15,21; NA]	0,89 [0,31; 2,56] p=0,8237	0,91 [0,40; 2,06] p=0,8228	-2,20% [-21,10%; 16,70%] p=0,8221	0,90 [0,36; 2,29] p=0,8295
≥ 75 Jahre	6/24 (25,0%)	NA [4,80; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [7,70%; 42,30%] p=0,0047	NA [NA; NA] NA
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	14/63 (22,2%)	NA [22,18; NA]	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,49; 2,59] p=0,7870	1,09 [0,57; 2,11] p=0,7862	1,90% [-12,00%; 15,90%] p=0,7864	1,25 [0,60; 2,63] p=0,5521
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [1,02; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
Andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0670								
Asien/Pazifik	7/19 (36,8%)	3,65 [1,02; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	10,50 [1,14; 96,58] p=0,0185	7,00 [0,95; 51,54] p=0,0561	31,60% [7,70%; 55,50%] p=0,0096	11,27 [1,38; 92,10] p=0,0239
Europa	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,50] p=0,8870	1,08 [0,39; 2,98] p=0,8865	1,00% [-12,20%; 14,10%] p=0,8863	1,15 [0,39; 3,42] p=0,8009
Amerika	4/21 (19,0%)	NA [3,71; NA]	7/21 (33,3%)	NA [11,99; NA]	0,47 [0,11; 1,94] p=0,2982	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3050	-14,30% [-40,50%; 12,00%] p=0,2859	0,62 [0,18; 2,12] p=0,4455
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7036								
0	10/57 (17,5%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,46; 3,29] p=0,6816	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6807	2,80% [-10,50%; 16,10%] p=0,6808	1,49 [0,60; 3,67] p=0,3864
1	8/35 (22,9%)	NA [4,80; NA]	5/27 (18,5%)	NA [11,99; NA]	1,30 [0,37; 4,56] p=0,6798	1,23 [0,46; 3,35] p=0,6794	4,30% [-15,90%; 24,50%] p=0,6738	1,17 [0,38; 3,58] p=0,7808
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,5838								
Ja	4/26 (15,4%)	NA [1,91; NA]	5/27 (18,5%)	NA [6,70; NA]	0,80 [0,19; 3,38] p=0,7635	0,83 [0,25; 2,76] p=0,7619	-3,10% [-23,30%; 17,00%] p=0,7608	1,08 [0,29; 4,05] p=0,9093
Nein	14/66 (21,2%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,62; 3,91] p=0,3470	1,44 [0,67; 3,08] p=0,3501	6,50% [-6,80%; 19,70%] p=0,3407	1,63 [0,71; 3,77] p=0,2511
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,7262								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	1/4 (25,0%)	NA [15,21; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371
Nein	17/86 (19,8%)	NA [NA; NA]	13/84 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,61; 2,98] p=0,4644	1,28 [0,66; 2,46] p=0,4650	4,30% [-7,10%; 15,70%] p=0,4619	1,46 [0,71; 3,01] p=0,3014

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4244								
Ja	4/23 (17,4%)	NA [1,81; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,58 [0,36; 35,23] p=0,2563	3,13 [0,38; 25,63] p=0,2875	11,80% [-6,90%; 30,60%] p=0,2162	3,24 [0,36; 29,11] p=0,2933
Nein	14/69 (20,3%)	NA [22,18; NA]	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,48; 2,59] p=0,7986	1,09 [0,56; 2,15] p=0,7980	1,70% [-11,40%; 14,90%] p=0,7979	1,29 [0,61; 2,75] p=0,5052
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9894								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] p=0,9990
Nein	18/84 (21,4%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,64; 3,10] p=0,3986	1,32 [0,69; 2,51] p=0,4001	5,20% [-6,80%; 17,10%] p=0,3949	1,57 [0,77; 3,21] p=0,2151
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8824								
Ja	9/37 (24,3%)	NA [3,65; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,42; 3,67] p=0,6922	1,19 [0,51; 2,75] p=0,6907	3,80% [-14,90%; 22,60%] p=0,6904	1,49 [0,57; 3,86] p=0,4119
Nein	9/55 (16,4%)	NA [22,18; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5526	1,34 [0,51; 3,48] p=0,5533	4,10% [-9,30%; 17,50%] p=0,5472	1,41 [0,50; 3,96] p=0,5173
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8462								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,49; 3,98] p=0,5302	1,33 [0,55; 3,25] p=0,5308	4,30% [-8,90%; 17,50%] p=0,5259	1,39 [0,53; 3,65] p=0,5042
> 10	8/34 (23,5%)	NA [1,81; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,38; 3,74] p=0,7716	1,14 [0,47; 2,80] p=0,7702	2,90% [-16,80%; 22,60%] p=0,7698	1,57 [0,57; 4,35] p=0,3824

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,5694								
Ja	10/43 (23,3%)	NA [4,80; NA]	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,51; 4,82] p=0,4354	1,43 [0,58; 3,57] p=0,4383	7,00% [-10,30%; 24,40%] p=0,4261	1,82 [0,66; 5,00] p=0,2485
Nein	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,36; 3,06] p=0,9308	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9304	0,60% [-13,70%; 15,00%] p=0,9304	1,14 [0,43; 3,03] p=0,7993
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 2,4								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PRS: Pain Related Subscale, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-200 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: PRS (FACT-P) - Verschlechterung aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4								
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/92 (58,7%)	9,23 [2,79; 12,91]	59/88 (67,0%)	5,55 [3,71; 9,23]	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2480	0,88 [0,70; 1,10] p=0,2476	-8,30% [-22,40%; 5,70%] p=0,2444	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1115
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4082								
< 65 Jahre	16/32 (50,0%)	2,79 [0,99; 9,53]	19/29 (65,5%)	5,65 [2,79; 9,23]	0,53 [0,19; 1,48] p=0,2248	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2239	-15,50% [-40,00%; 9,00%] p=0,2141	1,10 [0,56; 2,18] p=0,7850
≥ 65 bis < 75 Jahre	23/36 (63,9%)	9,27 [2,79; 14,72]	30/41 (73,2%)	5,75 [3,71; 11,01]	0,65 [0,25; 1,71] p=0,3834	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3875	-9,30% [-30,00%; 11,50%] p=0,3804	0,62 [0,35; 1,08] p=0,0930
≥ 75 Jahre	15/24 (62,5%)	12,88 [2,79; 21,39]	10/18 (55,6%)	3,78 [1,94; 14,75]	1,33 [0,38; 4,63] p=0,6539	1,13 [0,67; 1,89] p=0,6549	6,90% [-23,10%; 37,00%] p=0,6504	0,73 [0,33; 1,64] p=0,4491
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9813								
Kaukasisch	36/63 (57,1%)	12,85 [3,71; 14,72]	47/69 (68,1%)	6,28 [3,71; 9,23]	0,62 [0,31; 1,27] p=0,1941	0,84 [0,64; 1,10] p=0,1988	-11,00% [-27,40%; 5,50%] p=0,1908	0,65 [0,42; 1,02] p=0,0586
Asiatisch	5/12 (41,7%)	8,72 [0,95; NA]	10/13 (76,9%)	3,78 [2,56; 11,01]	0,21 [0,04; 1,21] p=0,0782	0,54 [0,26; 1,13] p=0,1010	-35,30% [-71,30%; 0,80%] p=0,0555	0,67 [0,21; 2,09] p=0,4912
Andere	13/17 (76,5%)	1,91 [0,99; 4,53]	2/6 (33,3%)	3,38 [2,79; NA]	6,50 [0,85; 49,69] p=0,0621	2,29 [0,72; 7,33] p=0,1613	43,10% [0,40%; 85,90%] p=0,0481	1,03 [0,22; 4,80] p=0,9697

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8131								
Asien/Pazifik	10/19 (52,6%)	4,63 [0,95; 12,91]	13/19 (68,4%)	4,24 [2,56; 11,01]	0,51 [0,14; 1,92] p=0,3259	0,77 [0,46; 1,30] p=0,3270	-15,80% [-46,50%; 14,90%] p=0,3130	0,83 [0,35; 1,95] p=0,6625
Europa	29/52 (55,8%)	5,95 [1,87; 13,01]	30/48 (62,5%)	5,75 [2,79; 11,07]	0,76 [0,34; 1,69] p=0,4963	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4940	-6,70% [-26,00%; 12,50%] p=0,4927	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2843
Amerika	15/21 (71,4%)	9,53 [1,91; 20,27]	16/21 (76,2%)	5,65 [3,65; 11,11]	0,78 [0,20; 3,11] p=0,7288	0,94 [0,65; 1,34] p=0,7261	-4,80% [-31,30%; 21,80%] p=0,7252	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3042
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2410								
0	32/57 (56,1%)	12,81 [2,89; 13,01]	45/61 (73,8%)	5,65 [3,71; 9,23]	0,46 [0,21; 0,99] p=0,0454	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0507	-17,60% [-34,60%; -0,70%] p=0,0417	0,59 [0,37; 0,95] p=0,0295
1	22/35 (62,9%)	3,71 [1,87; 13,31]	14/27 (51,9%)	3,98 [1,87; 13,60]	1,57 [0,57; 4,36] p=0,3878	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3953	11,00% [-13,70%; 35,70%] p=0,3830	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8561
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0576								
Ja	12/26 (46,2%)	3,30 [1,81; 13,31]	15/27 (55,6%)	13,01 [2,79; 16,59]	0,69 [0,23; 2,02] p=0,4978	0,83 [0,49; 1,42] p=0,4970	-9,40% [-36,20%; 17,40%] p=0,4918	1,44 [0,67; 3,10] p=0,3545
Nein	42/66 (63,6%)	11,17 [2,79; 13,47]	44/61 (72,1%)	5,55 [3,71; 7,49]	0,68 [0,32; 1,43] p=0,3082	0,88 [0,69; 1,12] p=0,3061	-8,50% [-24,70%; 7,70%] p=0,3030	0,58 [0,37; 0,91] p=0,0167
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8429								
Ja	3/6 (50,0%)	7,36 [0,95; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,95; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	1,06 [0,17; 6,51] p=0,9506
Nein	51/86 (59,3%)	9,23 [2,79; 12,98]	57/84 (67,9%)	5,55 [3,71; 9,23]	0,69 [0,37; 1,29] p=0,2480	0,87 [0,69; 1,10] p=0,2482	-8,60% [-23,00%; 5,90%] p=0,2445	0,72 [0,49; 1,07] p=0,1026

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9910								
Ja	14/23 (60,9%)	3,65 [0,95; 14,72]	12/18 (66,7%)	4,34 [1,05; 9,23]	0,78 [0,21; 2,82] p=0,7056	0,91 [0,57; 1,45] p=0,7000	-5,80% [-35,30%; 23,70%] p=0,7004	0,78 [0,35; 1,72] p=0,5368
Nein	40/69 (58,0%)	12,81 [2,89; 13,31]	47/70 (67,1%)	6,28 [3,71; 11,01]	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2656	0,86 [0,67; 1,12] p=0,2668	-9,20% [-25,20%; 6,90%] p=0,2619	0,70 [0,45; 1,08] p=0,1111
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0137								
Ja	4/8 (50,0%)	2,35 [1,81; NA]	2/8 (25,0%)	15,44 [14,29; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	50/84 (59,5%)	9,27 [3,65; 13,01]	57/80 (71,3%)	5,52 [3,71; 7,49]	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1161	0,83 [0,67; 1,05] p=0,1167	-11,70% [-26,20%; 2,70%] p=0,1115	0,66 [0,45; 0,98] p=0,0382
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0625								
Ja	24/37 (64,9%)	12,91 [9,27; 16,59]	34/39 (87,2%)	5,52 [3,71; 7,49]	0,27 [0,09; 0,86] p=0,0231	0,74 [0,57; 0,97] p=0,0293	-22,30% [-40,90%; -3,70%] p=0,0188	0,44 [0,25; 0,76] p=0,0032
Nein	30/55 (54,5%)	2,79 [1,87; 4,63]	25/49 (51,0%)	6,28 [2,79; 12,78]	1,15 [0,53; 2,49] p=0,7205	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7200	3,50% [-15,70%; 22,70%] p=0,7191	1,14 [0,66; 1,95] p=0,6414
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3190								
≤ 10	33/58 (56,9%)	9,38 [2,79; 13,47]	36/54 (66,7%)	5,75 [3,71; 9,23]	0,66 [0,31; 1,42] p=0,2902	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2888	-9,80% [-27,70%; 8,10%] p=0,2848	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0797
> 10	21/34 (61,8%)	7,36 [1,87; 12,88]	23/34 (67,6%)	4,70 [2,79; 9,23]	0,77 [0,28; 2,09] p=0,6144	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6126	-5,90% [-28,60%; 16,80%] p=0,6111	0,94 [0,52; 1,70] p=0,8298

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

	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
PRS (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1943								
Ja	24/43 (55,8%)	11,02 [2,79; 16,59]	24/37 (64,9%)	4,70 [2,79; 11,01]	0,68 [0,28; 1,69] p=0,4129	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4084	-9,10% [-30,40%; 12,30%] p=0,4066	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0672
Nein	30/49 (61,2%)	4,17 [1,91; 12,91]	35/51 (68,6%)	5,65 [3,71; 9,23]	0,72 [0,32; 1,65] p=0,4401	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4404	-7,40% [-26,10%; 11,30%] p=0,4369	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7434
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4								
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	24/88 (27,3%)	34,37 [32,79; NA]	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0750	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0796	-11,00% [-23,00%; 1,00%] p=0,0728	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0421
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7518								
< 65 Jahre	5/32 (15,6%)	NA [26,05; NA]	7/29 (24,1%)	NA [20,20; NA]	0,58 [0,16; 2,09] p=0,4074	0,65 [0,23; 1,82] p=0,4087	-8,50% [-28,50%; 11,50%] p=0,4046	0,63 [0,20; 1,98] p=0,4271
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [27,57; NA]	11/41 (26,8%)	33,08 [32,79; NA]	0,66 [0,22; 1,93] p=0,4479	0,72 [0,31; 1,67] p=0,4500	-7,40% [-26,10%; 11,40%] p=0,4398	0,51 [0,20; 1,34] p=0,1738
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	NA [22,05; NA]	6/18 (33,3%)	NA [12,85; NA]	0,29 [0,06; 1,35] p=0,1077	0,38 [0,11; 1,30] p=0,1222	-20,80% [-46,30%; 4,60%] p=0,1091	0,33 [0,08; 1,32] p=0,1162
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4088								
Kaukasisch	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	19/69 (27,5%)	34,37 [32,79; NA]	0,38 [0,15; 0,95] p=0,0355	0,46 [0,22; 0,98] p=0,0437	-14,80% [-28,20%; -1,50%] p=0,0296	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0432
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [22,08; NA]	4/13 (30,8%)	NA [11,70; NA]	0,20 [0,02; 2,17] p=0,1698	0,27 [0,04; 2,10] p=0,2108	-22,40% [-52,00%; 7,10%] p=0,1369	0,21 [0,02; 1,88] p=0,1618

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

	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
Andere	6/17 (35,3%)	NA [18,33; NA]	1/6 (16,7%)	NA [22,08; NA]	2,73 [0,26; 29,07] p=0,4044	2,12 [0,32; 14,18] p=0,4393	18,60% [-18,90%; 56,10%] p=0,3301	1,36 [0,16; 11,43] p=0,7760
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5140								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [12,85; NA]	0,33 [0,06; 1,97] p=0,2154	0,40 [0,09; 1,81] p=0,2348	-15,80% [-39,90%; 8,30%] p=0,1997	0,32 [0,06; 1,67] p=0,1777
Europa	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	13/48 (27,1%)	33,08 [22,08; NA]	0,42 [0,15; 1,16] p=0,0905	0,50 [0,22; 1,14] p=0,0991	-13,60% [-29,20%; 2,00%] p=0,0875	0,44 [0,18; 1,11] p=0,0825
Amerika	6/21 (28,6%)	NA [20,20; NA]	6/21 (28,6%)	NA [12,88; NA]	1,00 [0,26; 3,81] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,60] p=1,0000	0,00% [-27,30%; 27,30%] p=1,0000	0,93 [0,30; 2,90] p=0,9009
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8640								
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	17/61 (27,9%)	NA [32,89; NA]	0,48 [0,20; 1,20] p=0,1152	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1234	-12,10% [-26,80%; 2,60%] p=0,1074	0,47 [0,21; 1,06] p=0,0702
1	6/35 (17,1%)	NA [26,05; NA]	7/27 (25,9%)	32,79 [14,78; NA]	0,59 [0,17; 2,02] p=0,4034	0,66 [0,25; 1,74] p=0,4023	-8,80% [-29,50%; 11,90%] p=0,4060	0,59 [0,20; 1,78] p=0,3510
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0222								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [24,77; NA]	3/27 (11,1%)	32,79 [32,79; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	2,09 [0,49; 8,85] p=0,3188
Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	21/61 (34,4%)	34,37 [22,08; NA]	0,34 [0,14; 0,80] p=0,0119	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0160	-19,30% [-34,00%; -4,50%] p=0,0103	0,33 [0,15; 0,70] p=0,0038
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9889								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA

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

	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
Nein	13/86 (15,1%)	NA [NA; NA]	24/84 (28,6%)	34,37 [32,79; NA]	0,45 [0,21; 0,95] p=0,0341	0,53 [0,29; 0,97] p= 0,0389	-13,50% [-25,70%; -1,20%] p=0,0317	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0203
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4314								
Ja	4/23 (17,4%)	26,05 [22,05; NA]	5/18 (27,8%)	NA [11,70; NA]	0,55 [0,12; 2,43] p=0,4309	0,63 [0,20; 2,00] p=0,4293	-10,40% [-36,20%; 15,50%] p=0,4309	0,74 [0,20; 2,80] p=0,6634
Nein	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	19/70 (27,1%)	34,37 [32,79; NA]	0,51 [0,22; 1,17] p=0,1098	0,59 [0,30; 1,14] p=0,1162	-11,20% [-24,70%; 2,30%] p=0,1047	0,45 [0,21; 0,94] p=0,0349
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9844								
Ja	3/8 (37,5%)	26,05 [1,74; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,50% [4,00%; 71,00%] p=0,0285	NA [NA; NA] NA
Nein	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/80 (30,0%)	34,37 [32,79; NA]	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0154	0,48 [0,26; 0,89] p= 0,0193	-15,70% [-28,20%; -3,20%] p=0,0139	0,40 [0,20; 0,81] p=0,0101
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8367								
Ja	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	13/39 (33,3%)	33,08 [32,79; NA]	0,39 [0,13; 1,16] p=0,0871	0,49 [0,21; 1,15] p=0,0991	-17,10% [-36,10%; 1,90%] p=0,0770	0,46 [0,17; 1,21] p=0,1167
Nein	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	11/49 (22,4%)	NA [22,08; NA]	0,68 [0,25; 1,80] p=0,4341	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4341	-6,10% [-21,30%; 9,10%] p=0,4337	0,55 [0,23; 1,34] p=0,1867
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,8750								
≤ 10	9/58 (15,5%)	NA [NA; NA]	14/54 (25,9%)	NA [33,08; NA]	0,53 [0,21; 1,34] p=0,1750	0,60 [0,28; 1,27] p=0,1803	-10,40% [-25,40%; 4,50%] p=0,1723	0,51 [0,22; 1,19] p=0,1181

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

	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
> 10	6/34 (17,6%)	NA [20,20; NA]	10/34 (29,4%)	32,79 [14,78; NA]	0,51 [0,16; 1,62] p=0,2563	0,60 [0,25; 1,47] p=0,2625	-11,80% [-31,70%; 8,20%] p=0,2482	0,56 [0,20; 1,55] p=0,2652
PRS (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 2,4, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0535								
Ja	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	12/37 (32,4%)	32,89 [13,86; NA]	0,27 [0,09; 0,87] p=0,0242	0,36 [0,14; 0,92] p=0,0336	-20,80% [-38,70%; -2,90%] p=0,0225	0,26 [0,09; 0,73] p=0,0111
Nein	10/49 (20,4%)	NA [26,05; NA]	12/51 (23,5%)	NA [32,79; NA]	0,83 [0,32; 2,15] p=0,7078	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7070	-3,10% [-19,30%; 13,10%] p=0,7059	0,90 [0,39; 2,08] p=0,7993
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PRS: Pain Related Subscale, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

FAPSI-8 (FACT-P)

Tabelle 4-201 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *FAPSI-8 (FACT-P) - Verbesserung* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8								
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,72] p=0,4221	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4235	-3,90% [-13,20%; 5,50%] p=0,4214	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5714
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7700								
Kaukasisch	5/63 (7,9%)	NA [31,15; NA]	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,58] p=0,2376	0,55 [0,20; 1,51] p=0,2462	-6,60% [-17,20%; 4,10%] p=0,2278	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3648
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [4,63; NA]	2/13 (15,4%)	NA [7,39; NA]	1,10 [0,13; 9,34] p=0,9318	1,08 [0,18; 6,53] p=0,9304	1,30% [-27,50%; 30,10%] p=0,9305	1,23 [0,17; 8,99] p=0,8390
Andere	2/17 (11,8%)	NA [24,64; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5828								
0	5/57 (8,8%)	NA [31,15; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,22; 2,48] p=0,6288	0,76 [0,26; 2,27] p=0,6288	-2,70% [-13,60%; 8,20%] p=0,6256	0,87 [0,28; 2,75] p=0,8098
1	4/35 (11,4%)	NA [24,64; NA]	5/27 (18,5%)	NA [7,39; NA]	0,57 [0,14; 2,36] p=0,4357	0,62 [0,18; 2,08] p=0,4363	-7,10% [-25,10%; 11,00%] p=0,4414	0,60 [0,16; 2,24] p=0,4474
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,3939								
Ja	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [7,39; NA]	0,37 [0,06; 2,09] p=0,2490	0,41 [0,09; 1,96] p=0,2662	-10,80% [-28,70%; 7,10%] p=0,2352	0,50 [0,10; 2,62] p=0,4136

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

	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
Nein	7/66 (10,6%)	NA [31,15; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,30; 2,78] p=0,8763	0,92 [0,34; 2,48] p=0,8758	-0,90% [-11,80%; 10,00%] p=0,8760	1,02 [0,35; 2,92] p=0,9741
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9928								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,63; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9990
Nein	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,30; 1,98] p=0,5957	0,80 [0,35; 1,83] p=0,5956	-2,60% [-12,30%; 7,10%] p=0,5947	0,86 [0,35; 2,08] p=0,7375
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4716								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [24,64; NA]	1/18 (5,6%)	NA [9,23; NA]	1,62 [0,14; 19,41] p=0,7051	1,56 [0,15; 15,93] p=0,7050	3,10% [-12,50%; 18,80%] p=0,6939	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5751
Nein	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,22; 1,67] p=0,3299	0,65 [0,27; 1,57] p=0,3338	-5,60% [-16,70%; 5,50%] p=0,3258	0,70 [0,27; 1,81] p=0,4580
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6904								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [3,71; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	1,00 [0,05; 19,36] p=1,0000	1,00 [0,07; 13,37] p=1,0000	0,00% [-32,40%; 32,40%] p=1,0000	0,49 [0,03; 7,95] p=0,6157
Nein	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	11/80 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,25; 1,74] p=0,3994	0,69 [0,29; 1,63] p=0,4013	-4,20% [-14,00%; 5,60%] p=0,3987	0,78 [0,31; 1,95] p=0,6000
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9008								
Ja	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,11; 2,10] p=0,3296	0,53 [0,14; 1,96] p=0,3382	-7,30% [-21,60%; 7,10%] p=0,3199	0,66 [0,17; 2,65] p=0,5598

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

	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
Nein	6/55 (10,9%)	NA [31,15; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,26; 2,92] p=0,8323	0,89 [0,31; 2,58] p=0,8315	-1,30% [-13,70%; 11,00%] p=0,8319	0,76 [0,24; 2,40] p=0,6429
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0839								
≤ 10	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,08; 1,25] p=0,0881	0,35 [0,10; 1,25] p=0,1055	-9,60% [-20,70%; 1,40%] p=0,0874	0,35 [0,09; 1,31] p=0,1191
> 10	6/34 (17,6%)	NA [3,71; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,41; 6,30] p=0,4967	1,50 [0,46; 4,84] p=0,4979	5,90% [-10,90%; 22,70%] p=0,4920	1,88 [0,53; 6,67] p=0,3296
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2373								
Ja	5/43 (11,6%)	NA [24,64; NA]	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,33; 6,71] p=0,6031	1,43 [0,37; 5,60] p=0,6039	3,50% [-9,50%; 16,50%] p=0,5958	1,67 [0,40; 7,03] p=0,4820
Nein	4/49 (8,2%)	NA [31,15; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,12; 1,45] p=0,1607	0,46 [0,15; 1,41] p=0,1737	-9,50% [-22,50%; 3,50%] p=0,1518	0,50 [0,15; 1,62] p=0,2480

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

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 4,8								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Tabelle 4-202 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *FAPSI-8* -(*FACT-P*) - *Verschlechterung* aus der Studie *MAGNITUDE* mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8								
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/92 (48,9%)	7,46 [4,17; 16,59]	55/88 (62,5%)	12,95 [5,55; 14,75]	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0674	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0690	-13,60% [-28,00%; 0,80%] p=0,0640	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8801

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

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4419								
< 65 Jahre	14/32 (43,8%)	7,49 [0,99; 17,05]	17/29 (58,6%)	13,01 [4,70; 16,69]	0,55 [0,20; 1,52] p=0,2499	0,75 [0,45; 1,23] p=0,2493	-14,90% [-39,70%; 10,00%] p=0,2405	1,38 [0,67; 2,83] p=0,3845
≥ 65 bis < 75 Jahre	19/36 (52,8%)	7,46 [3,71; 22,14]	28/41 (68,3%)	13,49 [4,73; 18,04]	0,52 [0,20; 1,31] p=0,1664	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1754	-15,50% [-37,20%; 6,10%] p=0,1602	0,84 [0,47; 1,51] p=0,5683
≥ 75 Jahre	12/24 (50,0%)	5,52 [1,87; 21,39]	10/18 (55,6%)	4,89 [2,56; 14,75]	0,80 [0,23; 2,73] p=0,7245	0,90 [0,51; 1,60] p=0,7196	-5,60% [-36,00%; 24,90%] p=0,7206	0,77 [0,33; 1,80] p=0,5475
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0743								
Kaukasisch	31/63 (49,2%)	9,23 [4,63; 17,05]	43/69 (62,3%)	13,60 [7,49; 16,69]	0,59 [0,29; 1,17] p=0,1309	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1363	-13,10% [-29,90%; 3,70%] p=0,1267	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4327
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,95; NA]	10/13 (76,9%)	4,67 [2,56; 13,37]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0110	0,33 [0,12; 0,91] p=0,0315	-51,90% [-85,50%; -18,40%] p=0,0024	0,32 [0,08; 1,24] p=0,0989
Andere	11/17 (64,7%)	1,87 [0,99; 7,49]	2/6 (33,3%)	4,70 [2,79; NA]	3,67 [0,51; 26,22] p=0,1924	1,94 [0,59; 6,35] p=0,2725	31,40% [-12,70%; 75,40%] p=0,1626	1,43 [0,31; 6,72] p=0,6477
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3200								
Asien/Pazifik	8/19 (42,1%)	21,39 [0,95; NA]	13/19 (68,4%)	6,11 [3,65; 16,59]	0,34 [0,09; 1,27] p=0,1075	0,61 [0,34; 1,13] p=0,1184	-26,30% [-56,80%; 4,20%] p=0,0907	0,64 [0,26; 1,58] p=0,3275
Europa	24/52 (46,2%)	7,36 [2,79; 16,59]	28/48 (58,3%)	13,60 [5,55; 16,53]	0,61 [0,28; 1,35] p=0,2256	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2254	-12,20% [-31,60%; 7,30%] p=0,2196	1,31 [0,74; 2,29] p=0,3527
Amerika	13/21 (61,9%)	7,44 [1,91; 17,05]	14/21 (66,7%)	15,54 [3,68; 18,46]	0,81 [0,23; 2,88] p=0,7504	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7478	-4,80% [-33,70%; 24,20%] p=0,7471	1,01 [0,47; 2,17] p=0,9811

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

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5350								
0	26/57 (45,6%)	9,53 [3,71; 22,08]	39/61 (63,9%)	13,01 [5,55; 16,59]	0,47 [0,23; 0,99] p=0,0465	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0519	-18,30% [-36,00%; -0,60%] p=0,0422	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6188
1	19/35 (54,3%)	5,52 [1,87; 17,05]	16/27 (59,3%)	5,13 [3,71; 16,53]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,6977	0,92 [0,59; 1,42] p=0,6936	-5,00% [-29,80%; 19,80%] p=0,6945	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7185
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0595								
Ja	12/26 (46,2%)	4,80 [1,87; 16,59]	14/27 (51,9%)	13,60 [4,70; 22,18]	0,80 [0,27; 2,34] p=0,6812	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6792	-5,70% [-32,60%; 21,20%] p=0,6778	2,24 [0,95; 5,28] p=0,0652
Nein	33/66 (50,0%)	9,23 [4,17; 22,08]	41/61 (67,2%)	12,78 [4,73; 14,75]	0,49 [0,24; 1,00] p=0,0503	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0518	-17,20% [-34,10%; -0,40%] p=0,0454	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3580
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,4723								
Ja	3/6 (50,0%)	4,63 [1,87; NA]	2/4 (50,0%)	10,41 [2,79; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	2,33 [0,24; 22,78] p=0,4674
Nein	42/86 (48,8%)	9,23 [3,71; 17,05]	53/84 (63,1%)	12,95 [5,55; 14,75]	0,56 [0,30; 1,03] p=0,0620	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0641	-14,30% [-29,00%; 0,50%] p=0,0585	0,94 [0,63; 1,41] p=0,7620
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0335								
Ja	14/23 (60,9%)	4,63 [1,87; 10,88]	9/18 (50,0%)	15,54 [2,79; 22,18]	1,56 [0,45; 5,41] p=0,4918	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4960	10,90% [-19,60%; 41,40%] p=0,4851	2,10 [0,87; 5,06] p=0,0989
Nein	31/69 (44,9%)	9,23 [3,71; 21,39]	46/70 (65,7%)	12,88 [5,55; 14,32]	0,43 [0,21; 0,84] p=0,0140	0,68 [0,50; 0,93] p=0,0166	-20,80% [-37,00%; -4,60%] p=0,0117	0,77 [0,49; 1,22] p=0,2658

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

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3060								
Ja	5/8 (62,5%)	3,71 [1,87; NA]	2/8 (25,0%)	16,59 [4,70; NA]	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	1,90 [0,34; 10,52] p=0,4633
Nein	40/84 (47,6%)	9,23 [4,17; 18,40]	53/80 (66,3%)	12,88 [5,55; 14,75]	0,46 [0,25; 0,87] p=0,0164	0,72 [0,55; 0,94] p=0,0179	-18,60% [-33,50%; -3,80%] p=0,0141	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6454
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2731								
Ja	18/37 (48,6%)	18,40 [7,36; 24,77]	32/39 (82,1%)	13,01 [5,55; 16,69]	0,21 [0,07; 0,59] p=0,0023	0,59 [0,41; 0,85] p=0,0047	-33,40% [-53,50%; -13,30%] p=0,0011	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3553
Nein	27/55 (49,1%)	4,17 [1,87; 9,23]	23/49 (46,9%)	12,78 [3,65; 16,53]	1,09 [0,50; 2,36] p=0,8273	1,05 [0,70; 1,56] p=0,8267	2,20% [-17,10%; 21,40%] p=0,8264	1,20 [0,68; 2,09] p=0,5331
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7911								
≤ 10	28/58 (48,3%)	9,53 [3,71; 21,39]	32/54 (59,3%)	13,01 [5,55; 16,69]	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2463	0,81 [0,58; 1,15] p=0,2459	-11,00% [-29,30%; 7,40%] p=0,2410	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8752
> 10	17/34 (50,0%)	7,36 [1,87; 18,40]	23/34 (67,6%)	7,36 [3,71; 14,75]	0,48 [0,18; 1,28] p=0,1422	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1471	-17,60% [-40,70%; 5,40%] p=0,1329	1,09 [0,57; 2,07] p=0,7930
FAPSI-8 (FACT-P) – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1233								
Ja	20/43 (46,5%)	7,46 [1,87; 22,08]	26/37 (70,3%)	6,24 [4,63; 13,60]	0,37 [0,15; 0,93] p=0,0332	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0347	-23,80% [-44,70%; -2,80%] p=0,0263	0,68 [0,37; 1,23] p=0,1971
Nein	25/49 (51,0%)	7,49 [3,71; 18,40]	29/51 (56,9%)	14,32 [7,33; 20,27]	0,79 [0,36; 1,74] p=0,5599	0,90 [0,62; 1,29] p=0,5592	-5,80% [-25,40%; 13,70%] p=0,5573	1,25 [0,73; 2,15] p=0,4108

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

	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
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8								
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	NA [35,02; NA]	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,80] p=0,5906	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5903	-2,90% [-13,50%; 7,70%] p=0,5899	0,73 [0,35; 1,54] p=0,4089
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9531								
< 65 Jahre	4/32 (12,5%)	NA [26,05; NA]	6/29 (20,7%)	NA [20,20; NA]	0,55 [0,14; 2,18] p=0,3922	0,60 [0,19; 1,93] p=0,3950	-8,20% [-26,90%; 10,50%] p=0,3900	0,60 [0,17; 2,12] p=0,4242
≥ 65 bis < 75 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [33,08; NA]	6/41 (14,6%)	NA [33,08; NA]	1,17 [0,34; 4,00] p=0,8074	1,14 [0,40; 3,22] p=0,8062	2,00% [-14,30%; 18,30%] p=0,8068	0,76 [0,24; 2,37] p=0,6302
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	35,02 [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [12,88; NA]	0,71 [0,13; 4,04] p=0,7059	0,75 [0,17; 3,29] p=0,7030	-4,20% [-25,90%; 17,50%] p=0,7068	0,74 [0,15; 3,68] p=0,7096
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6042								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [33,08; NA]	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,34; 2,29] p=0,7917	0,90 [0,40; 2,02] p=0,7912	-1,70% [-13,90%; 10,60%] p=0,7905	0,86 [0,35; 2,08] p=0,7346
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [22,08; NA]	3/13 (23,1%)	NA [11,70; NA]	0,30 [0,03; 3,41] p=0,3250	0,36 [0,04; 3,02] p=0,3470	-14,70% [-42,50%; 13,00%] p=0,2974	0,27 [0,03; 2,57] p=0,2519
Andere	3/17 (17,6%)	NA [18,33; NA]	1/6 (16,7%)	NA [4,63; NA]	1,07 [0,09; 12,83] p=0,9575	1,06 [0,14; 8,33] p=0,9567	1,00% [-33,90%; 35,90%] p=0,9561	0,64 [0,07; 6,16] p=0,6954
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6956								
Asien/Pazifik	2/19 (10,5%)	NA [24,71; NA]	3/19 (15,8%)	NA [27,04; NA]	0,63 [0,09; 4,26] p=0,6358	0,67 [0,13; 3,55] p=0,6346	-5,30% [-26,70%; 16,20%] p=0,6303	0,57 [0,10; 3,45] p=0,5448

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

	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
Europa	6/52 (11,5%)	NA [33,08; NA]	8/48 (16,7%)	NA [33,08; NA]	0,65 [0,21; 2,04] p=0,4625	0,69 [0,26; 1,85] p=0,4635	-5,10% [-18,80%; 8,50%] p=0,4618	0,63 [0,22; 1,83] p=0,3974
Amerika	5/21 (23,8%)	NA [26,05; NA]	4/21 (19,0%)	NA [15,47; NA]	1,33 [0,30; 5,84] p=0,7102	1,25 [0,39; 4,02] p=0,7079	4,80% [-20,00%; 29,50%] p=0,7064	1,23 [0,33; 4,61] p=0,7597
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4802								
0	7/57 (12,3%)	NA [35,02; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,23; 1,77] p=0,3872	0,68 [0,28; 1,64] p=0,3901	-5,80% [-18,60%; 7,10%] p=0,3811	0,58 [0,23; 1,51] p=0,2684
1	6/35 (17,1%)	NA [26,05; NA]	4/27 (14,8%)	NA [16,46; NA]	1,19 [0,30; 4,72] p=0,8064	1,16 [0,36; 3,70] p=0,8054	2,30% [-16,00%; 20,60%] p=0,8033	1,00 [0,28; 3,56] p=1,0000
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1916								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [26,05; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074	2,07 [0,34; 12,48] p=0,4274
Nein	10/66 (15,2%)	NA [35,02; NA]	13/61 (21,3%)	NA [33,08; NA]	0,66 [0,27; 1,64] p=0,3697	0,71 [0,34; 1,50] p=0,3709	-6,20% [-19,60%; 7,30%] p=0,3687	0,54 [0,24; 1,25] p=0,1506
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9915								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [7,29; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	11/86 (12,8%)	NA [35,02; NA]	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,29; 1,57] p=0,3603	0,72 [0,35; 1,47] p=0,3621	-5,10% [-15,90%; 5,70%] p=0,3584	0,63 [0,29; 1,38] p=0,2504
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5143								
Ja	3/23 (13,0%)	NA [22,05; NA]	3/18 (16,7%)	NA [15,47; NA]	0,75 [0,13; 4,25] p=0,7476	0,78 [0,18; 3,43] p=0,7449	-3,60% [-25,70%; 18,40%] p=0,7473	1,14 [0,23; 5,67] p=0,8750

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

	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
Nein	10/69 (14,5%)	NA [35,02; NA]	12/70 (17,1%)	NA [33,08; NA]	0,82 [0,33; 2,04] p=0,6698	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6693	-2,70% [-14,80%; 9,50%] p=0,6683	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3303
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4662								
Ja	2/8 (25,0%)	26,05 [4,73; NA]	1/8 (12,5%)	NA [4,63; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	0,93 [0,06; 14,83] p=0,9565
Nein	11/84 (13,1%)	NA [35,02; NA]	14/80 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,30; 1,67] p=0,4342	0,75 [0,36; 1,55] p=0,4350	-4,40% [-15,40%; 6,60%] p=0,4332	0,66 [0,30; 1,45] p=0,2993
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7801								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [33,08; NA]	0,60 [0,18; 2,05] p=0,4211	0,66 [0,24; 1,83] p=0,4238	-7,00% [-23,80%; 9,80%] p=0,4139	0,64 [0,21; 1,94] p=0,4263
Nein	8/55 (14,5%)	NA [33,08; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,34; 3,06] p=0,9701	1,02 [0,40; 2,60] p=0,9700	0,30% [-13,30%; 13,80%] p=0,9700	0,79 [0,28; 2,20] p=0,6521
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3612								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [35,02; NA]	11/54 (20,4%)	NA [33,08; NA]	0,63 [0,23; 1,70] p=0,3562	0,68 [0,29; 1,56] p=0,3583	-6,60% [-20,50%; 7,40%] p=0,3549	0,58 [0,23; 1,43] p=0,2355
> 10	5/34 (14,7%)	NA [27,60; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,32; 5,30] p=0,7224	1,25 [0,37; 4,26] p=0,7213	2,90% [-13,20%; 19,00%] p=0,7202	1,16 [0,31; 4,36] p=0,8252
FAPSI-8 (FACT-P) – dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,8, Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0965								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [33,08; NA]	0,44 [0,12; 1,64] p=0,2159	0,49 [0,16; 1,55] p=0,2252	-9,60% [-24,90%; 5,70%] p=0,2185	0,38 [0,11; 1,29] p=0,1197

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

	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
Nein	9/49 (18,4%)	NA [33,08; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,42; 3,44] p=0,7226	1,17 [0,49; 2,79] p=0,7216	2,70% [-12,10%; 17,40%] p=0,7214	1,21 [0,47; 3,14] p=0,6933

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FAPSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 8 Item Version, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCTTabelle 4-203 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Unerwünschte Ereignisse* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	92/92 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,49]	87/88 (98,9%)	0,61 [0,49; 1,38]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%; 3,40%] p=0,3145	1,45 [1,07; 1,95] p=0,0152
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1925								
< 65 Jahre	32/32 (100,0%)	0,28 [0,13; 0,49]	28/29 (96,6%)	0,92 [0,46; 1,74]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,97; 1,11] p=0,3173	3,40% [-3,20%; 10,10%] p=0,3088	1,98 [1,17; 3,34] p=0,0104
≥ 65 bis < 75 Jahre	36/36 (100,0%)	0,49 [0,43; 0,95]	41/41 (100,0%)	0,49 [0,26; 1,77]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,09 [0,69; 1,71] p=0,7194
≥ 75 Jahre	24/24 (100,0%)	0,39 [0,10; 0,66]	18/18 (100,0%)	0,59 [0,07; 1,41]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,63 [0,85; 3,11] p=0,1402
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8168								
Kaukasisch	63/63 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,53]	68/69 (98,6%)	0,62 [0,46; 1,41]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,40% [-1,40%; 4,30%] p=0,3138	1,50 [1,05; 2,14] p=0,0240
Asiatisch	12/12 (100,0%)	0,16 [0,03; 1,35]	13/13 (100,0%)	0,89 [0,07; 1,84]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,46 [0,65; 3,29] p=0,3647
Andere	17/17 (100,0%)	0,46 [0,07; 0,66]	6/6 (100,0%)	0,53 [0,07; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,08 [0,42; 2,80] p=0,8683

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7456								
Asien/Pazifik	18/18 (100,0%)	0,12 [0,03; 0,20]	19/19 (100,0%)	0,62 [0,07; 1,77]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,64 [0,84; 3,22] p=0,1477
Europa	52/52 (100,0%)	0,49 [0,30; 0,62]	47/48 (97,9%)	0,82 [0,49; 1,41]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	2,10% [-2,00%; 6,10%] p=0,3122	1,64 [1,08; 2,48] p=0,0192
Amerika	22/22 (100,0%)	0,53 [0,26; 0,76]	21/21 (100,0%)	0,49 [0,10; 1,81]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,15 [0,62; 2,16] p=0,6529
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5155								
0	57/57 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,59]	60/61 (98,4%)	0,89 [0,49; 1,64]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3173	1,60% [-1,50%; 4,80%] p=0,3133	1,33 [0,93; 1,93] p=0,1230
1	35/35 (100,0%)	0,30 [0,13; 0,49]	27/27 (100,0%)	0,49 [0,16; 0,95]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,69 [0,98; 2,91] p=0,0602
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0488								
Ja	26/26 (100,0%)	0,23 [0,07; 0,43]	27/27 (100,0%)	0,95 [0,36; 2,76]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,51 [1,38; 4,58] p=0,0026
Nein	66/66 (100,0%)	0,49 [0,46; 0,62]	60/61 (98,4%)	0,59 [0,49; 0,99]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3173	1,60% [-1,50%; 4,80%] p=0,3133	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2151
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,5434								
Ja	6/6 (100,0%)	0,10 [0,03; NA]	4/4 (100,0%)	0,23 [0,03; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,72 [0,42; 7,01] p=0,4509
Nein	86/86 (100,0%)	0,49 [0,30; 0,53]	83/84 (98,8%)	0,69 [0,49; 1,41]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,20% [-1,10%; 3,50%] p=0,3144	1,43 [1,05; 1,94] p=0,0233

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0940								
Ja	23/23 (100,0%)	0,49 [0,13; 0,85]	18/18 (100,0%)	0,26 [0,10; 0,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,85 [0,44; 1,62] p=0,6172
Nein	69/69 (100,0%)	0,49 [0,23; 0,53]	69/70 (98,6%)	0,95 [0,49; 1,48]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3138	1,56 [1,11; 2,19] p=0,0102
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2226								
Ja	8/8 (100,0%)	0,36 [0,03; 0,66]	8/8 (100,0%)	1,10 [0,20; 2,96]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,92 [0,86; 9,91] p=0,0852
Nein	84/84 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,53]	79/80 (98,8%)	0,61 [0,49; 1,38]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,20% [-1,20%; 3,70%] p=0,3143	1,38 [1,01; 1,88] p=0,0433
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6322								
Ja	37/37 (100,0%)	0,46 [0,13; 0,62]	39/39 (100,0%)	0,99 [0,49; 1,87]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0795
Nein	55/55 (100,0%)	0,49 [0,23; 0,53]	48/49 (98,0%)	0,49 [0,43; 0,89]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	2,00% [-1,90%; 6,00%] p=0,3123	1,31 [0,88; 1,94] p=0,1836
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2505								
≤ 10	58/58 (100,0%)	0,49 [0,43; 0,59]	53/54 (98,1%)	0,69 [0,49; 1,41]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	1,90% [-1,70%; 5,40%] p=0,3128	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1610
> 10	34/34 (100,0%)	0,30 [0,07; 0,49]	34/34 (100,0%)	0,54 [0,16; 1,41]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,75 [1,06; 2,90] p=0,0290

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1961								
Ja	43/43 (100,0%)	0,49 [0,20; 0,76]	37/37 (100,0%)	0,76 [0,43; 1,64]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4704
Nein	49/49 (100,0%)	0,46 [0,23; 0,49]	50/51 (98,0%)	0,59 [0,46; 1,41]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	2,00% [-1,80%; 5,80%] p=0,3125	1,84 [1,22; 2,80] p=0,0040
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/92 (42,4%)	30,09 [21,72; NA]	26/88 (29,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,75 [0,95; 3,25] p=0,0737	1,44 [0,96; 2,14] p=0,0777	12,80% [-1,00%; 26,70%] p=0,0698	1,19 [0,72; 1,96] p=0,4936
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1835								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	32,56 [18,79; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,05; 13,42] p=0,0371	2,72 [0,99; 7,49] p=0,0532	23,70% [2,80%; 44,70%] p=0,0266	2,78 [0,90; 8,63] p=0,0771
≥ 65 bis < 75 Jahre	14/36 (38,9%)	NA [27,66; NA]	11/41 (26,8%)	31,70 [19,42; NA]	1,74 [0,66; 4,54] p=0,2626	1,45 [0,76; 2,78] p=0,2634	12,10% [-8,90%; 33,00%] p=0,2585	0,93 [0,41; 2,11] p=0,8658
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	20,37 [12,39; 28,06]	11/18 (61,1%)	16,26 [5,62; 33,41]	0,75 [0,22; 2,60] p=0,6566	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6499	-6,90% [-37,00%; 23,10%] p=0,6509	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6118
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8807								
Kaukasisch	25/63 (39,7%)	32,56 [27,04; NA]	21/69 (30,4%)	32,00 [19,42; NA]	1,50 [0,73; 3,09] p=0,2672	1,30 [0,82; 2,08] p=0,2675	9,20% [-7,00%; 25,50%] p=0,2644	1,10 [0,61; 1,99] p=0,7387
Asiatisch	6/12 (50,0%)	21,88 [0,26; NA]	3/13 (23,1%)	NA [4,57; NA]	3,33 [0,60; 18,54] p=0,1698	2,17 [0,69; 6,79] p=0,1847	26,90% [-9,50%; 63,30%] p=0,1471	1,77 [0,43; 7,31] p=0,4274

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

	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
Andere	8/17 (47,1%)	21,72 [14,72; NA]	2/6 (33,3%)	36,75 [33,41; NA]	1,78 [0,25; 12,45] p=0,5685	1,41 [0,41; 4,87] p=0,5854	13,70% [-30,80%; 58,30%] p=0,5460	1,59 [0,33; 7,75] p=0,5670
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6452								
Asien/Pazifik	8/18 (44,4%)	32,56 [12,22; NA]	6/19 (31,6%)	31,70 [5,62; NA]	1,73 [0,45; 6,63] p=0,4263	1,41 [0,61; 3,26] p=0,4250	12,90% [-18,20%; 43,90%] p=0,4166	1,05 [0,36; 3,13] p=0,9238
Europa	21/52 (40,4%)	28,06 [21,29; NA]	12/48 (25,0%)	40,08 [32,00; NA]	2,03 [0,86; 4,79] p=0,1039	1,61 [0,90; 2,92] p=0,1117	15,40% [-2,70%; 33,50%] p=0,0959	1,48 [0,72; 3,00] p=0,2840
Amerika	10/22 (45,5%)	33,51 [11,66; NA]	8/21 (38,1%)	21,52 [11,01; NA]	1,35 [0,40; 4,57] p=0,6289	1,19 [0,59; 2,43] p=0,6268	7,40% [-22,00%; 36,80%] p=0,6237	0,96 [0,38; 2,46] p=0,9330
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1521								
0	22/57 (38,6%)	34,33 [21,29; NA]	13/61 (21,3%)	40,08 [33,41; NA]	2,32 [1,03; 5,23] p=0,0408	1,81 [1,01; 3,24] p=0,0458	17,30% [1,00%; 33,60%] p=0,0375	1,53 [0,77; 3,05] p=0,2275
1	17/35 (48,6%)	28,06 [12,22; 33,51]	13/27 (48,1%)	17,54 [8,84; 31,70]	1,02 [0,37; 2,78] p=0,9738	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9736	0,40% [-24,70%; 25,50%] p=0,9736	0,70 [0,33; 1,47] p=0,3435
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7831								
Ja	10/26 (38,5%)	32,56 [15,01; NA]	9/27 (33,3%)	31,70 [17,54; NA]	1,25 [0,41; 3,85] p=0,6999	1,15 [0,56; 2,38] p=0,6976	5,10% [-20,70%; 30,90%] p=0,6969	0,82 [0,31; 2,17] p=0,6970
Nein	29/66 (43,9%)	28,88 [21,29; NA]	17/61 (27,9%)	40,08 [21,52; NA]	2,03 [0,97; 4,26] p=0,0608	1,58 [0,97; 2,57] p=0,0669	16,10% [-0,40%; 32,50%] p=0,0552	1,25 [0,68; 2,29] p=0,4658
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6017								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [2,69; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,27; NA]	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736	0,78 [0,05; 12,39] p=0,8567

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

	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
Nein	37/86 (43,0%)	30,09 [21,72; NA]	25/84 (29,8%)	33,41 [21,52; NA]	1,78 [0,95; 3,36] p=0,0733	1,45 [0,96; 2,18] p=0,0772	13,30% [-1,10%; 27,60%] p=0,0695	1,21 [0,72; 2,01] p=0,4720
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0599								
Ja	13/23 (56,5%)	21,72 [7,13; 28,88]	4/18 (22,2%)	33,41 [33,41; NA]	4,55 [1,14; 18,15] p=0,0289	2,54 [1,00; 6,48] p=0,0505	34,30% [6,40%; 62,20%] p=0,0160	3,40 [0,97; 11,94] p=0,0567
Nein	26/69 (37,7%)	34,33 [27,04; NA]	22/70 (31,4%)	32,00 [19,42; NA]	1,32 [0,65; 2,66] p=0,4399	1,20 [0,76; 1,90] p=0,4397	6,30% [-9,50%; 22,00%] p=0,4374	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7406
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2683								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,47; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,01; NA]	0,43 [0,03; 5,99] p=0,5351	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-12,50% [-50,30%; 25,30%] p=0,5164	0,48 [0,04; 5,40] p=0,5504
Nein	38/84 (45,2%)	30,09 [21,72; NA]	24/80 (30,0%)	33,41 [21,52; NA]	1,93 [1,01; 3,67] p=0,0449	1,51 [1,00; 2,27] p=0,0491	15,20% [0,60%; 29,90%] p=0,0412	1,27 [0,76; 2,12] p=0,3627
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8891								
Ja	18/37 (48,6%)	32,56 [15,01; NA]	13/39 (33,3%)	32,00 [18,50; NA]	1,90 [0,75; 4,79] p=0,1773	1,46 [0,84; 2,54] p=0,1808	15,30% [-6,60%; 37,20%] p=0,1699	1,25 [0,61; 2,56] p=0,5416
Nein	21/55 (38,2%)	30,09 [21,72; NA]	13/49 (26,5%)	33,41 [21,52; NA]	1,71 [0,74; 3,94] p=0,2083	1,44 [0,81; 2,56] p=0,2143	11,70% [-6,20%; 29,50%] p=0,2001	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7117
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,6666								
≤ 10	24/58 (41,4%)	34,33 [20,37; NA]	15/54 (27,8%)	40,08 [33,41; NA]	1,83 [0,83; 4,05] p=0,1328	1,49 [0,88; 2,53] p=0,1390	13,60% [-3,80%; 31,00%] p=0,1259	1,33 [0,69; 2,54] p=0,3921
> 10	15/34 (44,1%)	28,88 [18,79; 33,51]	11/34 (32,4%)	31,70 [18,50; NA]	1,65 [0,61; 4,43] p=0,3218	1,36 [0,74; 2,52] p=0,3236	11,80% [-11,20%; 34,70%] p=0,3146	0,90 [0,41; 1,98] p=0,7851

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

	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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0139								
Ja	12/43 (27,9%)	32,56 [27,66; NA]	12/37 (32,4%)	18,50 [10,51; NA]	0,81 [0,31; 2,10] p=0,6617	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6596	-4,50% [-24,70%; 15,70%] p=0,6603	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0843
Nein	27/49 (55,1%)	21,72 [14,72; 34,33]	14/51 (27,5%)	40,08 [31,70; NA]	3,24 [1,41; 7,47] p=0,0052	2,01 [1,20; 3,35] p=0,0077	27,70% [9,10%; 46,20%] p=0,0035	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0464
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	65/92 (70,7%)	4,50 [2,69; 12,39]	53/88 (60,2%)	10,25 [5,91; 16,69]	1,59 [0,86; 2,95] p=0,1423	1,17 [0,95; 1,45] p=0,1453	10,40% [-3,40%; 24,30%] p=0,1394	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2812
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7846								
< 65 Jahre	22/32 (68,8%)	4,19 [1,87; 14,82]	16/29 (55,2%)	6,24 [4,27; NA]	1,79 [0,63; 5,09] p=0,2785	1,25 [0,83; 1,86] p=0,2843	13,60% [-10,60%; 37,80%] p=0,2714	1,42 [0,74; 2,71] p=0,2864
≥ 65 bis < 75 Jahre	26/36 (72,2%)	5,34 [1,77; 21,29]	26/41 (63,4%)	11,47 [4,07; 18,50]	1,50 [0,57; 3,95] p=0,4133	1,14 [0,84; 1,55] p=0,4085	8,80% [-12,00%; 29,60%] p=0,4059	1,06 [0,61; 1,85] p=0,8279
≥ 75 Jahre	17/24 (70,8%)	8,31 [1,81; 21,72]	11/18 (61,1%)	9,27 [5,62; NA]	1,54 [0,42; 5,63] p=0,5134	1,16 [0,74; 1,82] p=0,5194	9,70% [-19,20%; 38,70%] p=0,5103	1,13 [0,52; 2,46] p=0,7646
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7588								
Kaukasisch	42/63 (66,7%)	9,56 [3,42; 16,72]	43/69 (62,3%)	11,47 [6,24; 18,50]	1,21 [0,59; 2,47] p=0,6037	1,07 [0,83; 1,38] p=0,6017	4,30% [-12,00%; 20,70%] p=0,6015	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6815
Asiatisch	8/12 (66,7%)	1,89 [0,26; NA]	7/13 (53,8%)	5,62 [3,52; NA]	1,71 [0,34; 8,68] p=0,5218	1,24 [0,65; 2,35] p=0,5150	12,80% [-25,20%; 50,80%] p=0,5087	1,79 [0,65; 4,98] p=0,2618

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

	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
Andere	15/17 (88,2%)	2,79 [0,95; 18,30]	3/6 (50,0%)	9,27 [2,63; NA]	7,50 [0,85; 66,13] p=0,0562	1,76 [0,78; 4,00] p=0,1739	38,20% [-4,60%; 81,10%] p=0,0802	1,85 [0,52; 6,59] p=0,3405
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8315								
Asien/Pazifik	12/18 (66,7%)	3,93 [0,95; NA]	10/19 (52,6%)	5,91 [4,63; NA]	1,80 [0,48; 6,81] p=0,3913	1,27 [0,74; 2,17] p=0,3885	14,00% [-17,20%; 45,30%] p=0,3791	1,45 [0,62; 3,39] p=0,3875
Europa	35/52 (67,3%)	5,50 [2,69; 18,79]	28/48 (58,3%)	14,39 [8,84; 21,09]	1,47 [0,65; 3,32] p=0,3555	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3578	9,00% [-9,90%; 27,90%] p=0,3519	1,30 [0,79; 2,15] p=0,2966
Amerika	18/22 (81,8%)	5,04 [1,87; 18,30]	15/21 (71,4%)	5,13 [2,79; 19,42]	1,80 [0,43; 7,59] p=0,4256	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4264	10,40% [-14,80%; 35,60%] p=0,4183	1,04 [0,52; 2,07] p=0,9207
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6964								
0	40/57 (70,2%)	7,13 [2,79; 18,79]	36/61 (59,0%)	9,27 [5,55; 19,42]	1,63 [0,76; 3,50] p=0,2078	1,19 [0,91; 1,56] p=0,2070	11,20% [-6,00%; 28,30%] p=0,2016	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5165
1	25/35 (71,4%)	2,69 [1,71; 12,39]	17/27 (63,0%)	14,06 [4,63; 17,51]	1,47 [0,50; 4,29] p=0,4831	1,13 [0,79; 1,62] p=0,4888	8,50% [-15,10%; 32,00%] p=0,4815	1,32 [0,71; 2,46] p=0,3734
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0734								
Ja	20/26 (76,9%)	4,19 [2,17; 9,56]	13/27 (48,1%)	14,39 [5,55; NA]	3,59 [1,10; 11,73] p=0,0324	1,60 [1,02; 2,49] p=0,0388	28,80% [3,90%; 53,60%] p=0,0232	2,15 [1,05; 4,42] p=0,0363
Nein	45/66 (68,2%)	5,58 [1,91; 18,79]	40/61 (65,6%)	8,94 [5,42; 16,69]	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7559	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7554	2,60% [-13,80%; 19,00%] p=0,7550	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9977
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8690								
Ja	5/6 (83,3%)	3,29 [0,13; NA]	2/4 (50,0%)	4,27 [3,84; NA]	5,00 [0,27; 91,52] p=0,2850	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	33,30% [-24,00%; 90,70%] p=0,2547	1,83 [0,33; 10,11] p=0,4858

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

	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
Nein	60/86 (69,8%)	5,29 [2,56; 15,90]	51/84 (60,7%)	10,51 [6,24; 17,51]	1,49 [0,79; 2,82] p=0,2164	1,15 [0,92; 1,43] p=0,2182	9,10% [-5,20%; 23,30%] p=0,2133	1,20 [0,82; 1,74] p=0,3479
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4306								
Ja	17/23 (73,9%)	7,13 [1,31; 18,30]	13/18 (72,2%)	5,13 [0,95; 9,27]	1,09 [0,27; 4,37] p=0,9047	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9039	1,70% [-25,70%; 29,10%] p=0,9037	0,94 [0,44; 1,98] p=0,8602
Nein	48/69 (69,6%)	3,88 [2,56; 14,82]	40/70 (57,1%)	14,06 [6,90; 18,50]	1,71 [0,85; 3,44] p=0,1301	1,22 [0,94; 1,57] p=0,1320	12,40% [-3,50%; 28,30%] p=0,1253	1,33 [0,87; 2,03] p=0,1908
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9053								
Ja	5/8 (62,5%)	5,50 [0,43; NA]	4/8 (50,0%)	5,55 [0,72; NA]	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6178	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114	1,26 [0,33; 4,77] p=0,7309
Nein	60/84 (71,4%)	4,58 [2,63; 14,82]	49/80 (61,3%)	10,25 [5,91; 17,51]	1,58 [0,82; 3,04] p=0,1689	1,17 [0,94; 1,45] p=0,1720	10,20% [-4,20%; 24,60%] p=0,1659	1,22 [0,83; 1,78] p=0,3158
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,3931								
Ja	30/37 (81,1%)	5,29 [1,87; 12,39]	25/39 (64,1%)	14,39 [5,62; 21,09]	2,40 [0,84; 6,87] p=0,1003	1,26 [0,95; 1,68] p=0,1021	17,00% [-2,70%; 36,60%] p=0,0903	1,44 [0,85; 2,46] p=0,1768
Nein	35/55 (63,6%)	4,50 [2,56; 21,72]	28/49 (57,1%)	8,84 [5,42; 16,69]	1,31 [0,60; 2,89] p=0,5008	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5019	6,50% [-12,30%; 25,30%] p=0,4985	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7354
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4347								
≤ 10	38/58 (65,5%)	8,97 [2,79; 21,72]	32/54 (59,3%)	10,25 [6,47; 17,51]	1,31 [0,61; 2,81] p=0,4962	1,11 [0,83; 1,48] p=0,4966	6,30% [-11,70%; 24,20%] p=0,4939	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6642
> 10	27/34 (79,4%)	2,71 [1,31; 9,56]	21/34 (61,8%)	6,24 [4,07; 21,09]	2,39 [0,81; 7,04] p=0,1129	1,29 [0,94; 1,76] p=0,1179	17,60% [-3,60%; 38,90%] p=0,1036	1,53 [0,86; 2,71] p=0,1463

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1296								
Ja	26/43 (60,5%)	10,35 [2,73; 24,61]	22/37 (59,5%)	8,94 [5,42; 18,50]	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9275	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9271	1,00% [-20,50%; 22,50%] p=0,9271	0,87 [0,49; 1,55] p=0,6400
Nein	39/49 (79,6%)	2,79 [1,68; 6,50]	31/51 (60,8%)	11,47 [5,13; 19,42]	2,52 [1,03; 6,15] p=0,0412	1,31 [1,01; 1,70] p=0,0438	18,80% [1,30%; 36,30%] p=0,0354	1,58 [0,98; 2,54] p=0,0584
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/92 (16,3%)	NA [38,21; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,87; 5,83] p=0,0882	2,05 [0,88; 4,79] p=0,0972	8,30% [-1,10%; 17,80%] p=0,0827	1,69 [0,68; 4,18] p=0,2555
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6923								
< 65 Jahre	3/32 (9,4%)	38,21 [38,21; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,28; 29,53] p=0,3544	2,72 [0,30; 24,70] p=0,3743	5,90% [-6,20%; 18,00%] p=0,3365	3,16 [0,33; 30,71] p=0,3211
≥ 65 bis < 75 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,90 [0,73; 20,71] p=0,0929	3,42 [0,73; 15,88] p=0,1170	11,80% [-2,10%; 25,60%] p=0,0951	2,40 [0,47; 12,31] p=0,2923
≥ 75 Jahre	6/24 (25,0%)	NA [28,71; NA]	4/18 (22,2%)	NA [16,26; NA]	1,17 [0,28; 4,95] p=0,8363	1,13 [0,37; 3,41] p=0,8349	2,80% [-23,10%; 28,60%] p=0,8333	1,16 [0,31; 4,30] p=0,8215
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9208								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [38,21; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,58; 5,23] p=0,3140	1,64 [0,62; 4,36] p=0,3182	5,60% [-5,30%; 16,50%] p=0,3149	1,32 [0,47; 3,76] p=0,5969
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/13 (7,7%)	NA [5,62; NA]	1,09 [0,06; 19,63] p=0,9539	1,08 [0,08; 15,46] p=0,9529	0,60% [-20,70%; 22,00%] p=0,9530	0,99 [0,06; 15,91] p=0,9957

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

	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
Andere	5/17 (29,4%)	NA [20,86; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,40% [7,80%; 51,10%] p=0,0078	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4683								
Asien/Pazifik	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,06; 18,30] p=0,9691	1,06 [0,07; 15,64] p=0,9686	0,30% [-14,30%; 14,90%] p=0,9687	0,96 [0,06; 15,47] p=0,9800
Europa	12/52 (23,1%)	NA [28,71; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,98; 11,06] p=0,0456	2,77 [0,96; 8,00] p=0,0600	14,70% [0,90%; 28,60%] p=0,0372	2,46 [0,79; 7,68] p=0,1198
Amerika	2/22 (9,1%)	NA [38,21; NA]	2/21 (9,5%)	NA [33,22; NA]	0,95 [0,12; 7,44] p=0,9615	0,95 [0,15; 6,17] p=0,9610	-0,40% [-17,80%; 16,90%] p=0,9611	0,61 [0,08; 4,56] p=0,6341
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2955								
0	9/57 (15,8%)	NA [38,21; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,63 [0,93; 14,14] p=0,0519	3,21 [0,92; 11,27] p=0,0687	10,90% [0,00%; 21,80%] p=0,0508	2,62 [0,70; 9,77] p=0,1522
1	6/35 (17,1%)	NA [28,71; NA]	4/27 (14,8%)	NA [33,22; NA]	1,19 [0,30; 4,72] p=0,8064	1,16 [0,36; 3,70] p=0,8054	2,30% [-16,00%; 20,60%] p=0,8033	0,99 [0,28; 3,57] p=0,9910
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9897								
Ja	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA [NA; NA] NA
Nein	13/66 (19,7%)	NA [38,21; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,70; 5,11] p=0,2056	1,72 [0,73; 4,02] p=0,2130	8,20% [-4,30%; 20,70%] p=0,1970	1,31 [0,52; 3,34] p=0,5691

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

	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
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,2861								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [0,13; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,27; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	0,63 [0,04; 10,12] p=0,7461
Nein	14/86 (16,3%)	NA [38,21; NA]	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,92; 6,93] p=0,0653	2,28 [0,92; 5,65] p=0,0753	9,10% [-0,40%; 18,70%] p=0,0608	1,86 [0,71; 4,88] p=0,2073
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3888								
Ja	5/23 (21,7%)	38,21 [28,88; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,72 [0,50; 44,67] p=0,1507	3,91 [0,50; 30,59] p=0,1935	16,20% [-3,70%; 36,10%] p=0,1110	3,73 [0,43; 32,27] p=0,2310
Nein	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,62; 5,28] p=0,2758	1,69 [0,65; 4,40] p=0,2815	5,90% [-4,70%; 16,50%] p=0,2728	1,33 [0,48; 3,71] p=0,5833
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	15/84 (17,9%)	NA [38,21; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,87; 5,89] p=0,0881	2,04 [0,88; 4,74] p=0,0973	9,10% [-1,20%; 19,40%] p=0,0821	1,72 [0,69; 4,24] p=0,2416
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9197								
Ja	8/37 (21,6%)	NA [38,21; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,66; 8,83] p=0,1773	2,11 [0,69; 6,41] p=0,1890	11,40% [-5,00%; 27,70%] p=0,1725	1,77 [0,53; 5,94] p=0,3517
Nein	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [33,22; NA]	2,24 [0,55; 9,17] p=0,2564	2,08 [0,57; 7,60] p=0,2686	6,60% [-4,50%; 17,70%] p=0,2424	1,69 [0,43; 6,65] p=0,4550

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

	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
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9972								
≤ 10	9/58 (15,5%)	NA [38,21; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,66; 7,95] p=0,1826	2,10 [0,69; 6,41] p=0,1948	8,10% [-3,50%; 19,80%] p=0,1723	1,79 [0,55; 5,87] p=0,3371
> 10	6/34 (17,6%)	NA [28,71; NA]	3/34 (8,8%)	NA [33,22; NA]	2,21 [0,51; 9,70] p=0,2866	2,00 [0,54; 7,35] p=0,2967	8,80% [-7,10%; 24,80%] p=0,2789	1,54 [0,38; 6,25] p=0,5465
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0078								
Ja	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5%)	NA [33,22; NA]	0,48 [0,11; 2,16] p=0,3342	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3415	-6,50% [-19,90%; 6,90%] p=0,3387	0,29 [0,07; 1,27] p=0,1002
Nein	12/49 (24,5%)	NA [38,21; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	7,95 [1,68; 37,69] p=0,0032	6,25 [1,47; 26,48] p=0,0130	20,60% [7,40%; 33,70%] p=0,0022	5,86 [1,31; 26,25] p=0,0209
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	65/92 (70,7%)	1,81 [0,92; 5,49]	47/88 (53,4%)	8,57 [5,22; NA]	2,10 [1,14; 3,88] p=0,0174	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0198	17,20% [3,30%; 31,20%] p=0,0156	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0071
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6527								
Nein	60/86 (69,8%)	2,04 [0,92; 5,58]	44/84 (52,4%)	9,27 [5,65; NA]	2,10 [1,12; 3,93] p=0,0204	1,33 [1,04; 1,71] p=0,0229	17,40% [3,00%; 31,80%] p=0,0182	1,70 [1,15; 2,51] p=0,0080
Ja	5/6 (83,3%)	0,92 [0,07; NA]	3/4 (75,0%)	2,94 [0,07; NA]	1,67 [0,07; 37,73] p=0,7595	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7577	8,30% [-43,50%; 60,20%] p=0,7528	1,06 [0,24; 4,79] p=0,9371
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6528								
Nein	59/84 (70,2%)	2,04 [0,92; 5,58]	41/80 (51,2%)	9,27 [5,65; NA]	2,25 [1,18; 4,26] p=0,0130	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0154	19,00% [4,30%; 33,70%] p=0,0113	1,73 [1,16; 2,58] p=0,0071
Ja	6/8 (75,0%)	1,17 [0,23; NA]	6/8 (75,0%)	4,70 [0,43; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,76] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000	1,08 [0,32; 3,58] p=0,9038
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3861								
Nein	47/69 (68,1%)	1,84 [0,79; 9,00]	35/70 (50,0%)	15,97 [7,26; NA]	2,14 [1,07; 4,26] p=0,0305	1,36 [1,02; 1,81] p=0,0332	18,10% [2,10%; 34,20%] p=0,0271	1,79 [1,15; 2,77] p=0,0097

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

	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
Ja	18/23 (78,3%)	1,64 [0,59; 6,90]	12/18 (66,7%)	4,19 [0,46; NA]	1,80 [0,45; 7,25] p=0,4115	1,17 [0,79; 1,74] p=0,4219	11,60% [-15,90%; 39,10%] p=0,4093	1,20 [0,58; 2,50] p=0,6282
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6206								
Kaukasisch	43/63 (68,3%)	2,23 [0,92; 9,92]	33/69 (47,8%)	17,38 [6,67; NA]	2,35 [1,15; 4,77] p=0,0181	1,43 [1,06; 1,92] p=0,0195	20,40% [4,00%; 36,90%] p=0,0150	1,76 [1,12; 2,78] p=0,0146
Andere	13/17 (76,5%)	0,95 [0,26; 16,82]	5/6 (83,3%)	3,94 [0,46; NA]	0,65 [0,06; 7,32] p=0,7318	0,92 [0,59; 1,43] p=0,7047	-6,90% [-42,90%; 29,10%] p=0,7087	1,16 [0,41; 3,31] p=0,7845
Asiatisch	9/12 (75,0%)	3,42 [0,10; 20,73]	9/13 (69,2%)	5,65 [1,64; 25,86]	1,33 [0,23; 7,74] p=0,7532	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7478	5,80% [-29,30%; 40,80%] p=0,7471	1,22 [0,48; 3,10] p=0,6698
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,7340								
≤ 10	42/58 (72,4%)	1,71 [0,76; 5,49]	29/54 (53,7%)	9,27 [4,24; NA]	2,26 [1,03; 4,97] p=0,0409	1,35 [1,00; 1,81] p=0,0464	18,70% [1,10%; 36,30%] p=0,0370	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0218
> 10	23/34 (67,6%)	2,65 [0,79; 20,27]	18/34 (52,9%)	8,35 [4,76; NA]	1,86 [0,69; 4,98] p=0,2187	1,28 [0,86; 1,89] p=0,2215	14,70% [-8,30%; 37,70%] p=0,2100	1,54 [0,83; 2,86] p=0,1718
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1392								
Nein	40/49 (81,6%)	1,31 [0,66; 4,30]	27/51 (52,9%)	8,25 [4,24; NA]	3,95 [1,59; 9,80] p=0,0024	1,54 [1,15; 2,06] p=0,0035	28,70% [11,20%; 46,20%] p=0,0013	2,16 [1,32; 3,53] p=0,0021
Ja	25/43 (58,1%)	2,23 [0,92; NA]	20/37 (54,1%)	11,30 [4,67; 25,86]	1,18 [0,49; 2,86] p=0,7151	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7147	4,10% [-17,70%; 25,90%] p=0,7134	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5293

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

	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 Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1774								
Nein	44/66 (66,7%)	4,17 [1,31; 10,22]	31/61 (50,8%)	9,27 [4,99; NA]	1,94 [0,94; 3,96] p=0,0707	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0763	15,80% [-1,10%; 32,80%] p=0,0666	1,49 [0,94; 2,36] p=0,0920
Ja	21/26 (80,8%)	0,71 [0,26; 1,64]	16/27 (59,3%)	8,25 [4,17; NA]	2,89 [0,83; 9,99] p=0,0912	1,36 [0,95; 1,96] p=0,0960	21,50% [-2,40%; 45,40%] p=0,0782	2,46 [1,26; 4,78] p=0,0083
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,9783								
Nein	38/55 (69,1%)	1,45 [0,66; 9,00]	27/49 (55,1%)	9,27 [4,67; 25,86]	1,82 [0,82; 4,06] p=0,1432	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1505	14,00% [-4,50%; 32,50%] p=0,1388	1,64 [1,00; 2,70] p=0,0515
Ja	27/37 (73,0%)	2,63 [0,95; 9,92]	20/39 (51,3%)	8,35 [1,87; NA]	2,56 [0,98; 6,70] p=0,0533	1,42 [0,99; 2,05] p=0,0571	21,70% [0,50%; 42,90%] p=0,0453	1,69 [0,94; 3,01] p=0,0774
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8119								
0	38/57 (66,7%)	4,17 [0,92; 16,82]	31/61 (50,8%)	15,97 [5,65; NA]	1,94 [0,92; 4,08] p=0,0822	1,31 [0,96; 1,78] p=0,0838	15,80% [-1,70%; 33,40%] p=0,0764	1,58 [0,98; 2,54] p=0,0598
1	27/35 (77,1%)	1,45 [0,76; 2,66]	16/27 (59,3%)	8,25 [1,87; NA]	2,32 [0,77; 6,98] p=0,1330	1,30 [0,91; 1,87] p=0,1522	17,90% [-5,30%; 41,10%] p=0,1304	1,85 [0,99; 3,44] p=0,0525
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4462								
Europa	33/52 (63,5%)	2,23 [0,95; 20,27]	21/48 (43,8%)	NA [7,52; NA]	2,23 [1,00; 4,98] p=0,0493	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0559	19,70% [0,50%; 38,90%] p=0,0441	1,82 [1,05; 3,15] p=0,0327
Amerika	17/22 (77,3%)	1,74 [0,59; 6,90]	14/21 (66,7%)	4,70 [0,26; NA]	1,70 [0,44; 6,54] p=0,4437	1,16 [0,79; 1,69] p=0,4439	10,60% [-16,10%; 37,30%] p=0,4363	1,15 [0,56; 2,33] p=0,7070

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

	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
Asien/Pazifik	15/18 (83,3%)	0,38 [0,10; 4,17]	12/19 (63,2%)	6,01 [1,87; 25,86]	2,92 [0,62; 13,76] p=0,1731	1,32 [0,88; 1,97] p=0,1752	20,20% [-7,50%; 47,90%] p=0,1533	2,20 [1,02; 4,73] p=0,0443
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1391								
< 65 Jahre	25/32 (78,1%)	1,54 [0,69; 4,30]	14/29 (48,3%)	17,38 [4,24; NA]	3,83 [1,26; 11,62] p=0,0162	1,62 [1,06; 2,46] p=0,0243	29,80% [6,70%; 53,00%] p=0,0115	2,51 [1,29; 4,89] p=0,0068
≥ 65 bis < 75 Jahre	20/36 (55,6%)	9,00 [0,79; NA]	23/41 (56,1%)	8,35 [4,70; NA]	0,98 [0,40; 2,41] p=0,9621	0,99 [0,67; 1,48] p=0,9619	-0,50% [-22,80%; 21,70%] p=0,9619	1,04 [0,57; 1,90] p=0,9044
≥ 75 Jahre	20/24 (83,3%)	0,95 [0,53; 6,90]	10/18 (55,6%)	5,65 [1,87; NA]	4,00 [0,97; 16,55] p=0,0514	1,50 [0,96; 2,35] p=0,0776	27,80% [0,40%; 55,20%] p=0,0467	2,15 [1,00; 4,63] p=0,0492
PT Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	NA [17,97; NA]	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,15; 4,31] p=0,0163	1,76 [1,09; 2,84] p=0,0197	16,50% [3,30%; 29,60%] p=0,0140	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0214
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9858								
Nein	31/86 (36,0%)	NA [18,63; NA]	19/84 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,98; 3,79] p=0,0554	1,59 [0,98; 2,59] p=0,0599	13,40% [-0,10%; 27,00%] p=0,0517	1,72 [0,97; 3,04] p=0,0644
Ja	4/6 (66,7%)	1,64 [0,07; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 00,00%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1796								
Nein	32/84 (38,1%)	NA [17,97; NA]	15/80 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,31; 5,44] p=0,0063	2,03 [1,19; 3,46] p=0,0089	19,30% [5,90%; 32,80%] p=0,0048	2,27 [1,23; 4,19] p=0,0092
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,46; NA]	4/8 (50,0%)	13,75 [0,43; NA]	0,60 [0,08; 4,40] p=0,6256	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6183	-12,50% [-60,70%; 35,70%] p=0,6114	0,81 [0,18; 3,71] p=0,7847

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

	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
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,8203								
Nein	24/69 (34,8%)	NA [18,63; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,99; 4,59] p=0,0514	1,74 [0,98; 3,07] p=0,0567	14,80% [0,20%; 29,40%] p=0,0477	1,80 [0,93; 3,49] p=0,0815
Ja	11/23 (47,8%)	10,22 [0,95; NA]	5/18 (27,8%)	NA [5,65; NA]	2,38 [0,64; 8,89] p=0,1971	1,72 [0,73; 4,06] p=0,2148	20,00% [-9,00%; 49,10%] p=0,1764	2,14 [0,74; 6,19] p=0,1623
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4769								
Kaukasisch	23/63 (36,5%)	NA [17,97; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,22; 6,12] p=0,0133	2,10 [1,14; 3,86] p=0,0169	19,10% [4,20%; 34,00%] p=0,0118	2,36 [1,18; 4,75] p=0,0158
Andere	7/17 (41,2%)	NA [0,95; NA]	2/6 (33,3%)	10,64 [0,46; NA]	1,40 [0,20; 9,87] p=0,7407	1,24 [0,35; 4,38] p=0,7436	7,80% [-36,50%; 52,20%] p=0,7291	1,26 [0,26; 6,08] p=0,7725
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [0,20; NA]	5/13 (38,5%)	25,86 [5,65; NA]	1,14 [0,23; 5,67] p=0,8728	1,08 [0,41; 2,83] p=0,8701	3,20% [-35,20%; 41,60%] p=0,8702	0,88 [0,25; 3,09] p=0,8354
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,6193								
≤ 10	22/58 (37,9%)	NA [17,97; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,13; 6,40] p=0,0237	2,05 [1,07; 3,92] p=0,0304	19,40% [3,20%; 35,60%] p=0,0190	2,17 [1,02; 4,60] p=0,0431
> 10	13/34 (38,2%)	NA [2,66; NA]	9/34 (26,5%)	NA [12,45; NA]	1,72 [0,61; 4,81] p=0,3034	1,44 [0,71; 2,92] p=0,3063	11,80% [-10,30%; 33,80%] p=0,2959	1,64 [0,70; 3,84] p=0,2546
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0104								
Nein	22/49 (44,9%)	NA [8,44; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	5,12 [1,93; 13,60] p=0,0006	3,27 [1,54; 6,96] p=0,0021	31,20% [14,30%; 48,00%] p=0,0003	4,12 [1,76; 9,67] p=0,0011
Ja	13/43 (30,2%)	NA [24,64; NA]	12/37 (32,4%)	25,86 [12,45; NA]	0,90 [0,35; 2,33] p=0,8334	0,93 [0,49; 1,79] p=0,8323	-2,20% [-22,60%; 18,20%] p=0,8326	0,85 [0,38; 1,89] p=0,6906

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

	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
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,6820								
Nein	22/66 (33,3%)	NA [24,64; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,99; 5,21] p=0,0504	1,85 [0,98; 3,49] p=0,0577	15,30% [0,40%; 30,20%] p=0,0443	1,87 [0,90; 3,88] p=0,0913
Ja	13/26 (50,0%)	8,44 [0,76; NA]	8/27 (29,6%)	NA [11,53; NA]	2,38 [0,77; 7,34] p=0,1333	1,69 [0,84; 3,39] p=0,1411	20,40% [-5,40%; 46,20%] p=0,1218	2,17 [0,89; 5,27] p=0,0873
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6447								
Nein	20/55 (36,4%)	NA [17,97; NA]	11/49 (22,4%)	NA [25,86; NA]	1,97 [0,83; 4,70] p=0,1233	1,62 [0,86; 3,03] p=0,1316	13,90% [-3,40%; 31,20%] p=0,1142	1,61 [0,77; 3,39] p=0,2067
Ja	15/37 (40,5%)	NA [7,26; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,95; 7,31] p=0,0591	1,98 [0,95; 4,10] p=0,0677	20,00% [-0,20%; 40,30%] p=0,0528	2,30 [0,98; 5,44] p=0,0568
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4168								
0	18/57 (31,6%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,74; 3,90] p=0,2073	1,48 [0,80; 2,74] p=0,2103	10,30% [-5,60%; 26,10%] p=0,2042	1,52 [0,74; 3,12] p=0,2482
1	17/35 (48,6%)	10,22 [2,66; NA]	6/27 (22,2%)	NA [11,53; NA]	3,31 [1,07; 10,17] p=0,0347	2,19 [1,00; 4,79] p=0,0505	26,30% [3,50%; 49,20%] p=0,0235	2,56 [1,00; 6,51] p=0,0487
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8270								
Europa	16/52 (30,8%)	NA [18,63; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,96; 7,04] p=0,0559	2,11 [0,95; 4,68] p=0,0663	16,20% [0,20%; 32,20%] p=0,0479	2,37 [0,97; 5,77] p=0,0573
Asien/Pazifik	10/18 (55,6%)	17,97 [0,59; NA]	6/19 (31,6%)	25,86 [5,65; NA]	2,71 [0,71; 10,36] p=0,1467	1,76 [0,81; 3,84] p=0,1559	24,00% [-7,10%; 55,00%] p=0,1301	1,75 [0,63; 4,86] p=0,2818

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

	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
Amerika	9/22 (40,9%)	NA [1,64; NA]	6/21 (28,6%)	NA [11,53; NA]	1,73 [0,48; 6,18] p=0,4017	1,43 [0,62; 3,32] p=0,4036	12,30% [-15,90%; 40,50%] p=0,3912	1,55 [0,55; 4,36] p=0,4100
Obstipation (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0135								
< 65 Jahre	13/32 (40,6%)	NA [2,66; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	19,16 [2,31; 158,93] p=0,0006	11,78 [1,64; 84,56] p=0,0142	37,20% [18,90%; 55,40%] p<0,0001	13,63 [1,78; 04,26] p=0,0119
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	17,97 [0,95; NA]	5/18 (27,8%)	NA [10,64; NA]	3,07 [0,83; 11,36] p=0,0911	1,95 [0,85; 4,48] p=0,1152	26,40% [-2,30%; 55,10%] p=0,0718	2,52 [0,90; 7,09] p=0,0798
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	NA [15,97; NA]	0,72 [0,26; 1,95] p=0,5184	0,79 [0,38; 1,62] p=0,5191	-6,70% [-26,80%; 13,40%] p=0,5125	0,73 [0,31; 1,72] p=0,4724
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	53/92 (57,6%)	13,01 [4,60; 22,11]	28/88 (31,8%)	NA [22,11; NA]	2,91 [1,58; 5,36] p=0,0005	1,81 [1,27; 2,58] p=0,0010	25,80% [11,80%; 39,80%] p=0,0003	2,05 [1,29; 3,23] p=0,0022
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,1996								
Nein	50/86 (58,1%)	13,18 [4,60; 22,11]	26/84 (31,0%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,65; 5,82] p=0,0004	1,88 [1,30; 2,71] p=0,0007	27,20% [12,80%; 41,60%] p=0,0002	2,16 [1,34; 3,46] p=0,0015
Ja	3/6 (50,0%)	10,25 [1,87; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,03; NA]	1,00 [0,08; 12,56] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-63,30%; 63,30%] p=1,0000	0,53 [0,07; 3,81] p=0,5298
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2037								
Nein	47/84 (56,0%)	13,31 [5,58; 30,23]	27/80 (33,8%)	NA [22,11; NA]	2,49 [1,32; 4,69] p=0,0044	1,66 [1,16; 2,38] p=0,0060	22,20% [7,40%; 37,00%] p=0,0034	1,86 [1,16; 2,99] p=0,0101

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

	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
Ja	6/8 (75,0%)	2,40 [0,30; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,87; NA]	21,00 [1,50; 293,25] p=0,0147	6,00 [0,92; 39,19] p=0,0613	62,50% [24,70%; 100,00%] p=0,0012	7,82 [0,94; 65,25] p=0,0574
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,2582								
Nein	39/69 (56,5%)	13,31 [3,71; 34,33]	24/70 (34,3%)	NA [17,51; NA]	2,49 [1,25; 4,95] p=0,0087	1,65 [1,12; 2,42] p=0,0109	22,20% [6,10%; 38,40%] p=0,0069	1,79 [1,08; 2,98] p=0,0248
Ja	14/23 (60,9%)	8,25 [1,87; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	5,44 [1,35; 21,89] p=0,0145	2,74 [1,09; 6,90] p=0,0326	38,60% [11,00%; 66,30%] p=0,0062	3,29 [1,08; 10,04] p=0,0365
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5999								
Kaukasisch	36/63 (57,1%)	13,31 [3,55; 30,23]	23/69 (33,3%)	NA [22,11; NA]	2,67 [1,31; 5,41] p=0,0062	1,71 [1,15; 2,55] p=0,0077	23,80% [7,30%; 40,30%] p=0,0047	1,91 [1,13; 3,22] p=0,0157
Andere	9/17 (52,9%)	10,25 [1,87; NA]	2/6 (33,3%)	NA [2,63; NA]	2,25 [0,32; 15,76] p=0,4188	1,59 [0,47; 5,36] p=0,4563	19,60% [-25,00%; 64,20%] p=0,3884	1,49 [0,31; 7,10] p=0,6145
Asiatisch	8/12 (66,7%)	5,55 [0,95; NA]	3/13 (23,1%)	NA [5,62; NA]	6,67 [1,15; 38,83] p=0,0316	2,89 [0,99; 8,42] p=0,0520	43,60% [8,40%; 78,70%] p=0,0151	3,92 [1,03; 14,92] p=0,0451
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,3733								
≤ 10	28/58 (48,3%)	22,11 [5,58; NA]	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,44; 7,44] p=0,0042	2,17 [1,23; 3,83] p=0,0072	26,10% [9,10%; 43,00%] p=0,0026	2,53 [1,29; 4,99] p=0,0071
> 10	25/34 (73,5%)	8,25 [2,00; 13,18]	16/34 (47,1%)	22,11 [2,33; NA]	3,13 [1,13; 8,64] p=0,0268	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0327	26,50% [4,10%; 48,90%] p=0,0205	1,66 [0,89; 3,13] p=0,1132

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

	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 (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0133								
Nein	27/49 (55,1%)	8,25 [2,37; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,86; 10,68] p=0,0006	2,56 [1,43; 4,57] p=0,0016	33,50% [15,60%; 51,50%] p=0,0002	3,47 [1,72; 7,02] p=0,0005
Ja	26/43 (60,5%)	13,31 [5,58; 30,23]	17/37 (45,9%)	17,51 [5,62; NA]	1,80 [0,74; 4,38] p=0,1969	1,32 [0,86; 2,01] p=0,2053	14,50% [-7,20%; 36,20%] p=0,1900	1,04 [0,56; 1,93] p=0,8950
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0331								
Nein	35/66 (53,0%)	14,82 [2,83; NA]	24/61 (39,3%)	NA [10,58; NA]	1,74 [0,86; 3,52] p=0,1238	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1291	13,70% [-3,50%; 30,90%] p=0,1185	1,46 [0,86; 2,45] p=0,1573
Ja	18/26 (69,2%)	8,25 [2,92; 30,23]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	12,94 [3,36; 49,88] p<0,0001	4,67 [1,82; 11,96] p=0,0013	54,40% [32,20%; 76,60%] p<0,0001	5,46 [1,84; 16,23] p=0,0022
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0300								
Nein	29/55 (52,7%)	14,82 [6,50; NA]	19/49 (38,8%)	NA [7,62; NA]	1,76 [0,81; 3,85] p=0,1563	1,36 [0,88; 2,09] p=0,1629	14,00% [-5,00%; 32,90%] p=0,1496	1,32 [0,74; 2,36] p=0,3426
Ja	24/37 (64,9%)	4,60 [2,00; 30,23]	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	6,15 [2,25; 16,82] p=0,0003	2,81 [1,51; 5,23] p=0,0011	41,80% [21,50%; 62,10%] p<0,0001	3,84 [1,78; 8,28] p=0,0006
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2564								
0	29/57 (50,9%)	16,62 [4,60; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	3,48 [1,58; 7,67] p=0,0017	2,22 [1,31; 3,75] p=0,0030	27,90% [11,20%; 44,70%] p=0,0011	2,50 [1,32; 4,73] p=0,0050

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

	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
1	24/35 (68,6%)	6,50 [1,84; 14,82]	14/27 (51,9%)	12,71 [2,30; NA]	2,03 [0,72; 5,72] p=0,1838	1,32 [0,86; 2,03] p=0,1996	16,70% [-7,60%; 41,00%] p=0,1779	1,39 [0,72; 2,69] p=0,3289
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1134								
Europa	26/52 (50,0%)	16,59 [4,60; NA]	19/48 (39,6%)	NA [9,17; NA]	1,53 [0,69; 3,38] p=0,2980	1,26 [0,81; 1,97] p=0,3010	10,40% [-9,00%; 29,80%] p=0,2924	1,35 [0,74; 2,43] p=0,3250
Amerika	16/22 (72,7%)	4,30 [1,81; 16,62]	5/21 (23,8%)	NA [10,58; NA]	8,53 [2,16; 33,73] p=0,0015	3,06 [1,36; 6,84] p=0,0067	48,90% [22,90%; 75,00%] p=0,0002	3,77 [1,38; 10,32] p=0,0097
Asien/Pazifik	11/18 (61,1%)	8,25 [1,84; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	5,89 [1,38; 25,23] p=0,0144	2,90 [1,13; 7,47] p=0,0272	40,10% [11,00%; 69,10%] p=0,0069	3,23 [1,02; 10,20] p=0,0456
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4344								
< 65 Jahre	20/32 (62,5%)	10,25 [2,33; 30,23]	8/29 (27,6%)	NA [22,11; NA]	4,38 [1,48; 12,94] p=0,0067	2,27 [1,19; 4,33] p=0,0134	34,90% [11,50%; 58,30%] p=0,0034	3,00 [1,31; 6,88] p=0,0093
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	22,11 [3,71; NA]	10/41 (24,4%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,05; 7,30] p=0,0374	1,94 [1,02; 3,67] p=0,0431	22,80% [1,90%; 43,80%] p=0,0326	1,95 [0,89; 4,26] p=0,0961
≥ 75 Jahre	16/24 (66,7%)	6,50 [1,87; 13,31]	10/18 (55,6%)	9,10 [2,63; NA]	1,60 [0,45; 5,63] p=0,4684	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4755	11,10% [-18,60%; 40,80%] p=0,4635	1,39 [0,63; 3,06] p=0,4198
PT Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082

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

	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
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9203								
Nein	39/86 (45,3%)	34,33 [10,35; NA]	21/84 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,30; 4,77] p=0,0056	1,81 [1,17; 2,81] p=0,0076	20,30% [6,30%; 34,40%] p=0,0044	2,00 [1,18; 3,40] p=0,0105
Ja	3/6 (50,0%)	10,25 [1,87; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,38; NA]	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	2,00 [0,31; 13,06] p=0,4691	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008	1,43 [0,13; 15,79] p=0,7722
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3820								
Nein	38/84 (45,2%)	34,33 [10,35; NA]	21/80 (26,3%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,20; 4,48] p=0,0116	1,72 [1,11; 2,67] p=0,0145	19,00% [4,60%; 33,30%] p=0,0096	1,87 [1,10; 3,19] p=0,0215
Ja	4/8 (50,0%)	NA [0,30; NA]	1/8 (12,5%)	NA [3,84; NA]	7,00 [0,57; 86,32] p=0,1172	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	37,50% [-4,00%; 79,00%] p=0,0768	5,08 [0,57; 45,62] p=0,1467
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5787								
Nein	30/69 (43,5%)	34,33 [8,71; NA]	18/70 (25,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,08; 4,55] p=0,0282	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0322	17,80% [2,20%; 33,30%] p=0,0251	1,87 [1,04; 3,36] p=0,0358
Ja	12/23 (52,2%)	13,01 [2,30; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	3,82 [0,96; 15,18] p=0,0540	2,35 [0,91; 6,06] p=0,0779	30,00% [1,90%; 58,00%] p=0,0362	2,49 [0,80; 7,75] p=0,1146
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8589								
Kaukasisch	28/63 (44,4%)	NA [10,35; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,17; 5,13] p=0,0169	1,80 [1,10; 2,96] p=0,0199	19,80% [3,90%; 35,70%] p=0,0148	1,97 [1,08; 3,60] p=0,0278
Andere	8/17 (47,1%)	34,33 [2,30; NA]	2/6 (33,3%)	NA [2,63; NA]	1,78 [0,25; 12,45] p=0,5685	1,41 [0,41; 4,87] p=0,5854	13,70% [-30,80%; 58,30%] p=0,5460	1,46 [0,30; 7,01] p=0,6394
Asiatisch	6/12 (50,0%)	22,11 [0,95; NA]	3/13 (23,1%)	NA [5,62; NA]	3,33 [0,60; 18,54] p=0,1698	2,17 [0,69; 6,79] p=0,1847	26,90% [-9,50%; 63,30%] p=0,1471	2,42 [0,59; 9,84] p=0,2179

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

	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
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0822								
≤ 10	22/58 (37,9%)	NA [16,59; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	4,10 [1,58; 10,66] p=0,0027	2,93 [1,36; 6,29] p=0,0060	25,00% [9,60%; 40,30%] p=0,0015	3,42 [1,46; 8,02] p=0,0046
> 10	20/34 (58,8%)	10,25 [2,40; NA]	15/34 (44,1%)	NA [3,84; NA]	1,81 [0,69; 4,73] p=0,2285	1,33 [0,83; 2,14] p=0,2316	14,70% [-8,80%; 38,20%] p=0,2200	1,27 [0,65; 2,48] p=0,4828
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0011								
Nein	25/49 (51,0%)	13,18 [3,55; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	6,55 [2,47; 17,35] p<0,0001	3,72 [1,77; 7,80] p=0,0005	37,30% [20,40%; 54,20%] p<0,0001	5,03 [2,17; 11,66] p=0,0002
Ja	17/43 (39,5%)	NA [10,35; NA]	15/37 (40,5%)	17,51 [9,40; NA]	0,96 [0,39; 2,35] p=0,9275	0,97 [0,57; 1,67] p=0,9270	-1,00% [-22,50%; 20,50%] p=0,9271	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4733
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1262								
Nein	28/66 (42,4%)	NA [11,66; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,84; 3,67] p=0,1318	1,44 [0,89; 2,32] p=0,1374	12,90% [-3,60%; 29,40%] p=0,1256	1,54 [0,85; 2,80] p=0,1505
Ja	14/26 (53,8%)	10,35 [3,55; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	6,71 [1,81; 24,92] p=0,0030	3,63 [1,38; 9,61] p=0,0093	39,00% [15,60%; 62,40%] p=0,0011	4,15 [1,36; 12,71] p=0,0125
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0539								
Nein	22/55 (40,0%)	34,33 [10,25; NA]	15/49 (30,6%)	NA [17,51; NA]	1,51 [0,67; 3,40] p=0,3205	1,31 [0,77; 2,22] p=0,3239	9,40% [-8,90%; 27,70%] p=0,3141	1,26 [0,66; 2,44] p=0,4839
Ja	20/37 (54,1%)	13,01 [2,66; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	5,38 [1,90; 15,25] p=0,0011	3,01 [1,45; 6,27] p=0,0032	36,10% [16,00%; 56,20%] p=0,0004	3,73 [1,57; 8,82] p=0,0028

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

	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
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3061								
0	23/57 (40,4%)	NA [10,25; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,33; 7,12] p=0,0077	2,24 [1,20; 4,17] p=0,0110	22,30% [6,30%; 38,30%] p=0,0062	2,52 [1,23; 5,16] p=0,0119
1	19/35 (54,3%)	13,18 [1,87; NA]	11/27 (40,7%)	NA [3,71; NA]	1,73 [0,63; 4,77] p=0,2939	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3039	13,50% [-11,30%; 38,40%] p=0,2847	1,36 [0,65; 2,86] p=0,4184
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7489								
Europa	22/52 (42,3%)	34,33 [8,71; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,85; 4,58] p=0,1126	1,56 [0,89; 2,74] p=0,1200	15,20% [-3,20%; 33,60%] p=0,1048	1,72 [0,86; 3,41] p=0,1232
Amerika	12/22 (54,5%)	13,01 [1,91; NA]	5/21 (23,8%)	NA [10,78; NA]	3,84 [1,04; 14,21] p=0,0417	2,29 [0,97; 5,39] p=0,0574	30,70% [3,10%; 58,40%] p=0,0294	2,63 [0,92; 7,47] p=0,0700
Asien/Pazifik	8/18 (44,4%)	NA [1,84; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,71; 12,69] p=0,1340	2,11 [0,77; 5,81] p=0,1480	23,40% [-6,00%; 52,80%] p=0,1186	2,17 [0,65; 7,25] p=0,2094
Anämie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4175								
< 65 Jahre	15/32 (46,9%)	34,33 [5,58; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,09; 10,53] p=0,0330	2,27 [1,02; 5,05] p=0,0457	26,20% [3,50%; 48,90%] p=0,0239	2,58 [1,00; 6,67] p=0,0497
≥ 65 bis < 75 Jahre	14/36 (38,9%)	NA [6,87; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,08; 8,87] p=0,0331	2,28 [1,03; 5,01] p=0,0409	21,80% [2,20%; 41,50%] p=0,0296	2,36 [0,95; 5,86] p=0,0645
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	10,35 [2,30; NA]	9/18 (50,0%)	10,78 [3,71; NA]	1,18 [0,35; 4,02] p=0,7915	1,08 [0,60; 1,96] p=0,7905	4,20% [-26,30%; 34,70%] p=0,7890	1,23 [0,52; 2,88] p=0,6363
PT Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,35; 7,12] p=0,0061	2,55 [1,26; 5,18] p=0,0096	15,90% [4,90%; 26,80%] p=0,0046	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174

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

	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
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9900								
Nein	23/86 (26,7%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,31; 7,05] p=0,0077	2,50 [1,23; 5,08] p=0,0115	16,00% [4,60%; 27,50%] p=0,0061	2,50 [1,16; 5,42] p=0,0198
Ja	1/6 (16,7%)	NA [2,73; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7902								
Nein	22/84 (26,2%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,33; 7,68] p=0,0075	2,62 [1,24; 5,54] p=0,0118	16,20% [4,70%; 27,70%] p=0,0057	2,60 [1,16; 5,86] p=0,0207
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,87; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,91 [0,17; 21,23] p=0,5986
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9885								
Nein	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,39 [0,99; 5,78] p=0,0495	2,03 [0,98; 4,20] p=0,0567	13,20% [0,20%; 26,20%] p=0,0460	1,96 [0,88; 4,38] p=0,0994
Ja	6/23 (26,1%)	NA [14,36; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,10% [8,10%; 44,00%] p=0,0044	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,84; 5,17] p=0,1105	1,82 [0,86; 3,87] p=0,1170	10,80% [-2,40%; 23,90%] p=0,1094	1,81 [0,79; 4,14] p=0,1594
Asiatisch	7/12 (58,3%)	8,25 [0,95; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	58,30% [30,40%; 86,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	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
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1317								
≤ 10	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,18 [1,62; 16,61] p=0,0031	3,96 [1,42; 11,02] p=0,0085	21,90% [8,30%; 35,50%] p=0,0016	4,06 [1,36; 12,10] p=0,0118
> 10	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,43; 5,31] p=0,5277	1,40 [0,49; 3,98] p=0,5278	5,90% [-12,20%; 24,00%] p=0,5234	1,29 [0,41; 4,09] p=0,6610
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1568								
Ja	12/43 (27,9%)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2%)	NA [13,60; NA]	2,00 [0,67; 6,00] p=0,2147	1,72 [0,72; 4,13] p=0,2245	11,70% [-6,20%; 29,60%] p=0,2008	1,46 [0,54; 3,94] p=0,4517
Nein	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	5,19 [1,36; 19,73] p=0,0095	4,16 [1,25; 13,86] p=0,0201	18,60% [4,90%; 32,30%] p=0,0076	4,53 [1,28; 16,07] p=0,0194
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7278								
Nein	18/66 (27,3%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,11; 7,52] p=0,0259	2,38 [1,07; 5,29] p=0,0341	15,80% [2,40%; 29,20%] p=0,0208	2,29 [0,95; 5,50] p=0,0640
Ja	6/26 (23,1%)	NA [9,40; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	3,75 [0,68; 20,63] p=0,1146	3,12 [0,69; 14,06] p=0,1394	15,70% [-3,30%; 34,60%] p=0,1054	3,29 [0,66; 16,30] p=0,1456
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5215								
Nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	4,22 [1,29; 13,76] p=0,0122	3,34 [1,19; 9,39] p=0,0222	19,10% [5,10%; 33,20%] p=0,0077	3,13 [1,03; 9,49] p=0,0435

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

	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
Ja	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,66; 7,27] p=0,1990	1,90 [0,70; 5,14] p=0,2077	11,50% [-5,90%; 28,90%] p=0,1939	1,94 [0,65; 5,78] p=0,2368
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3773								
0	13/57 (22,8%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,28; 13,81] p=0,0124	3,48 [1,20; 10,05] p=0,0213	16,20% [3,70%; 28,80%] p=0,0111	3,33 [1,08; 10,23] p=0,0362
1	11/35 (31,4%)	NA [9,40; NA]	5/27 (18,5%)	NA [14,98; NA]	2,02 [0,60; 6,73] p=0,2532	1,70 [0,67; 4,30] p=0,2651	12,90% [-8,30%; 34,20%] p=0,2336	1,69 [0,58; 4,86] p=0,3334
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4382								
Europa	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,42; 3,60] p=0,7118	1,19 [0,48; 2,94] p=0,7111	2,70% [-11,60%; 17,10%] p=0,7095	1,18 [0,44; 3,16] p=0,7466
Amerika	8/22 (36,4%)	NA [14,36; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	5,43 [0,99; 29,61] p=0,0396	3,82 [0,91; 15,95] p=0,0662	26,80% [3,10%; 50,50%] p=0,0264	3,58 [0,76; 16,95] p=0,1084
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	NA [2,33; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,90% [16,40%; 61,40%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6727								
< 65 Jahre	10/32 (31,3%)	NA [14,36; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [15,20%; 47,30%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,72; 7,98] p=0,1487	2,05 [0,76; 5,56] p=0,1583	12,80% [-4,50%; 30,10%] p=0,1476	1,99 [0,66; 5,98] p=0,2202
≥ 75 Jahre	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [10,58; NA]	0,92 [0,21; 4,07] p=0,9146	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9135	-1,40% [-26,50%; 23,80%] p=0,9138	0,92 [0,25; 3,42] p=0,8976

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

	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
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1/88 (1,1%)	NA [NA; NA]	10,61 [1,33; 84,73] p=0,0066	9,56 [1,25; 73,18] p=0,0296	9,70% [3,00%; 16,50%] p=0,0046	8,59 [1,10; 67,32] p=0,0406
Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9956								
Nein	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	1/84 (1,2%)	NA [NA; NA]	9,70 [1,20; 78,37] p=0,0104	8,79 [1,14; 67,88] p=0,0371	9,30% [2,40%; 16,10%] p=0,0082	7,88 [0,99; 62,40] p=0,0505
Ja	1/6 (16,7%)	NA [0,46; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9954								
Nein	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	1/80 (1,3%)	NA [NA; NA]	9,48 [1,17; 76,65] p=0,0116	8,57 [1,11; 66,13] p=0,0393	9,50% [2,40%; 16,50%] p=0,0085	7,66 [0,97; 60,70] p=0,0538
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,46; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Leber- und Gallenerkrankungen (Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9942								
Nein	9/66 (13,6%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	9,47 [1,16; 77,17] p=0,0125	8,32 [1,08; 63,74] p=0,0415	12,00% [3,10%; 20,90%] p=0,0080	7,28 [0,92; 57,78] p=0,0604
Ja	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	NA [NA; NA] NA

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

	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: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10% und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT* treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.

Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit ≥ 10% und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	29/92 (31,5%)	NA [34,33; NA]	8/88 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,60 [1,97; 10,76] p=0,0002	3,47 [1,68; 7,17] p=0,0008	22,40% [11,20%; 33,70%] p<0,0001	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0010

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

	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 (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9892								
Nein	27/86 (31,4%)	NA [34,33; NA]	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,84; 10,27] p=0,0004	3,30 [1,59; 6,84] p=0,0013	21,90% [10,20%; 33,50%] p=0,0002	3,54 [1,60; 7,79] p=0,0017
Ja	2/6 (33,3%)	NA [2,69; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorliegen von viszeralen Metastasen, Interaktion: p=0,7579								
Nein	26/84 (31,0%)	NA [34,33; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	4,67 [1,90; 11,53] p=0,0004	3,54 [1,63; 7,69] p=0,0014	22,20% [10,50%; 33,90%] p=0,0002	3,87 [1,68; 8,92] p=0,0015
Ja	3/8 (37,5%)	NA [2,92; NA]	1/8 (12,5%)	NA [7,39; NA]	4,20 [0,33; 53,12] p=0,2636	3,00 [0,39; 23,07] p=0,2912	25,00% [-15,60%; 65,60%] p=0,2278	2,45 [0,25; 23,71] p=0,4379
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,4427								
Nein	21/69 (30,4%)	NA [34,33; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,94 [1,55; 10,02] p=0,0028	3,04 [1,38; 6,69] p=0,0056	20,40% [7,50%; 33,40%] p=0,0020	3,16 [1,34; 7,45] p=0,0087
Ja	8/23 (34,8%)	NA [5,58; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	9,07 [1,01; 81,15] p=0,0267	6,26 [0,86; 45,58] p=0,0701	29,20% [7,10%; 51,40%] p=0,0097	7,38 [0,92; 59,06] p=0,0596
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2088								
Nein	18/49 (36,7%)	NA [7,56; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	6,82 [2,11; 22,08] p=0,0005	4,68 [1,71; 12,86] p=0,0027	28,90% [13,50%; 44,30%] p=0,0002	5,83 [1,97; 17,23] p=0,0014

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

	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
Ja	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,84 [0,82; 9,83] p=0,0935	2,37 [0,82; 6,81] p=0,1101	14,80% [-1,70%; 31,20%] p=0,0782	2,06 [0,65; 6,55] p=0,2203
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8259								
Kaukasisch	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,48; 9,88] p=0,0040	2,97 [1,34; 6,59] p=0,0073	20,00% [6,60%; 33,40%] p=0,0034	3,22 [1,35; 7,66] p=0,0083
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [1,74; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA [NA; NA] NA
Andere	5/17 (29,4%)	34,33 [6,50; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,63; NA]	2,08 [0,19; 22,67] p=0,5500	1,76 [0,26; 12,22] p=0,5650	12,70% [-24,10%; 49,60%] p=0,4979	1,84 [0,21; 15,96] p=0,5813
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,5710								
Nein	19/66 (28,8%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,71 [1,37; 10,04] p=0,0075	2,93 [1,25; 6,84] p=0,0132	19,00% [5,70%; 32,20%] p=0,0050	3,11 [1,24; 7,81] p=0,0159
Ja	10/26 (38,5%)	34,33 [7,56; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	7,81 [1,51; 40,39] p=0,0075	5,19 [1,26; 21,47] p=0,0229	31,10% [9,90%; 52,20%] p=0,0040	5,08 [1,10; 23,37] p=0,0368
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1286								
≤ 10	17/58 (29,3%)	NA [34,33; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	10,78 [2,35; 49,35] p=0,0003	7,91 [1,92; 32,66] p=0,0042	25,60% [12,90%; 38,40%] p<0,0001	8,49 [1,96; 36,81] p=0,0043
> 10	12/34 (35,3%)	NA [8,25; NA]	6/34 (17,6%)	NA [15,64; NA]	2,54 [0,82; 7,86] p=0,1016	2,00 [0,85; 4,71] p=0,1129	17,60% [-2,90%; 38,20%] p=0,0923	2,17 [0,81; 5,79] p=0,1227

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

	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 (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8174								
0	15/57 (26,3%)	NA [34,33; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,35; 11,88] p=0,0090	3,21 [1,25; 8,26] p=0,0156	18,10% [4,80%; 31,50%] p=0,0078	3,32 [1,20; 9,15] p=0,0205
1	14/35 (40,0%)	NA [6,50; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	5,33 [1,34; 21,15] p=0,0122	3,60 [1,15; 11,27] p=0,0278	28,90% [8,80%; 49,00%] p=0,0048	4,07 [1,17; 14,18] p=0,0276
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,4324								
Nein	16/55 (29,1%)	NA [34,33; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	3,61 [1,21; 10,77] p=0,0172	2,85 [1,13; 7,21] p=0,0268	18,90% [4,20%; 33,60%] p=0,0118	2,81 [1,03; 7,71] p=0,0444
Ja	13/37 (35,1%)	NA [10,35; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	6,50 [1,67; 25,26] p=0,0036	4,57 [1,42; 14,75] p=0,0111	27,40% [9,90%; 45,00%] p=0,0021	5,32 [1,52; 18,70] p=0,0091
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5468								
Europa	13/52 (25,0%)	NA [34,33; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,87 [0,94; 8,78] p=0,0592	2,40 [0,93; 6,23] p=0,0720	14,60% [0,00%; 29,20%] p=0,0503	2,61 [0,93; 7,32] p=0,0688
Amerika	12/22 (54,5%)	10,35 [1,91; NA]	2/21 (9,5%)	NA [15,64; NA]	11,40 [2,12; 61,25] p=0,0019	5,73 [1,45; 22,59] p=0,0127	45,00% [20,70%; 69,30%] p=0,0003	6,99 [1,56; 31,33] p=0,0111
Asien/Pazifik	4/18 (22,2%)	NA [8,25; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5,14 [0,52; 51,29] p=0,1368	4,22 [0,52; 34,28] p=0,1777	17,00% [-4,70%; 38,60%] p=0,1251	4,39 [0,49; 39,35] p=0,1866
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,2174								
< 65 Jahre	12/32 (37,5%)	34,33 [8,25; NA]	2/29 (6,9%)	NA [27,17; NA]	8,10 [1,63; 40,31] p=0,0049	5,44 [1,33; 22,27] p=0,0186	30,60% [11,50%; 49,70%] p=0,0017	6,22 [1,39; 27,83] p=0,0167

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	10/36 (27,8%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	7,50 [1,52; 37,05] p=0,0060	5,69 [1,33; 24,29] p= 0,0188	22,90% [6,90%; 38,90%] p=0,0052	5,95 [1,30; 27,26] p=0,0218
≥ 75 Jahre	7/24 (29,2%)	NA [6,50; NA]	4/18 (22,2%)	NA [14,98; NA]	1,44 [0,35; 5,95] p=0,6167	1,31 [0,45; 3,81] p=0,6170	6,90% [-19,50%; 33,40%] p=0,6068	1,43 [0,42; 4,89] p=0,5706
PT Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,76; 10,60] p=0,0008	3,42 [1,56; 7,49] p= 0,0022	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9895								
Nein	23/86 (26,7%)	NA [34,33; NA]	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,02 [1,62; 9,97] p=0,0017	3,21 [1,46; 7,08] p= 0,0039	18,40% [7,30%; 29,50%] p=0,0011	3,51 [1,50; 8,18] p=0,0037
Ja	2/6 (33,3%)	NA [2,69; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5365								
Nein	23/84 (27,4%)	NA [34,33; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	4,65 [1,78; 12,15] p=0,0009	3,65 [1,57; 8,50] p= 0,0027	19,90% [8,70%; 31,00%] p=0,0005	4,10 [1,67; 10,08] p=0,0021
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,92; NA]	1/8 (12,5%)	NA [7,39; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,74 [0,16; 19,28] p=0,6510
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5545								
Nein	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,39; 10,18] p=0,0065	3,04 [1,28; 7,21] p= 0,0114	17,50% [5,30%; 29,80%] p=0,0051	3,33 [1,32; 8,40] p=0,0110
Ja	7/23 (30,4%)	NA [10,35; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	7,44 [0,82; 67,37] p=0,0488	5,48 [0,74; 40,58] p=0,0960	24,90% [3,30%; 46,50%] p=0,0238	6,25 [0,77; 50,82] p=0,0866

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

	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
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1380								
Nein	16/49 (32,7%)	NA [34,33; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7,76 [2,09; 28,76] p=0,0007	5,55 [1,72; 17,87] p=0,0041	26,80% [12,10%; 41,40%] p=0,0003	6,75 [1,97; 23,20] p=0,0024
Ja	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,61; 7,79] p=0,2241	1,94 [0,65; 5,77] p=0,2360	10,10% [-5,60%; 25,90%] p=0,2078	1,91 [0,58; 6,25] p=0,2830
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7623								
Kaukasisch	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,30; 9,83] p=0,0104	2,92 [1,22; 7,00] p=0,0162	16,70% [4,10%; 29,30%] p=0,0096	3,23 [1,26; 8,26] p=0,0143
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [1,87; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA [NA; NA] NA
Andere	4/17 (23,5%)	34,33 [34,33; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,63; NA]	1,54 [0,14; 17,33] p=0,7318	1,41 [0,19; 10,26] p=0,7333	6,90% [-29,10%; 42,90%] p=0,7087	1,65 [0,18; 14,83] p=0,6552
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,6899								
Nein	16/66 (24,2%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,22; 10,49] p=0,0154	2,96 [1,15; 7,59] p=0,0240	16,00% [3,60%; 28,50%] p=0,0113	3,31 [1,21; 9,06] p=0,0197
Ja	9/26 (34,6%)	34,33 [8,25; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	6,62 [1,27; 34,51] p=0,0156	4,67 [1,11; 19,61] p=0,0351	27,20% [6,40%; 48,00%] p=0,0103	4,60 [0,98; 21,47] p=0,0525
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2570								
≤ 10	14/58 (24,1%)	NA [34,33; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	8,27 [1,78; 38,40] p=0,0021	6,52 [1,55; 27,36] p=0,0104	20,40% [8,30%; 32,50%] p=0,0009	7,08 [1,61; 31,17] p=0,0096
> 10	11/34 (32,4%)	NA [8,25; NA]	5/34 (14,7%)	NA [15,64; NA]	2,77 [0,84; 9,12] p=0,0886	2,20 [0,86; 5,66] p=0,1017	17,60% [-2,10%; 37,40%] p=0,0795	2,45 [0,85; 7,08] p=0,0973

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

	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
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8265								
0	14/57 (24,6%)	NA [34,33; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,43; 15,09] p=0,0068	3,75 [1,31; 10,71] p=0,0138	18,00% [5,20%; 30,80%] p=0,0058	3,97 [1,31; 12,08] p=0,0151
1	11/35 (31,4%)	NA [8,25; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,91; 14,81] p=0,0599	2,83 [0,88; 9,15] p=0,0825	20,30% [0,90%; 39,70%] p=0,0403	3,30 [0,92; 11,84] p=0,0675
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2378								
Nein	13/55 (23,6%)	NA [34,33; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,89; 8,30] p=0,0721	2,32 [0,89; 6,03] p=0,0853	13,40% [-0,60%; 27,50%] p=0,0613	2,48 [0,88; 6,96] p=0,0849
Ja	12/37 (32,4%)	NA [14,36; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	8,88 [1,83; 43,14] p=0,0023	6,32 [1,52; 26,37] p=0,0113	27,30% [10,70%; 43,90%] p=0,0013	7,25 [1,62; 32,43] p=0,0095
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8505								
Europa	12/52 (23,1%)	NA [34,33; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,98; 11,06] p=0,0456	2,77 [0,96; 8,00] p=0,0600	14,70% [0,90%; 28,60%] p=0,0372	3,12 [1,01; 9,68] p=0,0488
Amerika	9/22 (40,9%)	NA [2,17; NA]	2/21 (9,5%)	NA [15,64; NA]	6,58 [1,22; 35,53] p=0,0198	4,29 [1,05; 17,61] p=0,0429	31,40% [7,30%; 55,50%] p=0,0106	5,04 [1,09; 23,35] p=0,0387
Asien/Pazifik	4/18 (22,2%)	NA [8,25; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5,14 [0,52; 51,29] p=0,1368	4,22 [0,52; 34,28] p=0,1777	17,00% [-4,70%; 38,60%] p=0,1251	4,33 [0,48; 38,88] p=0,1900
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0899								
< 65 Jahre	11/32 (34,4%)	NA [8,25; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	14,67 [1,75; 122,66] p=0,0026	9,97 [1,37; 72,53] p=0,0231	30,90% [13,20%; 48,70%] p=0,0006	11,20 [1,45; 86,78] p=0,0208

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

	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
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	6,50 [1,30; 32,48] p=0,0124	5,13 [1,18; 22,19] p=0,0288	20,10% [4,50%; 35,70%] p=0,0115	5,83 [1,26; 27,00] p=0,0241
≥ 75 Jahre	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [15,47; NA]	0,92 [0,21; 4,07] p=0,9146	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9135	-1,40% [-26,50%; 23,80%] p=0,9138	0,97 [0,26; 3,64] p=0,9704

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
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.

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BREast CANcer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Für den Endpunkt *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) mit einer Häufigkeit ≥ 10% und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT* treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCTTabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Anämie* aus der Studie

MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/92 (45,7%)	34,33 [10,25; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0039	1,83 [1,19; 2,79] p=0,0055	20,70% [7,00%; 34,30%] p=0,0030	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,4175								
< 65 Jahre	15/32 (46,9%)	34,33 [5,58; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,09; 10,53] p=0,0330	2,27 [1,02; 5,05] p=0,0457	26,20% [3,50%; 48,90%] p=0,0239	2,58 [1,00; 6,67] p=0,0497
≥ 65 bis < 75 Jahre	14/36 (38,9%)	NA [6,87; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,08; 8,87] p=0,0331	2,28 [1,03; 5,01] p=0,0409	21,80% [2,20%; 41,50%] p=0,0296	2,36 [0,95; 5,86] p=0,0645
≥ 75 Jahre	13/24 (54,2%)	10,35 [2,30; NA]	9/18 (50,0%)	10,78 [3,71; NA]	1,18 [0,35; 4,02] p=0,7915	1,08 [0,60; 1,96] p=0,7905	4,20% [-26,30%; 34,70%] p=0,7890	1,23 [0,52; 2,88] p=0,6363
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8589								
Kaukasisch	28/63 (44,4%)	NA [10,35; NA]	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,17; 5,13] p=0,0169	1,80 [1,10; 2,96] p=0,0199	19,80% [3,90%; 35,70%] p=0,0148	1,97 [1,08; 3,60] p=0,0278
Asiatisch	6/12 (50,0%)	22,11 [0,95; NA]	3/13 (23,1%)	NA [5,62; NA]	3,33 [0,60; 18,54] p=0,1698	2,17 [0,69; 6,79] p=0,1847	26,90% [-9,50%; 63,30%] p=0,1471	2,42 [0,59; 9,84] p=0,2179
Andere	8/17 (47,1%)	34,33 [2,30; NA]	2/6 (33,3%)	NA [2,63; NA]	1,78 [0,25; 12,45] p=0,5685	1,41 [0,41; 4,87] p=0,5854	13,70% [-30,80%; 58,30%] p=0,5460	1,46 [0,30; 7,01] p=0,6394

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7489								
Asien/Pazifik	8/18 (44,4%)	NA [1,84; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,71; 12,69] p=0,1340	2,11 [0,77; 5,81] p=0,1480	23,40% [-6,00%; 52,80%] p=0,1186	2,17 [0,65; 7,25] p=0,2094
Europa	22/52 (42,3%)	34,33 [8,71; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,85; 4,58] p=0,1126	1,56 [0,89; 2,74] p=0,1200	15,20% [-3,20%; 33,60%] p=0,1048	1,72 [0,86; 3,41] p=0,1232
Amerika	12/22 (54,5%)	13,01 [1,91; NA]	5/21 (23,8%)	NA [10,78; NA]	3,84 [1,04; 14,21] p=0,0417	2,29 [0,97; 5,39] p=0,0574	30,70% [3,10%; 58,40%] p=0,0294	2,63 [0,92; 7,47] p=0,0700
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3061								
0	23/57 (40,4%)	NA [10,25; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,33; 7,12] p=0,0077	2,24 [1,20; 4,17] p=0,0110	22,30% [6,30%; 38,30%] p=0,0062	2,52 [1,23; 5,16] p=0,0119
1	19/35 (54,3%)	13,18 [1,87; NA]	11/27 (40,7%)	NA [3,71; NA]	1,73 [0,63; 4,77] p=0,2939	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3039	13,50% [-11,30%; 38,40%] p=0,2847	1,36 [0,65; 2,86] p=0,4184
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1262								
Ja	14/26 (53,8%)	10,35 [3,55; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	6,71 [1,81; 24,92] p=0,0030	3,63 [1,38; 9,61] p=0,0093	39,00% [15,60%; 62,40%] p=0,0011	4,15 [1,36; 12,71] p=0,0125
Nein	28/66 (42,4%)	NA [11,66; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,84; 3,67] p=0,1318	1,44 [0,89; 2,32] p=0,1374	12,90% [-3,60%; 29,40%] p=0,1256	1,54 [0,85; 2,80] p=0,1505
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9203								
Ja	3/6 (50,0%)	10,25 [1,87; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,38; NA]	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	2,00 [0,31; 13,06] p=0,4691	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008	1,43 [0,13; 15,79] p=0,7722
Nein	39/86 (45,3%)	34,33 [10,35; NA]	21/84 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,30; 4,77] p=0,0056	1,81 [1,17; 2,81] p=0,0076	20,30% [6,30%; 34,40%] p=0,0044	2,00 [1,18; 3,40] p=0,0105

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5787								
Ja	12/23 (52,2%)	13,01 [2,30; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	3,82 [0,96; 15,18] p=0,0540	2,35 [0,91; 6,06] p=0,0779	30,00% [1,90%; 58,00%] p=0,0362	2,49 [0,80; 7,75] p=0,1146
Nein	30/69 (43,5%)	34,33 [8,71; NA]	18/70 (25,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,08; 4,55] p=0,0282	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0322	17,80% [2,20%; 33,30%] p=0,0251	1,87 [1,04; 3,36] p=0,0358
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3820								
Ja	4/8 (50,0%)	NA [0,30; NA]	1/8 (12,5%)	NA [3,84; NA]	7,00 [0,57; 86,32] p=0,1172	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	37,50% [-4,00%; 79,00%] p=0,0768	5,08 [0,57; 45,62] p=0,1467
Nein	38/84 (45,2%)	34,33 [10,35; NA]	21/80 (26,3%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,20; 4,48] p=0,0116	1,72 [1,11; 2,67] p=0,0145	19,00% [4,60%; 33,30%] p=0,0096	1,87 [1,10; 3,19] p=0,0215
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,0539								
Ja	20/37 (54,1%)	13,01 [2,66; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	5,38 [1,90; 15,25] p=0,0011	3,01 [1,45; 6,27] p=0,0032	36,10% [16,00%; 56,20%] p=0,0004	3,73 [1,57; 8,82] p=0,0028
Nein	22/55 (40,0%)	34,33 [10,25; NA]	15/49 (30,6%)	NA [17,51; NA]	1,51 [0,67; 3,40] p=0,3205	1,31 [0,77; 2,22] p=0,3239	9,40% [-8,90%; 27,70%] p=0,3141	1,26 [0,66; 2,44] p=0,4839
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0822								
≤ 10	22/58 (37,9%)	NA [16,59; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	4,10 [1,58; 10,66] p=0,0027	2,93 [1,36; 6,29] p=0,0060	25,00% [9,60%; 40,30%] p=0,0015	3,42 [1,46; 8,02] p=0,0046
> 10	20/34 (58,8%)	10,25 [2,40; NA]	15/34 (44,1%)	NA [3,84; NA]	1,81 [0,69; 4,73] p=0,2285	1,33 [0,83; 2,14] p=0,2316	14,70% [-8,80%; 38,20%] p=0,2200	1,27 [0,65; 2,48] p=0,4828

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0011								
Ja	17/43 (39,5%)	NA [10,35; NA]	15/37 (40,5%)	17,51 [9,40; NA]	0,96 [0,39; 2,35] p=0,9275	0,97 [0,57; 1,67] p=0,9270	-1,00% [-22,50%; 20,50%] p=0,9271	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4733
Nein	25/49 (51,0%)	13,18 [3,55; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	6,55 [2,47; 17,35] p<0,0001	3,72 [1,77; 7,80] p=0,0005	37,30% [20,40%; 54,20%] p<0,0001	5,03 [2,17; 11,66] p=0,0002
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/92 (27,2%)	NA [34,33; NA]	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,76; 10,60] p=0,0008	3,42 [1,56; 7,49] p=0,0022	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	3,77 [1,63; 8,72] p=0,0019
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,0899								
< 65 Jahre	11/32 (34,4%)	NA [8,25; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	14,67 [1,75; 122,66] p=0,0026	9,97 [1,37; 72,53] p=0,0231	30,90% [13,20%; 48,70%] p=0,0006	11,20 [1,45; 86,78] p=0,0208
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	6,50 [1,30; 32,48] p=0,0124	5,13 [1,18; 22,19] p=0,0288	20,10% [4,50%; 35,70%] p=0,0115	5,83 [1,26; 27,00] p=0,0241
≥ 75 Jahre	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [15,47; NA]	0,92 [0,21; 4,07] p=0,9146	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9135	-1,40% [-26,50%; 23,80%] p=0,9138	0,97 [0,26; 3,64] p=0,9704
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7623								
Kaukasisch	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,30; 9,83] p=0,0104	2,92 [1,22; 7,00] p=0,0162	16,70% [4,10%; 29,30%] p=0,0096	3,23 [1,26; 8,26] p=0,0143

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

	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
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [1,87; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA [NA; NA] NA
Andere	4/17 (23,5%)	34,33 [34,33; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,63; NA]	1,54 [0,14; 17,33] p=0,7318	1,41 [0,19; 10,26] p=0,7333	6,90% [-29,10%; 42,90%] p=0,7087	1,65 [0,18; 14,83] p=0,6552
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8505								
Asien/Pazifik	4/18 (22,2%)	NA [8,25; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5,14 [0,52; 51,29] p=0,1368	4,22 [0,52; 34,28] p=0,1777	17,00% [-4,70%; 38,60%] p=0,1251	4,33 [0,48; 38,88] p=0,1900
Europa	12/52 (23,1%)	NA [34,33; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,98; 11,06] p=0,0456	2,77 [0,96; 8,00] p=0,0600	14,70% [0,90%; 28,60%] p=0,0372	3,12 [1,01; 9,68] p=0,0488
Amerika	9/22 (40,9%)	NA [2,17; NA]	2/21 (9,5%)	NA [15,64; NA]	6,58 [1,22; 35,53] p=0,0198	4,29 [1,05; 17,61] p=0,0429	31,40% [7,30%; 55,50%] p=0,0106	5,04 [1,09; 23,35] p=0,0387
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8265								
0	14/57 (24,6%)	NA [34,33; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,43; 15,09] p=0,0068	3,75 [1,31; 10,71] p=0,0138	18,00% [5,20%; 30,80%] p=0,0058	3,97 [1,31; 12,08] p=0,0151
1	11/35 (31,4%)	NA [8,25; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,91; 14,81] p=0,0599	2,83 [0,88; 9,15] p=0,0825	20,30% [0,90%; 39,70%] p=0,0403	3,30 [0,92; 11,84] p=0,0675
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,6899								
Ja	9/26 (34,6%)	34,33 [8,25; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	6,62 [1,27; 34,51] p=0,0156	4,67 [1,11; 19,61] p=0,0351	27,20% [6,40%; 48,00%] p=0,0103	4,60 [0,98; 21,47] p=0,0525
Nein	16/66 (24,2%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,22; 10,49] p=0,0154	2,96 [1,15; 7,59] p=0,0240	16,00% [3,60%; 28,50%] p=0,0113	3,31 [1,21; 9,06] p=0,0197

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9895								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [2,69; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Nein	23/86 (26,7%)	NA [34,33; NA]	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,02 [1,62; 9,97] p=0,0017	3,21 [1,46; 7,08] p= 0,0039	18,40% [7,30%; 29,50%] p=0,0011	3,51 [1,50; 8,18] p=0,0037
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5545								
Ja	7/23 (30,4%)	NA [10,35; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	7,44 [0,82; 67,37] p=0,0488	5,48 [0,74; 40,58] p=0,0960	24,90% [3,30%; 46,50%] p=0,0238	6,25 [0,77; 50,82] p=0,0866
Nein	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,39; 10,18] p=0,0065	3,04 [1,28; 7,21] p= 0,0114	17,50% [5,30%; 29,80%] p=0,0051	3,33 [1,32; 8,40] p=0,0110
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5365								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,92; NA]	1/8 (12,5%)	NA [7,39; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,74 [0,16; 19,28] p=0,6510
Nein	23/84 (27,4%)	NA [34,33; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	4,65 [1,78; 12,15] p=0,0009	3,65 [1,57; 8,50] p= 0,0027	19,90% [8,70%; 31,00%] p=0,0005	4,10 [1,67; 10,08] p=0,0021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2378								
Ja	12/37 (32,4%)	NA [14,36; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	8,88 [1,83; 43,14] p=0,0023	6,32 [1,52; 26,37] p= 0,0113	27,30% [10,70%; 43,90%] p=0,0013	7,25 [1,62; 32,43] p=0,0095
Nein	13/55 (23,6%)	NA [34,33; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,89; 8,30] p=0,0721	2,32 [0,89; 6,03] p=0,0853	13,40% [-0,60%; 27,50%] p=0,0613	2,48 [0,88; 6,96] p=0,0849

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2570								
≤ 10	14/58 (24,1%)	NA [34,33; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	8,27 [1,78; 38,40] p=0,0021	6,52 [1,55; 27,36] p=0,0104	20,40% [8,30%; 32,50%] p=0,0009	7,08 [1,61; 31,17] p=0,0096
> 10	11/34 (32,4%)	NA [8,25; NA]	5/34 (14,7%)	NA [15,64; NA]	2,77 [0,84; 9,12] p=0,0886	2,20 [0,86; 5,66] p=0,1017	17,60% [-2,10%; 37,40%] p=0,0795	2,45 [0,85; 7,08] p=0,0973
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1380								
Ja	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,61; 7,79] p=0,2241	1,94 [0,65; 5,77] p=0,2360	10,10% [-5,60%; 25,90%] p=0,2078	1,91 [0,58; 6,25] p=0,2830
Nein	16/49 (32,7%)	NA [34,33; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7,76 [2,09; 28,76] p=0,0007	5,55 [1,72; 17,87] p=0,0041	26,80% [12,10%; 41,40%] p=0,0003	6,75 [1,97; 23,20] p=0,0024
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,93; 8,02] p=0,0596	2,49 [0,93; 6,69] p=0,0710	8,40% [-0,20%; 17,10%] p=0,0543	2,20 [0,78; 6,20] p=0,1349
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,67; 6,75] p=0,1912	1,97 [0,70; 5,57] p=0,2002	7,00% [-3,50%; 17,60%] p=0,1925	1,84 [0,61; 5,49] p=0,2759
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [11,07; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
Andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=1,0000								
Asien/Pazifik	3/18 (16,7%)	NA [22,14; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-0,50%; 33,90%] p=0,0578	NA [NA; NA] NA
Europa	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,25; 3,38] p=0,8944	0,92 [0,28; 2,99] p=0,8939	-0,80% [-12,60%; 11,00%] p=0,8940	0,86 [0,25; 2,96] p=0,8061
Amerika	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70% [5,20%; 40,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] NA

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2967								
0	5/57 (8,8%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,77 [0,65; 50,98] p=0,0793	5,35 [0,65; 44,42] p=0,1204	7,10% [-0,90%; 15,10%] p=0,0808	4,81 [0,56; 41,30] p=0,1526
1	8/35 (22,9%)	NA [22,14; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,45; 6,40] p=0,4305	1,54 [0,52; 4,59] p=0,4356	8,00% [-11,30%; 27,40%] p=0,4145	1,26 [0,38; 4,23] p=0,7048
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7074								
Ja	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,33; 34,91] p=0,2850	3,12 [0,35; 28,07] p=0,3109	7,80% [-6,40%; 22,00%] p=0,2794	3,00 [0,31; 28,85] p=0,3417
Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,75; 8,59] p=0,1238	2,31 [0,76; 6,98] p=0,1378	8,60% [-2,10%; 19,20%] p=0,1137	1,90 [0,59; 6,12] p=0,2798
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	13/86 (15,1%)	NA [NA; NA]	5/84 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,96; 8,28] p=0,0529	2,54 [0,95; 6,81] p=0,0641	9,20% [0,10%; 18,30%] p=0,0486	2,29 [0,81; 6,45] p=0,1160
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9928								
Ja	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Nein	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/70 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,91; 8,24] p=0,0662	2,44 [0,91; 6,54] p=0,0778	10,20% [-0,50%; 21,00%] p=0,0626	2,12 [0,74; 6,03] p=0,1608

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9933								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [6,50; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	5/80 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,75; 6,83] p=0,1410	2,10 [0,76; 5,76] p=0,1519	6,80% [-2,10%; 15,80%] p=0,1340	1,86 [0,64; 5,37] p=0,2528
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,6213								
Ja	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,26; 10,37] p=0,6029	1,58 [0,28; 8,93] p=0,6041	3,00% [-8,20%; 14,20%] p=0,6018	1,44 [0,24; 8,62] p=0,6926
Nein	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	3,41 [0,88; 13,20] p=0,0647	2,97 [0,87; 10,17] p=0,0832	12,10% [-0,10%; 24,30%] p=0,0528	2,50 [0,68; 9,17] p=0,1657
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0404								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	11,04 [1,36; 89,48] p=0,0065	9,31 [1,23; 70,32] p=0,0306	15,40% [5,00%; 25,80%] p=0,0036	8,42 [1,07; 65,95] p=0,0425
> 10	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,15; 3,52] p=0,6920	0,75 [0,18; 3,10] p=0,6912	-2,90% [-17,40%; 11,50%] p=0,6895	0,65 [0,14; 2,92] p=0,5699
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2614								
Ja	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,52; 6,86] p=0,3334	1,72 [0,56; 5,26] p=0,3408	7,80% [-7,50%; 23,10%] p=0,3194	1,20 [0,35; 4,07] p=0,7720
Nein	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	5,68 [0,64; 50,51] p=0,0843	5,20 [0,63; 42,97] p=0,1256	8,20% [-1,00%; 17,50%] p=0,0820	5,40 [0,63; 46,25] p=0,1236

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

	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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,35; 7,12] p=0,0061	2,55 [1,26; 5,18] p=0,0096	15,90% [4,90%; 26,80%] p=0,0046	2,54 [1,18; 5,47] p=0,0174
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,6727								
< 65 Jahre	10/32 (31,3%)	NA [14,36; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [15,20%; 47,30%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,72; 7,98] p=0,1487	2,05 [0,76; 5,56] p=0,1583	12,80% [-4,50%; 30,10%] p=0,1476	1,99 [0,66; 5,98] p=0,2202
≥ 75 Jahre	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [10,58; NA]	0,92 [0,21; 4,07] p=0,9146	0,94 [0,29; 3,00] p=0,9135	-1,40% [-26,50%; 23,80%] p=0,9138	0,92 [0,25; 3,42] p=0,8976
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Kaukasisch	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,84; 5,17] p=0,1105	1,82 [0,86; 3,87] p=0,1170	10,80% [-2,40%; 23,90%] p=0,1094	1,81 [0,79; 4,14] p=0,1594
Asiatisch	7/12 (58,3%)	8,25 [0,95; NA]	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	58,30% [30,40%; 86,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4382								
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	NA [2,33; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,90% [16,40%; 61,40%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Europa	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,42; 3,60] p=0,7118	1,19 [0,48; 2,94] p=0,7111	2,70% [-11,60%; 17,10%] p=0,7095	1,18 [0,44; 3,16] p=0,7466
Amerika	8/22 (36,4%)	NA [14,36; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	5,43 [0,99; 29,61] p=0,0396	3,82 [0,91; 15,95] p=0,0662	26,80% [3,10%; 50,50%] p=0,0264	3,58 [0,76; 16,95] p=0,1084
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3773								
0	13/57 (22,8%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,28; 13,81] p=0,0124	3,48 [1,20; 10,05] p=0,0213	16,20% [3,70%; 28,80%] p=0,0111	3,33 [1,08; 10,23] p=0,0362
1	11/35 (31,4%)	NA [9,40; NA]	5/27 (18,5%)	NA [14,98; NA]	2,02 [0,60; 6,73] p=0,2532	1,70 [0,67; 4,30] p=0,2651	12,90% [-8,30%; 34,20%] p=0,2336	1,69 [0,58; 4,86] p=0,3334
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,7278								
Ja	6/26 (23,1%)	NA [9,40; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	3,75 [0,68; 20,63] p=0,1146	3,12 [0,69; 14,06] p=0,1394	15,70% [-3,30%; 34,60%] p=0,1054	3,29 [0,66; 16,30] p=0,1456
Nein	18/66 (27,3%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,11; 7,52] p=0,0259	2,38 [1,07; 5,29] p=0,0341	15,80% [2,40%; 29,20%] p=0,0208	2,29 [0,95; 5,50] p=0,0640
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9900								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [2,73; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA [NA; NA] NA
Nein	23/86 (26,7%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,31; 7,05] p=0,0077	2,50 [1,23; 5,08] p=0,0115	16,00% [4,60%; 27,50%] p=0,0061	2,50 [1,16; 5,42] p=0,0198

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,9885								
Ja	6/23 (26,1%)	NA [14,36; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,10% [8,10%; 44,00%] p=0,0044	NA [NA; NA] NA
Nein	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,39 [0,99; 5,78] p=0,0495	2,03 [0,98; 4,20] p=0,0567	13,20% [0,20%; 26,20%] p=0,0460	1,96 [0,88; 4,38] p=0,0994
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7902								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,87; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,91 [0,17; 21,23] p=0,5986
Nein	22/84 (26,2%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,33; 7,68] p=0,0075	2,62 [1,24; 5,54] p=0,0118	16,20% [4,70%; 27,70%] p=0,0057	2,60 [1,16; 5,86] p=0,0207
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5215								
Ja	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,66; 7,27] p=0,1990	1,90 [0,70; 5,14] p=0,2077	11,50% [-5,90%; 28,90%] p=0,1939	1,94 [0,65; 5,78] p=0,2368
Nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	4,22 [1,29; 13,76] p=0,0122	3,34 [1,19; 9,39] p=0,0222	19,10% [5,10%; 33,20%] p=0,0077	3,13 [1,03; 9,49] p=0,0435
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,1317								
≤ 10	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,18 [1,62; 16,61] p=0,0031	3,96 [1,42; 11,02] p=0,0085	21,90% [8,30%; 35,50%] p=0,0016	4,06 [1,36; 12,10] p=0,0118
> 10	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,43; 5,31] p=0,5277	1,40 [0,49; 3,98] p=0,5278	5,90% [-12,20%; 24,00%] p=0,5234	1,29 [0,41; 4,09] p=0,6610

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1568								
Ja	12/43 (27,9%)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2%)	NA [13,60; NA]	2,00 [0,67; 6,00] p=0,2147	1,72 [0,72; 4,13] p=0,2245	11,70% [-6,20%; 29,60%] p=0,2008	1,46 [0,54; 3,94] p=0,4517
Nein	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	5,19 [1,36; 19,73] p=0,0095	4,16 [1,25; 13,86] p=0,0201	18,60% [4,90%; 32,30%] p=0,0076	4,53 [1,28; 16,07] p=0,0194
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/88 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,98; 22,22] p=0,0360	4,30 [0,96; 19,37] p=0,0572	7,50% [0,70%; 14,30%] p=0,0310	3,65 [0,78; 16,99] p=0,0994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,9936								
Ja	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	NA [NA; NA] NA
Nein	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	4,07 [0,83; 19,98] p=0,0656	3,70 [0,82; 16,73] p=0,0896	8,80% [-0,20%; 17,90%] p=0,0556	3,10 [0,65; 14,75] p=0,1559
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9997								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/84 (2,4%)	NA [NA; NA]	4,79 [1,00; 22,88] p=0,0327	4,39 [0,98; 19,75] p=0,0534	8,10% [0,80%; 15,30%] p=0,0287	3,76 [0,81; 17,51] p=0,0914

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von viszeralem Metastasen, Interaktion: p=0,9997								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	2/80 (2,5%)	NA [NA; NA]	4,68 [0,98; 22,37] p=0,0361	4,29 [0,95; 19,23] p=0,0574	8,20% [0,80%; 15,70%] p=0,0306	3,67 [0,79; 17,11] p=0,0974
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/92 (38,0%)	NA [20,37; NA]	23/88 (26,1%)	44,19 [32,16; NA]	1,74 [0,92; 3,27] p=0,0884	1,46 [0,94; 2,25] p=0,0926	11,90% [-1,60%; 25,40%] p=0,0842	1,58 [0,94; 2,69] p=0,0875
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9794								
< 65 Jahre	10/32 (31,3%)	NA [6,01; NA]	6/29 (20,7%)	44,19 [NA; NA]	1,74 [0,54; 5,61] p=0,3531	1,51 [0,63; 3,64] p=0,3576	10,60% [-11,20%; 32,40%] p=0,3424	1,67 [0,61; 4,59] p=0,3224
≥ 65 bis < 75 Jahre	17/36 (47,2%)	27,40 [3,42; NA]	13/41 (31,7%)	NA [14,06; NA]	1,93 [0,76; 4,87] p=0,1664	1,49 [0,84; 2,63] p=0,1683	15,50% [-6,10%; 37,20%] p=0,1602	1,59 [0,77; 3,29] p=0,2071
≥ 75 Jahre	8/24 (33,3%)	NA [2,79; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,27; NA]	1,75 [0,43; 7,08] p=0,4358	1,50 [0,53; 4,21] p=0,4417	11,10% [-15,80%; 38,00%] p=0,4185	1,65 [0,49; 5,54] p=0,4160
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7893								
Kaukasisch	24/63 (38,1%)	NA [20,37; NA]	18/69 (26,1%)	44,19 [NA; NA]	1,74 [0,83; 3,65] p=0,1405	1,46 [0,88; 2,42] p=0,1431	12,00% [-3,80%; 27,90%] p=0,1375	1,61 [0,87; 2,97] p=0,1266
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [0,49; NA]	2/13 (15,4%)	32,16 [32,16; NA]	1,10 [0,13; 9,34] p=0,9318	1,08 [0,18; 6,53] p=0,9304	1,30% [-27,50%; 30,10%] p=0,9305	0,84 [0,11; 6,33] p=0,8634
Andere	9/17 (52,9%)	7,26 [0,85; NA]	3/6 (50,0%)	9,27 [3,91; NA]	1,13 [0,17; 7,24] p=0,9035	1,06 [0,42; 2,65] p=0,9028	2,90% [-43,60%; 49,50%] p=0,9014	1,31 [0,35; 4,89] p=0,6844

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2026								
Asien/Pazifik	6/18 (33,3%)	NA [0,49; NA]	3/19 (15,8%)	NA [32,16; NA]	2,67 [0,55; 12,88] p=0,2201	2,11 [0,62; 7,20] p=0,2326	17,50% [-9,70%; 44,80%] p=0,2072	2,19 [0,54; 8,84] p=0,2716
Europa	21/52 (40,4%)	NA [3,42; NA]	11/48 (22,9%)	44,19 [NA; NA]	2,28 [0,95; 5,45] p=0,0627	1,76 [0,95; 3,26] p=0,0710	17,50% [-0,40%; 35,30%] p=0,0553	2,11 [1,02; 4,38] p=0,0453
Amerika	8/22 (36,4%)	NA [6,01; NA]	9/21 (42,9%)	NA [3,68; NA]	0,76 [0,22; 2,60] p=0,6670	0,85 [0,40; 1,78] p=0,6640	-6,50% [-35,70%; 22,70%] p=0,6628	0,72 [0,28; 1,87] p=0,4975
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2401								
0	24/57 (42,1%)	NA [6,01; NA]	20/61 (32,8%)	44,19 [32,16; NA]	1,49 [0,70; 3,16] p=0,2976	1,28 [0,80; 2,06] p=0,2978	9,30% [-8,10%; 26,70%] p=0,2941	1,37 [0,76; 2,49] p=0,2976
1	11/35 (31,4%)	NA [5,55; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,91; 14,81] p=0,0599	2,83 [0,88; 9,15] p=0,0825	20,30% [0,90%; 39,70%] p=0,0403	3,21 [0,90; 11,53] p=0,0735
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1888								
Ja	10/26 (38,5%)	NA [2,83; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	3,59 [0,96; 13,50] p=0,0532	2,60 [0,93; 7,25] p=0,0686	23,60% [0,60%; 46,70%] p=0,0439	2,92 [0,91; 9,31] p=0,0705
Nein	25/66 (37,9%)	NA [20,37; NA]	19/61 (31,1%)	44,19 [32,16; NA]	1,35 [0,65; 2,81] p=0,4276	1,22 [0,75; 1,97] p=0,4286	6,70% [-9,80%; 23,20%] p=0,4237	1,27 [0,70; 2,32] p=0,4282
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,8974								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [0,03; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,60; NA]	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736	1,76 [0,16; 19,57] p=0,6463
Nein	33/86 (38,4%)	NA [20,37; NA]	22/84 (26,2%)	44,19 [32,16; NA]	1,75 [0,91; 3,37] p=0,0906	1,47 [0,94; 2,29] p=0,0947	12,20% [-1,70%; 26,10%] p=0,0865	1,59 [0,93; 2,73] p=0,0926

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0130								
Ja	6/23 (26,1%)	NA [NA; NA]	9/18 (50,0%)	44,19 [0,95; NA]	0,35 [0,10; 1,31] p=0,1192	0,52 [0,23; 1,20] p=0,1238	-23,90% [-53,20%; 5,30%] p=0,1091	0,58 [0,20; 1,68] p=0,3149
Nein	29/69 (42,0%)	NA [6,01; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,36; 6,18] p=0,0051	2,10 [1,22; 3,62] p=0,0075	22,00% [7,10%; 37,00%] p=0,0039	2,43 [1,28; 4,61] p=0,0064
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5630								
Ja	4/8 (50,0%)	NA [0,03; NA]	2/8 (25,0%)	NA [3,68; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	2,50 [0,45; 13,72] p=0,2926
Nein	31/84 (36,9%)	NA [27,40; NA]	21/80 (26,3%)	44,19 [32,16; NA]	1,64 [0,84; 3,20] p=0,1440	1,41 [0,89; 2,23] p=0,1480	10,70% [-3,50%; 24,80%] p=0,1392	1,51 [0,86; 2,63] p=0,1475
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,5319								
Ja	13/37 (35,1%)	NA [7,26; NA]	11/39 (28,2%)	44,19 [NA; NA]	1,38 [0,52; 3,64] p=0,5187	1,25 [0,64; 2,42] p=0,5174	6,90% [-14,00%; 27,80%] p=0,5154	1,29 [0,58; 2,90] p=0,5313
Nein	22/55 (40,0%)	NA [3,88; NA]	12/49 (24,5%)	NA [32,16; NA]	2,06 [0,88; 4,79] p=0,0939	1,63 [0,91; 2,94] p=0,1023	15,50% [-2,20%; 33,20%] p=0,0855	1,88 [0,93; 3,81] p=0,0795
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,9762								
≤ 10	25/58 (43,1%)	NA [3,42; NA]	17/54 (31,5%)	44,19 [32,16; NA]	1,65 [0,76; 3,58] p=0,2063	1,37 [0,84; 2,24] p=0,2109	11,60% [-6,20%; 29,40%] p=0,2000	1,58 [0,85; 2,93] p=0,1478
> 10	10/34 (29,4%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,62; 6,14] p=0,2563	1,67 [0,68; 4,07] p=0,2625	11,80% [-8,20%; 31,70%] p=0,2482	1,59 [0,58; 4,38] p=0,3719

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,7744								
Ja	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2%)	NA [32,16; NA]	1,78 [0,58; 5,39] p=0,3103	1,58 [0,65; 3,85] p=0,3167	9,40% [-8,30%; 27,00%] p=0,2980	1,56 [0,57; 4,22] p=0,3838
Nein	24/49 (49,0%)	20,37 [2,79; NA]	17/51 (33,3%)	44,19 [NA; NA]	1,92 [0,86; 4,31] p=0,1136	1,47 [0,91; 2,38] p=0,1176	15,60% [-3,40%; 34,70%] p=0,1076	1,76 [0,94; 3,28] p=0,0758
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	16/88 (18,2%)	44,19 [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,17] p=0,9591	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9590	0,30% [-11,00%; 11,60%] p=0,9590	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9280
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,9544								
< 65 Jahre	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	44,19 [NA; NA]	1,16 [0,28; 4,80] p=0,8416	1,13 [0,34; 3,82] p=0,8406	1,80% [-15,90%; 19,60%] p=0,8399	1,17 [0,31; 4,36] p=0,8154
≥ 65 bis < 75 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/41 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,37; 2,92] p=0,9509	1,02 [0,47; 2,24] p=0,9506	0,60% [-18,70%; 19,90%] p=0,9506	0,96 [0,39; 2,37] p=0,9231
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,17; 7,67] p=0,8919	1,13 [0,21; 6,05] p=0,8908	1,40% [-18,30%; 21,00%] p=0,8898	1,06 [0,18; 6,35] p=0,9507
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8973								
Kaukasisch	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	13/69 (18,8%)	44,19 [NA; NA]	1,01 [0,42; 2,42] p=0,9759	1,01 [0,50; 2,05] p=0,9758	0,20% [-13,20%; 13,60%] p=0,9758	1,00 [0,46; 2,21] p=0,9898

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

	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
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/13 (7,7%)	NA [6,47; NA]	1,09 [0,06; 19,63] p=0,9539	1,08 [0,08; 15,46] p=0,9529	0,60% [-20,70%; 22,00%] p=0,9530	1,04 [0,07; 16,65] p=0,9774
Andere	4/17 (23,5%)	NA [3,88; NA]	2/6 (33,3%)	NA [5,55; NA]	0,61 [0,08; 4,70] p=0,6456	0,71 [0,17; 2,92] p=0,6306	-9,80% [-52,60%; 33,00%] p=0,6532	0,71 [0,13; 3,90] p=0,6965
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0625								
Asien/Pazifik	4/18 (22,2%)	NA [15,90; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	5,14 [0,52; 51,29] p=0,1368	4,22 [0,52; 34,28] p=0,1777	17,00% [-4,70%; 38,60%] p=0,1251	3,97 [0,44; 35,88] p=0,2192
Europa	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	44,19 [NA; NA]	1,34 [0,49; 3,68] p=0,5696	1,27 [0,56; 2,89] p=0,5697	4,50% [-10,80%; 19,80%] p=0,5656	1,37 [0,55; 3,41] p=0,4956
Amerika	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	7/21 (33,3%)	NA [3,68; NA]	0,20 [0,04; 1,11] p=0,0535	0,27 [0,06; 1,17] p=0,0797	-24,20% [-47,70%; -0,80%] p=0,0429	0,20 [0,04; 0,99] p=0,0486
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2448								
0	11/57 (19,3%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	44,19 [NA; NA]	0,80 [0,33; 1,95] p=0,6290	0,84 [0,42; 1,70] p=0,6286	-3,70% [-18,40%; 11,10%] p=0,6264	0,81 [0,36; 1,78] p=0,5925
1	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,48; 13,98] p=0,2608	2,31 [0,51; 10,58] p=0,2791	9,70% [-6,20%; 25,70%] p=0,2307	2,20 [0,44; 10,93] p=0,3345
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,1816								
Ja	7/26 (26,9%)	NA [15,90; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,54; 8,34] p=0,2818	1,82 [0,60; 5,48] p=0,2890	12,10% [-9,60%; 33,80%] p=0,2738	1,92 [0,56; 6,56] p=0,2981
Nein	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	12/61 (19,7%)	44,19 [NA; NA]	0,73 [0,29; 1,83] p=0,5029	0,77 [0,36; 1,65] p=0,5027	-4,50% [-17,70%; 8,70%] p=0,5022	0,69 [0,30; 1,62] p=0,3954

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,6701								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [3,88; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,60; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	0,78 [0,05; 12,39] p=0,8567
Nein	16/86 (18,6%)	NA [NA; NA]	15/84 (17,9%)	44,19 [NA; NA]	1,05 [0,48; 2,29] p=0,8999	1,04 [0,55; 1,97] p=0,8996	0,70% [-10,90%; 12,40%] p=0,8996	0,99 [0,49; 2,02] p=0,9893
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,0231								
Ja	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	7/18 (38,9%)	44,19 [6,47; NA]	0,15 [0,03; 0,85] p=0,0220	0,22 [0,05; 0,95] p=0,0422	-30,20% [-55,50%; -4,90%] p=0,0193	0,24 [0,05; 1,19] p=0,0799
Nein	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,76; 4,65] p=0,1675	1,69 [0,79; 3,60] p=0,1736	8,90% [-3,60%; 21,40%] p=0,1636	1,70 [0,74; 3,89] p=0,2107
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5322								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,43; NA]	2/8 (25,0%)	NA [3,68; NA]	1,80 [0,21; 15,41] p=0,6015	1,50 [0,34; 6,70] p=0,5955	12,50% [-32,50%; 57,50%] p=0,5862	1,62 [0,27; 9,78] p=0,5966
Nein	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/80 (17,5%)	44,19 [NA; NA]	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8876	0,95 [0,48; 1,87] p=0,8873	-0,80% [-12,40%; 10,70%] p=0,8873	0,89 [0,42; 1,88] p=0,7586
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,1392								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	9/39 (23,1%)	44,19 [NA; NA]	0,52 [0,16; 1,73] p=0,2856	0,59 [0,22; 1,59] p=0,2925	-9,60% [-26,80%; 7,60%] p=0,2761	0,52 [0,17; 1,56] p=0,2416
Nein	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,60; 4,67] p=0,3234	1,53 [0,65; 3,57] p=0,3282	7,50% [-7,10%; 22,20%] p=0,3142	1,55 [0,61; 3,95] p=0,3550

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

	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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,5411								
≤ 10	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	44,19 [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,05] p=0,6713	0,85 [0,41; 1,77] p=0,6702	-3,30% [-18,20%; 11,70%] p=0,6703	0,83 [0,36; 1,89] p=0,6598
> 10	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,41; 6,30] p=0,4967	1,50 [0,46; 4,84] p=0,4979	5,90% [-10,90%; 22,70%] p=0,4920	1,49 [0,42; 5,31] p=0,5350
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,1990								
Ja	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,63; 10,59] p=0,1768	2,29 [0,66; 8,03] p=0,1935	10,50% [-4,10%; 25,10%] p=0,1583	2,13 [0,56; 8,04] p=0,2670
Nein	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	13/51 (25,5%)	44,19 [NA; NA]	0,66 [0,25; 1,72] p=0,3924	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3943	-7,10% [-23,30%; 9,00%] p=0,3871	0,72 [0,31; 1,70] p=0,4582
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	9/88 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,53; 3,30] p=0,5574	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5578	2,80% [-6,50%; 12,20%] p=0,5550	1,18 [0,49; 2,81] p=0,7111
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7241								
Kaukasisch	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,42; 4,14] p=0,6431	1,28 [0,45; 3,60] p=0,6427	2,40% [-7,80%; 12,60%] p=0,6432	1,25 [0,42; 3,72] p=0,6918
Asiatisch	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/13 (15,4%)	NA [5,65; NA]	0,50 [0,04; 6,35] p=0,5954	0,54 [0,06; 5,24] p=0,5963	-7,10% [-32,10%; 18,00%] p=0,5817	0,52 [0,05; 5,79] p=0,5973
Andere	4/17 (23,5%)	NA [24,84; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,77; NA]	1,54 [0,14; 17,33] p=0,7318	1,41 [0,19; 10,26] p=0,7333	6,90% [-29,10%; 42,90%] p=0,7087	1,28 [0,14; 11,61] p=0,8242
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4516								
Asien/Pazifik	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,54] p=0,6815	0,70 [0,13; 3,73] p=0,6799	-4,70% [-26,60%; 17,20%] p=0,6754	0,69 [0,12; 4,16] p=0,6893
Europa	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,32; 3,94] p=0,8585	1,11 [0,36; 3,40] p=0,8580	1,10% [-11,10%; 13,40%] p=0,8576	1,08 [0,33; 3,55] p=0,8981
Amerika	4/22 (18,2%)	NA [24,84; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,44 [0,45; 43,54] p=0,1750	3,82 [0,46; 31,43] p=0,2129	13,40% [-5,10%; 31,90%] p=0,1554	3,40 [0,38; 30,77] p=0,2764

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6693								
0	8/57 (14,0%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,48; 4,62] p=0,4828	1,43 [0,53; 3,86] p=0,4838	4,20% [-7,50%; 15,90%] p=0,4822	1,29 [0,45; 3,74] p=0,6365
1	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,21; 5,06] p=0,9690	1,03 [0,25; 4,21] p=0,9688	0,30% [-15,50%; 16,20%] p=0,9687	1,01 [0,23; 4,51] p=0,9916
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,4493								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [27,63; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	1,90 [0,45; 8,01] p=0,3795
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,44] p=0,8867	1,08 [0,38; 3,03] p=0,8863	0,80% [-9,80%; 11,30%] p=0,8861	0,93 [0,31; 2,80] p=0,8995
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,54; 3,40] p=0,5223	1,30 [0,58; 2,93] p=0,5228	3,20% [-6,60%; 13,10%] p=0,5200	1,22 [0,51; 2,91] p=0,6487
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,6991								
Ja	5/23 (21,7%)	NA [24,84; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,65; NA]	0,97 [0,22; 4,31] p=0,9708	0,98 [0,31; 3,12] p=0,9704	-0,50% [-26,00%; 25,10%] p=0,9704	0,92 [0,25; 3,44] p=0,9011
Nein	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/70 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,44; 4,87] p=0,5301	1,42 [0,47; 4,26] p=0,5313	3,00% [-6,30%; 12,30%] p=0,5285	1,31 [0,41; 4,15] p=0,6473

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,8344								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,76; NA]	2/8 (25,0%)	NA [1,77; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000	1,04 [0,15; 7,42] p=0,9695
Nein	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,51; 3,90] p=0,5089	1,36 [0,54; 3,40] p=0,5101	3,20% [-6,10%; 12,40%] p=0,5057	1,25 [0,47; 3,29] p=0,6579
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,8714								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	4/39 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,34; 5,54] p=0,6626	1,32 [0,38; 4,53] p=0,6617	3,30% [-11,30%; 17,80%] p=0,6611	1,30 [0,35; 4,84] p=0,6975
Nein	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,38; 4,34] p=0,6891	1,25 [0,42; 3,68] p=0,6887	2,50% [-9,70%; 14,70%] p=0,6858	1,06 [0,33; 3,38] p=0,9241
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,0254								
≤ 10	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,92; 13,65] p=0,0548	3,10 [0,90; 10,68] p=0,0725	11,70% [0,20%; 23,20%] p=0,0461	2,96 [0,81; 10,79] p=0,1002
> 10	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [27,17; NA]	0,29 [0,05; 1,56] p=0,1351	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1588	-11,80% [-26,80%; 3,30%] p=0,1257	0,28 [0,06; 1,38] p=0,1168
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,0212								
Ja	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,72] p=0,1646	0,34 [0,07; 1,67] p=0,1858	-8,90% [-21,50%; 3,80%] p=0,1710	0,30 [0,06; 1,56] p=0,1530
Nein	10/49 (20,4%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,88; 10,36] p=0,0717	2,60 [0,87; 7,75] p=0,0859	12,60% [-0,90%; 26,00%] p=0,0678	2,72 [0,85; 8,68] p=0,0911

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

	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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. 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. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,87; 4,34] p=0,1017	1,74 [0,89; 3,42] p=0,1082	9,20% [-1,70%; 20,10%] p=0,0966	1,59 [0,76; 3,34] p=0,2155
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,1875								
< 65 Jahre	8/32 (25,0%)	NA [24,74; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	4,50 [0,87; 23,30] p=0,0585	3,63 [0,84; 15,70] p=0,0850	18,10% [0,50%; 35,70%] p=0,0439	3,48 [0,74; 16,39] p=0,1153
≥ 65 bis < 75 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	NA [16,49; NA]	1,00 [0,32; 3,08] p=0,9941	1,00 [0,40; 2,48] p=0,9940	-0,10% [-17,80%; 17,70%] p=0,9940	0,85 [0,30; 2,35] p=0,7499
≥ 75 Jahre	5/24 (20,8%)	NA [25,40; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,47 [0,47; 42,21] p=0,1665	3,75 [0,48; 29,37] p=0,2081	15,30% [-4,10%; 34,70%] p=0,1225	3,92 [0,45; 33,78] p=0,2143
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5482								
Kaukasisch	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,49; 3,18] p=0,6428	1,21 [0,55; 2,64] p=0,6420	3,00% [-9,60%; 15,50%] p=0,6424	1,08 [0,46; 2,56] p=0,8566
Asiatisch	5/12 (41,7%)	NA [6,04; NA]	1/13 (7,7%)	NA [5,19; NA]	8,57 [0,82; 89,04] p=0,0515	5,42 [0,73; 39,97] p=0,0975	34,00% [2,50%; 65,40%] p=0,0341	3,59 [0,41; 31,42] p=0,2475
Andere	4/17 (23,5%)	NA [6,44; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,50% [3,40%; 43,70%] p=0,0222	NA [NA; NA] NA

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5448								
Asien/Pazifik	7/18 (38,9%)	NA [6,04; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	5,41 [0,94; 30,97] p=0,0474	3,69 [0,88; 15,49] p=0,0739	28,40% [2,00%; 54,80%] p=0,0353	3,42 [0,71; 16,52] p=0,1266
Europa	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,41; 3,98] p=0,6794	1,23 [0,46; 3,29] p=0,6789	2,90% [-10,70%; 16,40%] p=0,6766	1,10 [0,38; 3,18] p=0,8616
Amerika	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	3/21 (14,3%)	NA [17,94; NA]	1,76 [0,36; 8,54] p=0,4822	1,59 [0,43; 5,84] p=0,4841	8,40% [-14,60%; 31,50%] p=0,4726	1,45 [0,35; 6,11] p=0,6100
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7917								
0	7/57 (12,3%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,47; 5,25] p=0,4652	1,50 [0,50; 4,45] p=0,4670	4,10% [-6,90%; 15,00%] p=0,4649	1,28 [0,40; 4,06] p=0,6780
1	13/35 (37,1%)	25,40 [12,39; NA]	6/27 (22,2%)	NA [14,39; NA]	2,07 [0,66; 6,45] p=0,2101	1,67 [0,73; 3,82] p=0,2234	14,90% [-7,50%; 37,30%] p=0,1919	1,58 [0,60; 4,17] p=0,3555
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,8129								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [24,74; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,41; 8,94] p=0,4136	1,73 [0,46; 6,52] p=0,4175	8,10% [-11,10%; 27,40%] p=0,4080	1,76 [0,42; 7,39] p=0,4374
Nein	15/66 (22,7%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,76; 4,99] p=0,1616	1,73 [0,79; 3,80] p=0,1694	9,60% [-3,60%; 22,80%] p=0,1532	1,53 [0,64; 3,62] p=0,3363
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9887								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [4,24; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	20/86 (23,3%)	NA [NA; NA]	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,98; 5,13] p=0,0530	1,95 [0,97; 3,92] p=0,0597	11,40% [0,10%; 22,70%] p=0,0490	1,83 [0,85; 3,91] p=0,1212

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5037								
Ja	6/23 (26,1%)	NA [16,49; NA]	2/18 (11,1%)	NA [17,94; NA]	2,82 [0,50; 16,08] p=0,2356	2,35 [0,54; 10,28] p=0,2573	15,00% [-8,10%; 38,10%] p=0,2035	2,48 [0,50; 12,32] p=0,2653
Nein	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,69; 4,30] p=0,2401	1,58 [0,73; 3,40] p=0,2446	7,40% [-4,90%; 19,70%] p=0,2366	1,37 [0,59; 3,19] p=0,4619
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9052								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [5,85; NA]	1/8 (12,5%)	NA [7,13; NA]	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	1,87 [0,17; 21,06] p=0,6115
Nein	18/84 (21,4%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,82; 4,43] p=0,1299	1,71 [0,84; 3,49] p=0,1367	8,90% [-2,50%; 20,30%] p=0,1241	1,57 [0,72; 3,42] p=0,2525
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,3812								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,28; 4,02] p=0,9293	1,05 [0,33; 3,35] p=0,9288	0,70% [-14,50%; 15,90%] p=0,9289	0,94 [0,27; 3,28] p=0,9292
Nein	15/55 (27,3%)	NA [24,74; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,69 [0,95; 7,60] p=0,0579	2,23 [0,94; 5,29] p=0,0696	15,00% [0,10%; 30,00%] p=0,0484	2,00 [0,77; 5,18] p=0,1524
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,6424								
≤ 10	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,74; 7,10] p=0,1442	2,05 [0,76; 5,51] p=0,1558	9,70% [-3,00%; 22,40%] p=0,1345	1,93 [0,67; 5,57] p=0,2228
> 10	9/34 (26,5%)	NA [24,74; NA]	6/34 (17,6%)	NA [14,39; NA]	1,68 [0,52; 5,39] p=0,3838	1,50 [0,60; 3,75] p=0,3862	8,80% [-10,80%; 28,40%] p=0,3776	1,39 [0,49; 3,92] p=0,5340

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,2784								
Ja	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,51; 4,82] p=0,4354	1,43 [0,58; 3,57] p=0,4383	7,00% [-10,30%; 24,40%] p=0,4261	1,04 [0,37; 2,90] p=0,9460
Nein	10/49 (20,4%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,74; 7,49] p=0,1396	2,08 [0,77; 5,66] p=0,1505	10,60% [-3,30%; 24,50%] p=0,1356	2,21 [0,75; 6,46] p=0,1493
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,53; 3,10] p=0,5794	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5795	2,80% [-7,00%; 12,50%] p=0,5772	1,16 [0,50; 2,65] p=0,7330
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Altersgruppe, Interaktion: p=0,7206								
< 65 Jahre	6/32 (18,8%)	NA [23,95; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,36; 5,73] p=0,6045	1,36 [0,43; 4,34] p=0,6043	5,00% [-13,50%; 23,40%] p=0,5985	1,29 [0,36; 4,58] p=0,6964
≥ 65 bis < 75 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,22; 3,64] p=0,8833	0,91 [0,27; 3,14] p=0,8827	-1,10% [-15,40%; 13,30%] p=0,8822	0,82 [0,21; 3,10] p=0,7649
≥ 75 Jahre	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,23; 25,51] p=0,4535	2,25 [0,26; 19,89] p=0,4658	6,90% [-10,00%; 23,90%] p=0,4218	2,22 [0,23; 21,46] p=0,4904
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7217								
Kaukasisch	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,52; 4,23] p=0,4683	1,41 [0,56; 3,56] p=0,4691	4,10% [-7,10%; 15,30%] p=0,4686	1,29 [0,47; 3,48] p=0,6198
Asiatisch	2/12 (16,7%)	NA [12,91; NA]	3/13 (23,1%)	NA [1,41; NA]	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6949	0,72 [0,14; 3,61] p=0,6916	-6,40% [-37,50%; 24,70%] p=0,6865	0,57 [0,09; 3,59] p=0,5483
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5859								
Asien/Pazifik	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,07; 2,94] p=0,4186	0,53 [0,11; 2,54] p=0,4250	-9,90% [-33,30%; 13,40%] p=0,4047	0,45 [0,08; 2,52] p=0,3626
Europa	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,41; 3,98] p=0,6794	1,23 [0,46; 3,29] p=0,6789	2,90% [-10,70%; 16,40%] p=0,6766	1,17 [0,40; 3,39] p=0,7746
Amerika	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,60% [-0,70%; 28,00%] p=0,0623	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3592								
0	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,29; 2,88] p=0,8699	0,92 [0,33; 2,57] p=0,8694	-0,90% [-12,20%; 10,30%] p=0,8691	0,77 [0,26; 2,33] p=0,6452
1	7/35 (20,0%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,47; 8,60] p=0,3493	1,80 [0,51; 6,32] p=0,3590	8,90% [-8,90%; 26,70%] p=0,3271	1,86 [0,48; 7,23] p=0,3679
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,0479								
Ja	6/26 (23,1%)	NA [23,95; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	7,80 [0,87; 70,10] p=0,0391	6,23 [0,80; 48,27] p=0,0799	19,40% [1,70%; 37,10%] p=0,0319	6,33 [0,76; 52,62] p=0,0879
Nein	7/66 (10,6%)	NA [NA; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,24; 1,97] p=0,4833	0,72 [0,28; 1,81] p=0,4840	-4,10% [-15,70%; 7,40%] p=0,4831	0,66 [0,24; 1,78] p=0,4106
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,5533								
Ja	1/6 (16,7%)	NA [0,46; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,46; NA]	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528	0,67 [0,04; 10,66] p=0,7743
Nein	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,54; 3,40] p=0,5223	1,30 [0,58; 2,93] p=0,5228	3,20% [-6,60%; 13,10%] p=0,5200	1,21 [0,51; 2,88] p=0,6719

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,3158								
Ja	4/23 (17,4%)	NA [21,52; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,58 [0,36; 35,23] p=0,2563	3,13 [0,38; 25,63] p=0,2875	11,80% [-6,90%; 30,60%] p=0,2162	2,82 [0,31; 25,50] p=0,3559
Nein	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,38; 2,74] p=0,9740	1,01 [0,43; 2,40] p=0,9739	0,20% [-11,00%; 11,40%] p=0,9739	0,94 [0,37; 2,40] p=0,9052
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9901								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,30; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,42; 2,64] p=0,9095	1,05 [0,47; 2,33] p=0,9092	0,60% [-9,60%; 10,80%] p=0,9092	0,95 [0,40; 2,25] p=0,9045
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,7157								
Ja	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,28; 4,02] p=0,9293	1,05 [0,33; 3,35] p=0,9288	0,70% [-14,50%; 15,90%] p=0,9289	0,98 [0,28; 3,42] p=0,9809
Nein	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,46; 4,93] p=0,5060	1,43 [0,50; 4,07] p=0,5077	4,30% [-8,30%; 16,90%] p=0,4993	1,28 [0,41; 3,97] p=0,6689
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,2420								
≤ 10	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,22; 2,63] p=0,6595	0,78 [0,25; 2,40] p=0,6591	-2,50% [-13,60%; 8,60%] p=0,6591	0,71 [0,21; 2,34] p=0,5716
> 10	8/34 (23,5%)	NA [23,95; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,62; 8,55] p=0,2066	2,00 [0,66; 6,02] p=0,2177	11,80% [-6,10%; 29,70%] p=0,1978	1,92 [0,57; 6,40] p=0,2899

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,7598								
Ja	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,43; 5,98] p=0,4816	1,51 [0,48; 4,74] p=0,4843	5,50% [-9,40%; 20,40%] p=0,4718	1,24 [0,35; 4,33] p=0,7413
Nein	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,31; 3,50] p=0,9414	1,04 [0,36; 3,01] p=0,9411	0,50% [-12,30%; 13,20%] p=0,9411	1,02 [0,33; 3,19] p=0,9671
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.								
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.								
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, NA: nicht verfügbar, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus								
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)								

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

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Rhabdomyolysis/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAnCER Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Osteoporose* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Ischämische Herzkrankheiten* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,07; 7,73] p=0,0309	2,55 [1,05; 6,22] p=0,0395	10,60% [1,20%; 19,90%] p=0,0269	2,45 [0,96; 6,28] p=0,0613
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9796								
Kaukasisch	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,89; 8,29] p=0,0736	2,41 [0,89; 6,55] p=0,0849	10,20% [-1,00%; 21,40%] p=0,0737	2,26 [0,78; 6,51] p=0,1322
Asiatisch	3/12 (25,0%)	NA [0,95; NA]	1/13 (7,7%)	NA [7,39; NA]	4,00 [0,35; 45,10] p=0,2479	3,25 [0,39; 27,15] p=0,2765	17,30% [-11,20%; 45,80%] p=0,2333	3,33 [0,35; 32,06] p=0,2976
Andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8594								
Asien/Pazifik	4/18 (22,2%)	NA [5,49; NA]	3/19 (15,8%)	NA [31,90; NA]	1,52 [0,29; 8,01] p=0,6223	1,41 [0,36; 5,43] p=0,6200	6,40% [-18,80%; 31,70%] p=0,6176	1,27 [0,28; 5,79] p=0,7543
Europa	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,57; 9,60] p=0,2321	2,15 [0,59; 7,86] p=0,2453	7,20% [-4,30%; 18,70%] p=0,2203	2,05 [0,53; 7,95] p=0,2996
Amerika	5/22 (22,7%)	NA [14,42; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70% [5,20%; 40,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] NA

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5631								
0	9/57 (15,8%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,63 [0,93; 14,14] p=0,0519	3,21 [0,92; 11,27] p=0,0687	10,90% [0,00%; 21,80%] p=0,0508	3,15 [0,85; 11,63] p=0,0858
1	7/35 (20,0%)	NA [20,30; NA]	3/27 (11,1%)	NA [31,90; NA]	2,00 [0,47; 8,60] p=0,3493	1,80 [0,51; 6,32] p=0,3590	8,90% [-8,90%; 26,70%] p=0,3271	1,71 [0,44; 6,63] p=0,4395
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige taxanhaltige Chemotherapie, Interaktion: p=0,8853								
Ja	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [31,90; NA]	2,98 [0,52; 16,95] p=0,2081	2,60 [0,55; 12,22] p=0,2273	11,80% [-6,30%; 29,90%] p=0,2001	2,66 [0,52; 13,71] p=0,2428
Nein	11/66 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,86; 9,49] p=0,0790	2,54 [0,85; 7,56] p=0,0935	10,10% [-0,80%; 21,00%] p=0,0698	2,36 [0,75; 7,46] p=0,1424
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige AR-gerichtete Therapie, Interaktion: p=0,9997								
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	16/86 (18,6%)	NA [NA; NA]	6/84 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,10; 8,01] p=0,0265	2,60 [1,07; 6,33] p=0,0348	11,50% [1,60%; 21,40%] p=0,0232	2,55 [1,00; 6,54] p=0,0506
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC, Interaktion: p=0,5171								
Ja	6/23 (26,1%)	NA [14,42; NA]	3/18 (16,7%)	NA [16,43; NA]	1,76 [0,38; 8,31] p=0,4750	1,56 [0,45; 5,42] p=0,4792	9,40% [-15,40%; 34,30%] p=0,4578	1,60 [0,40; 6,42] p=0,5047
Nein	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	3/70 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,79 [0,99; 14,41] p=0,0395	3,38 [0,97; 11,76] p=0,0554	10,20% [0,60%; 19,80%] p=0,0365	3,15 [0,86; 11,49] p=0,0821

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nein	16/84 (19,0%)	NA [NA; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,07; 7,84] p=0,0306	2,54 [1,05; 6,17] p=0,0394	11,50% [1,40%; 21,70%] p=0,0263	2,46 [0,96; 6,31] p=0,0601
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Vorliegen von ausschließlich Knochenmetastasen zu Baseline, Interaktion: p=0,2821								
Ja	11/37 (29,7%)	NA [20,30; NA]	3/39 (7,7%)	NA [31,90; NA]	5,08 [1,29; 20,03] p=0,0139	3,87 [1,17; 12,76] p=0,0266	22,00% [5,10%; 39,00%] p=0,0108	3,89 [1,08; 13,96] p=0,0371
Nein	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,35; 6,78] p=0,5725	1,49 [0,37; 5,89] p=0,5741	3,00% [-7,20%; 13,10%] p=0,5660	1,42 [0,34; 5,96] p=0,6338
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: Anzahl der Knochenläsionen zu Baseline, Interaktion: p=0,4613								
≤ 10	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,57; 7,07] p=0,2771	1,86 [0,59; 5,83] p=0,2858	6,40% [-4,90%; 17,70%] p=0,2678	1,89 [0,57; 6,29] p=0,2976
> 10	8/34 (23,5%)	NA [20,30; NA]	2/34 (5,9%)	NA [31,90; NA]	4,92 [0,96; 25,22] p=0,0414	4,00 [0,92; 17,48] p=0,0654	17,60% [1,30%; 34,00%] p=0,0339	3,68 [0,78; 17,36] p=0,1001
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), Subgruppe: PSA-Wert über Median, Interaktion: p=0,9976								
Ja	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,39; 34,60] p=0,2270	3,44 [0,40; 29,45] p=0,2591	6,60% [-3,50%; 16,70%] p=0,2018	2,77 [0,31; 25,00] p=0,3645
Nein	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,96; 9,23] p=0,0518	2,50 [0,95; 6,57] p=0,0635	14,70% [0,10%; 29,20%] p=0,0478	2,74 [0,96; 7,79] p=0,0587

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

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, PSA: Prostata spezifisches Antigen, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Zerebrovaskuläre Erkrankungen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

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

Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *UE von besonderem Interesse - Akute Myeloische Leukämie (AML)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

	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
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)								
Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.								
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, BRCA1/2: BReast CAncer Gene 1/2, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), n: Anzahl gültiger Ereignisse, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)</p>								

Anhang 4-I: Übersicht Zusammensetzung UE von besonderem Interesse

In diesem Anhang 4-I sind die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse anhand *Bevorzugter Begriffen (Preferred Term, PT)* definiert und in tabellarischer Form aufbereitet dargestellt. Die Auswahl der relevanten PT erfolgte durch die Suche Standardisierter MedDRA Abfragen (SMQs).

SMQs sind validierte, standardisierte Sätze von MedDRA-Begriffen. Diese Begriffssätze wurden umfassend überprüft, getestet, analysiert und von Experten diskutiert. SMQs repräsentieren eine Vielzahl von Sicherheitsthemen von regulatorischem Interesse. Einige SMQs sind ein einfacher Satz von PTs, während andere SMQs hierarchisch aufgebaut sind und untergeordnete SMQs enthalten.

Die Zusammensetzung der AESI erfolgte auf Basis der Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Codierung der jeweiligen UE erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 24.0 nach *Systemorganklassen (System Organ Class, SOC)* und *Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT)*.

Tabelle 4-220: Definition unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

AE Special Interest	Search Criteria Category	Search Criteria Sub Category	Preferred Term
AML	Acute myeloid leukaemia (PT grouping)		Acute myeloid leukaemia
			Acute myeloid leukaemia recurrent
			Myeloid leukaemia
			Transformation to acute myeloid leukaemia
Anemia	Haematopoietic cytopenias (SMQ)	Haematopoietic erythropenia (SMQ)	Anaemia
			Anaemia macrocytic
			Anaemia neonatal
			Aplasia pure red cell
			Aplastic anaemia
			Erythroblast count abnormal
			Erythroblast count decreased
			Erythroid maturation arrest
			Erythropenia
			Erythropoiesis abnormal
			Foetal anaemia
			Haematocrit abnormal
			Haematocrit decreased
			Haemoglobin abnormal
			Haemoglobin decreased
Hypoplastic anaemia			
			Leukoerythroblasti anaemia c
			Microcytic anaemia

			Normochromic anaemia
			Normochromic normocytic anaemia
			Normocytic anaemia
			Proerythroblast count abnormal
			Proerythroblast count decreased
			Red blood cell count abnormal
			Red blood cell count decreased
			Reticulocyte count abnormal
			Reticulocyte count decreased
			Reticulocyte percentage decreased
			Reticulocytopenia
Arrhythmia	Cardiac (SMQ)	arrhythmias	Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)
			Accelerated idioventricular rhythm
			Cardiac fibrillation
			Parasystole
			Rhythm idioventricular
			Torsade de pointes
			Ventricular arrhythmia
			Ventricular extrasystoles
			Ventricular fibrillation
			Ventricular flutter
			Ventricular parasystole
			Ventricular pre-excitation
			Ventricular tachyarrhythmia
			Ventricular tachycardia
		Supraventricular tachyarrhythmias (SMQ)	Arrhythmia supraventricular
			Atrial fibrillation
			Atrial flutter
			Atrial parasystole
			Atrial tachycardia
			Congenital supraventricular tachycardia
			ECG p wave inverted
			Electrocardiogram p wave abnormal
			Frederick's syndrome
			Junctional ectopic tachycardia
			Retrograde p-waves
			Sinus tachycardia
			Supraventricular extrasystoles
			Supraventricular tachyarrhythmia
			Supraventricular tachycardia
		Arrhythmia related investigations, signs and symptoms (SMQ)	Bezold-jarisch reflex

			Bradycardia
			Cardiac arrest
			Cardiac death
			Cardiac telemetry abnormal
			Cardio-respiratory arrest
			Central bradycardia
			Chronotropic incompetence
			Electrocardiogram abnormal
			Electrocardiogram ambulatory abnormal
			Electrocardiogram change
			Electrocardiogram repolarisation abnormality
			Electrocardiogram rr interval prolonged
			Electrocardiogram u wave inversion
			Electrocardiogram u wave present
			Electrocardiogram u-wave abnormality
			Heart rate abnormal
			Heart rate decreased
			Heart rate increased
			Loss of consciousness
			Palpitations
			Rebound tachycardia
			Respiratory sinus arrhythmia magnitude abnormal
			Respiratory sinus arrhythmia magnitude decreased
			Respiratory sinus arrhythmia magnitude increased
			Sudden cardiac death
			Sudden death
			Syncope
			Tachycardia
			Tachycardia paroxysmal
Cardiac failure	Cardiac failure (SMQ)		Acute left ventricular failure
			Acute pulmonary oedema
			Acute right ventricular failure
			Cardiac asthma
			Cardiac failure
			Cardiac failure acute
			Cardiac failure chronic
			Cardiac failure congestive
			Cardiac failure high output
			Cardiogenic shock
			Cardiohepatic syndrome
			Cardiopulmonary failure
			Cardiorenal syndrome
			Chronic left ventricular failure

			Chronic right ventricular failure
			Congestive hepatopathy
			Cor pulmonale
			Cor pulmonale acute
			Cor pulmonale chronic
			Ejection fraction decreased
			Hepatojugular reflux
			Left ventricular failure
			Low cardiac output syndrome
			Neonatal cardiac failure
			Obstructive shock
			Pulmonary oedema
			Pulmonary oedema neonatal
			Radiation associated cardiac failure
			Right ventricular ejection fraction decreased
			Right ventricular failure
			Ventricular failure
Cerebrovascular disorders	Central nervous system vascular disorders (SMQ)	Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ)	Agnosia
			Angiogram cerebral abnormal
			Aphasia
			Balint's syndrome
			Basilar artery aneurysm
			Brain injury
			Carotid artery aneurysm
			Carotid artery dissection
			Central pain syndrome
			Cerebral cavernous malformation
			Cerebral endovascular aneurysm repair
			Cerebral haemosiderin deposition
			Cerebral reperfusion injury
			Cerebral ventricular rupture
			Cerebrovascular accident prophylaxis
			Cerebrovascular pseudoaneurysm
			Charcot-bouchard microaneurysms
			Congenital hemiparesis
			Csf bilirubin positive
			Csf red blood cell count positive
			Delayed ischaemic neurological deficit
			Diplegia

			Dysarthria
			Hemianaesthesia
			Hemiasomatognosia
			Hemiataxia
			Hemidysaesthesia
			Hemihyperaesthesia
			Hemiparaesthesia
			Hemiparesis
			Hemiplegia
			Hunt and hess scale
			Internal carotid artery deformity
			Intra-cerebral aneurysm operation
			Intracranial aneurysm
			Intracranial artery dissection
			Lateropulsion
			Modified rankin score decreased
			Modified rankin score increased
			Monoparesis
			Monoplegia
			Nih stroke scale abnormal
			Nih stroke scale score decreased
			Nih stroke scale score increased
			Paralysis
			Paraparesis
			Paraplegia
			Paresis
			Post stroke depression
			Posthaemorrhagic hydrocephalus
			Quadriparesis
			Quadriplegia
			Right hemisphere deficit syndrome
			Superficial siderosis of central nervous system
			Vein of galen aneurysmal malformation
			Vertebral artery aneurysm
			Vertebral artery dissection
			Visual agnosia
			Visual midline shift syndrome
		Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ)	Amaurosis fugax
			Basal ganglia infarction
			Basal ganglia stroke
			Basilar artery occlusion
			Basilar artery stenosis

			Basilar artery thrombosis
			Benedikt's syndrome
			Brachiocephalic arteriosclerosis
			Brachiocephalic artery occlusion
			Brachiocephalic artery stenosis
			Brain hypoxia
			Brain stem embolism
			Brain stem infarction
			Brain stem ischaemia
			Brain stem stroke
			Brain stem thrombosis
			Brain stent insertion
			Cadasil
			Capsular warning syndrome
			Carasil syndrome
			Carotid angioplasty
			Carotid arterial embolus
			Carotid arteriosclerosis
			Carotid artery bypass
			Carotid artery disease
			Carotid artery insufficiency
			Carotid artery occlusion
			Carotid artery restenosis
			Carotid artery stenosis
			Carotid artery stent insertion
			Carotid revascularisation
			Cerebellar artery occlusion
			Cerebellar artery thrombosis
			Cerebellar atherosclerosis
			Cerebellar embolism
			Cerebellar infarction
			Cerebellar ischaemia
			Cerebellar stroke
			Cerebral arteriosclerosis
			Cerebral artery embolism
			Cerebral artery occlusion
			Cerebral artery restenosis
			Cerebral artery stenosis
			Cerebral artery stent insertion
			Cerebral artery thrombosis
			Cerebral gas embolism
			Cerebral infarction
			Cerebral infarction foetal
			Cerebral ischaemia
			Cerebral microembolism
			Cerebral microinfarction
			Cerebral revascularisation
			Cerebral septic infarct
			Cerebral small vessel ischaemic disease
			Cerebral thrombosis

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

			Cerebral vascular occlusion
			Cerebral vasoconstriction
			Cerebral venous thrombosis
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Cerebrovascular insufficiency
			Cerebrovascular stenosis
			Claude's syndrome
			Delayed ischaemic neurological deficit
			Embolic cerebellar infarction
			Embolic cerebral infarction
			Embolic stroke
			Foville syndrome
			Hypoxic-ischaemic encephalopathy
			Inner ear infarction
			Internal capsule infarction
			Ischaemic cerebral infarction
			Ischaemic stroke
			Lacunar infarction
			Lacunar stroke
			Lateral medullary syndrome
			Migrainous infarction
			Millard-gubler syndrome
			Moyamoya disease
			Perinatal stroke
			Post cardiac arrest syndrome
			Post procedural stroke
			Precerebral arteriosclerosis
			Precerebral artery embolism
			Precerebral artery occlusion
			Precerebral artery thrombosis
			Reversible cerebral vasoconstriction syndrome
			Reversible ischaemic neurological deficit
			Spinal artery embolism
			Spinal artery thrombosis
			Spinal cord infarction
			Spinal cord ischaemia
			Spinal stroke
			Stroke in evolution
			Subclavian steal syndrome
			Thalamic infarction
			Thrombotic cerebral infarction
			Thrombotic stroke
			Transient ischaemic attack
			Vascular encephalopathy
			Vascular stent occlusion
			Vascular stent stenosis

			Vertebral artery arteriosclerosis
			Vertebral artery occlusion
			Vertebral artery stenosis
			Vertebral artery thrombosis
			Vertebrobasilar insufficiency
			Vertebrobasilar stroke
			Weber's syndrome
		Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ)	Basal ganglia haematoma
			Basal ganglia haemorrhage
			Basal ganglia stroke
			Basilar artery perforation
			Brain stem haematoma
			Brain stem haemorrhage
			Brain stem microhaemorrhage
			Brain stem stroke
			Carotid aneurysm rupture
			Carotid artery perforation
			Central nervous system haemorrhage
			Cerebellar haematoma
			Cerebellar haemorrhage
			Cerebellar microhaemorrhage
			Cerebellar stroke
			Cerebral aneurysm perforation
			Cerebral aneurysm ruptured syphilitic
			Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
			Cerebral artery perforation
			Cerebral cyst haemorrhage
			Cerebral haematoma
			Cerebral haemorrhage
			Cerebral haemorrhage foetal
			Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral microhaemorrhage
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Extradural haematoma evacuation
			Extracerebral cerebral haematoma
			Foville syndrome
			Haemorrhage intracranial

			Haemorrhagic cerebral infarction
			Haemorrhagic stroke
			Cerebral aneurysm perforation
			Cerebral aneurysm ruptured syphilitic
			Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
			Cerebral artery perforation
			Cerebral cyst haemorrhage
			Cerebral haematoma
			Cerebral haemorrhage
			Cerebral haemorrhage foetal
			Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral microhaemorrhage
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Extradural haematoma evacuation
			Extracerebral cerebral haematoma
			Foville syndrome
			Haemorrhage intracranial
			Haemorrhagic cerebral infarction
			Haemorrhagic stroke
			Haemorrhagic transformation stroke
			Intracerebral haematoma evacuation
			Intracranial haematoma
			Intracranial tumour haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage neonatal
			Meningorrhagia
			Perinatal stroke
			Periventricular haemorrhage neonatal
			Pituitary apoplexy
			Pituitary haemorrhage
			Putamen haemorrhage
			Ruptured cerebral aneurysm
			Spinal cord haematoma
			Spinal cord haemorrhage
			Spinal epidural haematoma
			Spinal epidural haemorrhage
			Spinal stroke

			Spinal subarachnoid haemorrhage
			Spinal subdural haematoma
			Spinal subdural haemorrhage
			Stroke in evolution
			Subarachnoid haematoma
			Subarachnoid haemorrhage
			Subarachnoid haemorrhage neonatal
			Subdural haematoma
			Subdural haematoma evacuation
			Subdural haemorrhage
			Subdural haemorrhage neonatal
			Thalamus haemorrhage
			Vertebral artery perforation
			Vertebrobasilar stroke
		Central nervous system vascular disorders, not specified as haemorrhagic or ischaemic (SMQ)	Central nervous system vasculitis
			Cerebral arteritis
			Cerebral capillary telangiectasia
			Cerebral circulatory failure
			Cerebral congestion
			Cerebral hypoperfusion
			Cerebral venous sinus thrombosis
			Chronic cerebrospinal venous insufficiency
			Dural arteriovenous fistula
			Superior sagittal sinus thrombosis
			Transverse sinus thrombosis
Fluid retention/oedema	Fluid retention oedema (PT grouping)		Administration site joint effusion
			Administration site oedema
			Administration site swelling
			Amyloid related imaging abnormalities
			Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits
			Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion
			Application site joint effusion
			Application site joint swelling
			Application site oedema
			Application site swelling

			Ascites
			Bone marrow oedema
			Bone marrow oedema syndrome
			Bone swelling
			Brain oedema
			Bronchial oedema
			Capillary leak syndrome
			Catheter site oedema
			Cerebral mass effect
			Cerebral oedema management
			Cervix oedema
			Circumoral swelling
			Compression garment application
			Cytotoxic oedema
			Durotomy procedure
			Effusion
			Elephantiasis nostras verrucosa
			Extensive swelling of vaccinated limb
			Flood syndrome
			Fluid overload
			Fluid retention
			Gallbladder oedema
			Gastrointestinal oedema
			Generalised oedema
			Gestational oedema
			Gravitational oedema
			Heat oedema
			Hydraemia
			Hydrothorax
			Hydrovarium
			Hypervolaemia
			Hypoosmolar state
			Implant site oedema
			Implant site swelling
			Inadequate peritoneal dialysis
			Incision site oedema
			Incision site swelling
			Infusion site joint effusion
			Infusion site joint swelling
			Infusion site oedema
			Infusion site swelling
			Injection site joint swelling
			Injection site oedema
			Injection site swelling
			Instillation site oedema
			Joint effusion
			Joint swelling
			Lipoedema
			Localised oedema

			Lymphoedema
			Lymphovenous bypass
			Medical device site joint effusion
			Medical device site joint swelling
			Modified rodnan skin score abnormal
			Mouth swelling
			Muscle oedema
			Muscle swelling
			Myocardial oedema
			Negative pressure pulmonary oedema
			Non-cardiogenic pulmonary oedema
			Non-pitting oedema
			Oedema
			Oedema blister
			Oedema due to cardiac disease
			Oedema due to hepatic disease
			Oedema due to renal disease
			Oedema mucosal
			Oedema neonatal
			Oedema peripheral
			Oedematous kidney
			Oesophageal oedema
			Oropharyngeal oedema
			Pelvic fluid collection
			Pericardial effusion
			Perinephric collection
			Perinephric oedema
			Peripheral oedema neonatal
			Peripheral swelling
			Pleural effusion
			Prevertebral soft tissue swelling of cervical space
			Pulmonary oedema neonatal
			Puncture site oedema
			Reexpansion pulmonary oedema
			Retroperitoneal effusion
			Retroperitoneal oedema
			Scleroedema
			Second impact syndrome
			Skin oedema
			Skin swelling
			Spinal cord oedema
			Subdural effusion
			Swelling
			Testicular swelling
			Vaccination site joint effusion

			Vaccination site joint swelling
			Vasogenic cerebral oedema
			Visceral oedema
Hepatotoxicity	Biliary disorders (SMQ)	Biliary system related investigations, signs and symptoms (SMQ)	Bile culture positive
			Bile duct pressure increased
			Bile output abnormal
			Bile output decreased
			Bile output increased
			Biliary ascites
			Bilirubin conjugated abnormal
			Bilirubin conjugated increased
			Bilirubin excretion disorder
			Biopsy bile duct abnormal
			Biopsy gallbladder abnormal
			Blood bilirubin abnormal
			Blood bilirubin increased
			Cholangiogram abnormal
			Cholecystogram intravenous abnormal
			Cholecystogram oral abnormal
			Endoscopic retrograde cholangiopancreatography abnormal
			Endoscopy biliary tract abnormal
			Gallbladder palpable
			Hyperbilirubinaemia
			Jaundice
			Jaundice cholestatic
			Jaundice extrahepatic obstructive
			Limy bile syndrome
			Magnetic resonance imaging hepatobiliary abnormal
			Ultrasound biliary tract abnormal
			X-ray hepatobiliary abnormal
	Hepatic disorders (SMQ)	Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ)	Acquired hepatocerebral degeneration
			Acute hepatic failure
			Acute on chronic liver failure
			Acute yellow liver atrophy
			Ascites
			Asterixis
			Bacterascites
			Biliary cirrhosis

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

			Biliary fibrosis
			Cardiohepatic syndrome
			Cholestatic liver injury
			Chronic hepatic failure
			Coma hepatic
			Cryptogenic cirrhosis
			Diabetic hepatopathy
			Drug-induced liver injury
			Duodenal varices
			Flood syndrome
			Gallbladder varices
			Gastric variceal injection
			Gastric variceal ligation
			Gastric varices
			Gastric varices haemorrhage
			Gastrooesophageal variceal haemorrhage prophylaxis
			Hepatectomy
			Hepatic atrophy
			Hepatic calcification
			Hepatic cirrhosis
			Hepatic cytolysis
			Hepatic encephalopathy
			Hepatic encephalopathy prophylaxis
			Hepatic failure
			Hepatic fibrosis
			Hepatic hydrothorax
			Hepatic infiltration eosinophilic
			Hepatic lesion
			Hepatic necrosis
			Hepatic Steato-fibrosis
			Hepatic steatosis
			Hepatitis fulminant
			Hepatobiliary disease
			Hepatocellular foamy cell syndrome
			Hepatocellular injury
			Hepatopulmonary syndrome
			Hepatorenal failure
			Hepatorenal syndrome
			Hepatotoxicity
			Immune-mediated cholangitis
			Immune-mediated hepatic disorder
			Intestinal varices
			Intestinal varices haemorrhage
			Liver dialysis
			Liver disorder
			Liver injury
			Liver operation
			Liver transplant

			Lupoid hepatic cirrhosis
			Mixed liver injury
			Nodular regenerative hyperplasia
			Non-alcoholic steatohepatitis
			Non-cirrhotic portal hypertension
			Nonalcoholic fatty liver disease
			Oedema due to hepatic disease
			Oesophageal varices haemorrhage
			Peripancreatic varices
			Portal fibrosis
			Portal hypertension
			Portal hypertensive colopathy
			Portal hypertensive enteropathy
			Portal hypertensive gastropathy
			Portal vein cavernous transformation
			Portal vein dilatation
			Portopulmonary hypertension
			Primary biliary cholangitis
			Regenerative siderotic hepatic nodule
			Renal and liver transplant
			Retrograde portal vein flow
			Reye's syndrome
			Reynold's syndrome
			Splenic varices
			Splenic varices haemorrhage
			Steatohepatitis
			Subacute hepatic failure
			Sugiura procedure
			Varices oesophageal
			Varicose veins of abdominal wall
			White nipple sign
		Hepatitis, Non-infectious (SMQ)	Acute graft versus host disease in liver
			Allergic hepatitis
			Alloimmune hepatitis
			Autoimmune hepatitis
			Chronic graft versus host disease in liver
			Chronic hepatitis
			Graft versus host disease in liver
			Hepatic cytolysis
			Hepatitis

			Hepatitis acute
			Hepatitis cholestatic
			Hepatitis chronic active
			Hepatitis chronic persistent
			Hepatitis fulminant
			Hepatitis toxic
			Immune-mediated hepatitis
			Ischaemic hepatitis
			Lupus hepatitis
			Non-alcoholic steatohepatitis
			Radiation hepatitis
			Steatohepatitis
		Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ)	Alanine aminotransferase abnormal
			Alanine aminotransferase increased
			Ammonia abnormal
			Ammonia increased
			Ascites
			Aspartate aminotransferase abnormal
			Aspartate aminotransferase increased
			Ast/alt ratio abnormal
			Bacterascites
			Bile output abnormal
			Bile output decreased
			Biliary ascites
			Bilirubin conjugated abnormal
			Bilirubin conjugated increased
			Bilirubin urine present
			Biopsy liver abnormal
			Blood bilirubin abnormal
			Blood bilirubin increased
			Blood bilirubin unconjugated increased
			Bromsulphthalein test abnormal
			Child-pugh-turcotte score abnormal
			Child-pugh-turcotte score increased
			Computerised tomogram liver abnormal
			Congestive hepatopathy
			Foetor hepaticus
			Galactose elimination capacity test abnormal
			Galactose elimination capacity test decreased
			Gamma-glutamyltransferase abnormal

			Gamma-glutamyltransferase increased
			Guanase increased
			Hepaplastin abnormal
			Hepaplastin decreased
			Hepatic artery flow decreased
			Hepatic enzyme abnormal
			Hepatic enzyme decreased
			Hepatic enzyme increased
			Hepatic function abnormal
			Hepatic hydrothorax
			Hepatic hypertrophy
			Hepatic hypoperfusion
			Hepatic mass
			Hepatic pain
			Hepatic sequestration
			Hepatic vascular resistance increased
			Hepatic venous pressure gradient abnormal
			Hepatic venous pressure gradient increased
			Hepatobiliary scan abnormal
			Hepatomegaly
			Hepatosplenomegaly
			Hyperammonaemia
			Hyperbilirubinaemia
			Hypercholia
			Hypertransaminasemia
			Kayser-fleischer ring
			Liver function test abnormal
			Liver function test decreased
			Liver function test increased
			Liver induration
			Liver palpable
			Liver scan abnormal
			Liver tenderness
			Magnetic resonance imaging hepatobiliary abnormal
			Magnetic resonance proton density fat fraction measurement
			Mitochondrial aspartate aminotransferase increased
			Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine
			Oedema due to hepatic disease
			Perihepatic discomfort
			Retrograde portal vein flow
			Total bile acids increased
			Transaminases abnormal
			Transaminases increased
			Ultrasound liver abnormal

			Urine bilirubin increased
			White nipple sign
			X-ray hepatobiliary abnormal
		Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ)	Bilirubin excretion disorder
			Cholaemia
			Cholestasis
			Cholestatic liver injury
			Cholestatic pruritus
			Drug-induced liver injury
			Hepatitis cholestatic
			Hyperbilirubinaemia
			Icterus index increased
			Jaundice
			Jaundice cholestatic
			Jaundice hepatocellular
			Mixed liver injury
			Ocular icterus
			Parenteral nutrition associated liver disease
Hypertension	Hypertension (SMQ)		Accelerated hypertension
			Blood pressure ambulatory increased
			Blood pressure diastolic increased
			Blood pressure inadequately controlled
			Blood pressure increased
			Blood pressure management
			Blood pressure orthostatic increased
			Blood pressure systolic increased
			Catecholamine crisis
			Dialysis induced hypertension
			Diastolic hypertension
			Eclampsia
			Endocrine hypertension
			Essential hypertension
			Gestational hypertension
			Hellp syndrome
			Hyperaldosteronism
			Hypertension
			Hypertension neonatal
			Hypertensive angiopathy
			Hypertensive cardiomegaly
			Hypertensive cardiomyopathy
			Hypertensive cerebrovascular disease
			Hypertensive crisis
			Hypertensive emergency
			Hypertensive encephalopathy

			Hypertensive End-organ damage
			Hypertensive heart disease
			Hypertensive nephropathy
			Hypertensive urgency
			Labile hypertension
			Malignant hypertension
			Malignant hypertensive heart disease
			Malignant renal hypertension
			Maternal hypertension affecting foetus
			Mean arterial pressure increased
			Metabolic syndrome
			Neurogenic hypertension
			Orthostatic hypertension
			Page kidney
			Postoperative hypertension
			Pre-eclampsia
			Prehypertension
			Procedural hypertension
			Renal hypertension
			Renal sympathetic nerve ablation
			Renovascular hypertension
			Retinopathy hypertensive
			Secondary aldosteronism
			Secondary hypertension
			Superimposed pre-eclampsia
			Supine hypertension
			Systolic hypertension
			Withdrawal hypertension
Hypokalemia	Hypokalaemia (PT grouping)		Alkalosis hypokalaemic
			Blood potassium abnormal
			Blood potassium decreased
			Electrocardiogram u-wave prominent
			Hypokalaemia
			Hypokalaemic syndrome
			Hypomagnesaemia
Ischaemic heart disease	Ischaemic heart disease (SMQ)	Myocardial infarction (SMQ)	Acute cardiac event
			Acute coronary syndrome
			Acute myocardial infarction
			Angina unstable
			Blood creatine phosphokinase abnormal
			Blood creatine phosphokinase increased
			Blood creatine phosphokinase mb abnormal
			Blood creatine phosphokinase mb increased

			Cardiac ventricular scarring
			Coronary artery embolism
			Coronary artery occlusion
			Coronary artery reocclusion
			Coronary artery thrombosis
			Coronary bypass thrombosis
			Coronary vascular graft occlusion
			Ecg electrically inactive area
			Ecg signs of myocardial infarction
			Electrocardiogram q wave abnormal
			Electrocardiogram st segment abnormal
			Electrocardiogram st segment elevation
			Electrocardiogram st-t segment elevation
			Electrocardiogram u wave inversion
			Infarction
			Kounis syndrome
			Myocardial infarction
			Myocardial necrosis
			Myocardial necrosis marker increased
			Myocardial reperfusion injury
			Myocardial stunning
			Papillary muscle infarction
			Periprocedural myocardial infarction
			Post procedural myocardial infarction
			Postinfarction angina
			Scan myocardial perfusion abnormal
			Silent myocardial infarction
			Troponin i increased
			Troponin increased
			Troponin t increased
			Vascular graft occlusion
			Vascular stent occlusion
			Vascular stent thrombosis
		Other ischaemic heart disease (SMQ)	Acute cardiac event
			Angina pectoris
			Angina unstable
			Anginal equivalent
			Arterial revascularisation
			Arteriogram coronary abnormal
			Arteriosclerosis coronary artery
			Arteriospasm coronary

			Cardiac perfusion defect
			Cardiac stress test abnormal
			Cardiopulmonary exercise test abnormal
			Cardiovascular event prophylaxis
			Chronic coronary syndrome
			Computerised tomogram coronary artery abnormal
			Coronary angioplasty
			Coronary arterial stent insertion
			Coronary artery bypass
			Coronary artery compression
			Coronary artery disease
			Coronary artery dissection
			Coronary artery insufficiency
			Coronary artery restenosis
			Coronary artery stenosis
			Coronary artery surgery
			Coronary brachytherapy
			Coronary bypass stenosis
			Coronary endarterectomy
			Coronary no-reflow phenomenon
			Coronary ostial stenosis
			Coronary revascularisation
			Coronary steal syndrome
			Coronary vascular graft stenosis
			Diabetic coronary microangiopathy
			Ecg signs of myocardial ischaemia
			Elastic vessel recoil complication
			Electrocardiogram pr segment depression
			Electrocardiogram st segment depression
			Electrocardiogram st-t segment abnormal
			Electrocardiogram st-t segment depression
			Electrocardiogram t wave abnormal
			Electrocardiogram t wave inversion
			Electrocardiogram u wave inversion
			Exercise electrocardiogram abnormal
			Exercise test abnormal
			External counterpulsation

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

			Haemorrhage coronary artery
			Ischaemic cardiomyopathy
			Ischaemic mitral regurgitation
			Microvascular coronary artery disease
			Myocardial hypoperfusion
			Myocardial hypoxia
			Myocardial ischaemia
			Percutaneous coronary intervention
			Post angioplasty restenosis
			Prinzmetal angina
			Restenosis
			Stress cardiomyopathy
			Stress echocardiogram abnormal
			Subclavian coronary steal syndrome
			Subendocardial ischaemia
			Vascular stent stenosis
			Wall motion score index abnormal
			Wellens' syndrome
MDS	Myelodysplastic syndrome (SMQ)		5q minus syndrome
			Bone marrow infiltration
			Chronic myelomonocytic leukaemia
			Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission)
			Chronic myelomonocytic leukaemia with N-ras gene mutation
			Granulocytes maturation arrest
			Myelodysplastic syndrome
			Myelodysplastic syndrome transformation
			Myelodysplastic syndrome unclassifiable
			Myeloid maturation arrest
			Myeloid metaplasia
			Platelet maturation arrest
			Platelet production decreased
			Proerythroblast count increased
			Refractory anaemia with an excess of blasts
			Refractory anaemia with ringed sideroblasts
			Refractory cytopenia with multilineage dysplasia

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

			Refractory cytopenia with unilineage dysplasia
Neutropenia	Neutropenia (PT grouping)		Agranulocytosis
			Band neutrophil count decreased
			Band neutrophil percentage decreased
			Cyclic neutropenia
			Febrile neutropenia
			Granulocyte count decreased
			Granulocytes abnormal
			Granulocytes maturation arrest
			Granulocytopenia
			Granulocytopenia neonatal
			Idiopathic neutropenia
			Neutropenia
			Neutropenia neonatal
			Neutropenic infection
			Neutropenic sepsis
			Neutrophil count abnormal
			Neutrophil count decreased
			Neutrophil percentage decreased
Osteoporosis including osteoporosis-related fractures	Metabolic bone disorders (HLT grouping)		Metabolic bone disorders
	Osteoporosis/osteopenia (SMQ)		Bone density decreased
			Bone formation decreased
			Bone loss
			Bone marrow oedema syndrome
			Osteopenia
			Osteoporosis
			Osteoporosis postmenopausal
			Osteoporotic fracture
			Resorption bone increased
			Senile osteoporosis
Rhabdomyolysis/myopathy	Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ)		Muscle necrosis
			Myoglobin blood increased
			Myoglobin blood present
			Myoglobin urine present
			Myoglobinaemia
			Myoglobinuria
			Myopathy
			Myopathy toxic
			Necrotising myositis
			Rhabdomyolysis
			Thyrotoxic myopathy
Thrombocytopenia	Haematopoietic cytopenias (SMQ)	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ)	Acquired megakaryocytic thrombocytopenia

			Megakaryocytes abnormal
			Megakaryocytes decreased
			Platelet count abnormal
			Platelet count decreased
			Platelet disorder
			Platelet maturation arrest
			Platelet production decreased
			Platelet toxicity
			Plateletcrit abnormal
			Plateletcrit decreased
			Thrombocytopenia
			Thrombocytopenia neonatal

Note: Preferred terms for HLT Groupings is the High Level Term (HLT).

Abkürzungen: AE: Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis), AML: Akute Myeloische Leukämie, HLT: High Level Term, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, PT: Preferred Term nach MedDRA, SMQ: Standardised MedDRA Query

Quelle: CSR (27)

Anhang 4-J: Ergebnisse der deskriptiven Analyse von Kohorte 3**Baselinecharakteristika der Kohorte 3**

Tabelle 4-221 (Anhang): Charakterisierung der Kohorte 3 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MAGNITUDE - Kohorte 3 (Zielpopulation)	
Charakteristika	Niraparib/AAP (N=43)
Demografische Charakteristika	
Alter	
N	43
< 65 Jahre	11 (25,6%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	20 (46,5%)
≥ 75 Jahre	12 (27,9%)
Mittelwert (SD)	69,37 (9,048)
Median	70,0
Range	(48; 87)
Gewicht	
N	43
Mittelwert (SD)	81,79 (12,33)
Median	81,0
Range	(57,4; 109,3)
Körpergröße	
N	43
Mittelwert (SD)	172,58 (7,438)
Median	172,0
Range	(157; 189)
Ethnische Herkunft	
N	43
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (18,6%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	33 (76,7%)
Unbekannt	2 (4,7%)
Region	
N	43
Asien-Pazifik	7 (16,3%)
Europa	21 (48,8%)
Amerika	15 (34,9%)

Studie MAGNITUDE - Kohorte 3 (Zielpopulation)	
Charakteristika	Niraparib/AAP (N=43)
<i>Abstammung</i>	
N	43
Kaukasisch	34 (79,1%)
Schwarz	2 (4,7%)
Asiatisch	5 (11,6%)
Andere	2 (4,7%)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
<i>ECOG Performance Status</i>	
N	43
0	33 (76,7%)
1	10 (23,3%)
<i>Gleason-Score</i>	
N	43
<7	1 (2,3%)
7	9 (20,9%)
≥8	32 (74,4%)
Unbekannt	1 (2,3%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)</i>	
N	43
0	19 (44,2%)
1-3	23 (53,5%)
>3	1 (2,3%)
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>	
N	43
T1	3 (7%)
T2	5 (11,6%)
T3	15 (34,9%)
T4	10 (23,3%)
Unbekannt	10 (23,3%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>	
N	43
N0	11 (25,6%)
N1	18 (41,9%)
NX	9 (20,9%)

Studie MAGNITUDE - Kohorte 3 (Zielpopulation)	
Charakteristika	Niraparib/AAP (N=43)
Unbekannt	5 (11,6%)
Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose	
N	43
M0	14 (32,6%)
M1	27 (62,8%)
Unbekannt	2 (4,7%)
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn	
N	43
Knochenmetastasen	39 (90,7%)
Nur Knochenmetastasen*	23 (53,5%)
Viszeral	1 (2,3%)
Leber	1 (2,3%)
Lunge	1 (2,3%)
Nebenniere	0 (0,0%)
Andere	1 (2,3%)
Weichteilgewebe	1 (2,3%)
Lymphknoten	19 (44,2%)
Beckenlymphknoten	8 (18,6%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	13 (30,2%)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	1 (2,3%)
Viszerale Metastasen	
N	43
Ja	1 (2,3%)
Nein	42 (97,7%)
PSA-Wert über Median bei Baseline	
N	43
Ja	21 (48,8%)
Nein	22 (51,2%)
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)	
N	43
Mittelwert (SD)	435,08 (1141,281)
Median	30,1
Range	(3,7; 4570)
Unbekannt	6

Studie MAGNITUDE - Kohorte 3 (Zielpopulation)	
Charakteristika	Niraparib/AAP (N=43)
<i>Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)</i>	
N	43
≤10	18 (41,9%)
>10	21 (48,8%)
Keine	4 (9,3%)
<i>Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)</i>	
N	43
Mittelwert (SD)	4,28 (5,335)
Median	2,2
Range	(0,7; 24,8)
<i>Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis</i>	
N	43
Mittelwert (SD)	4,28 (5,335)
Median	0,3
Range	(0; 4)
<i>Vorthérapien</i>	
N	43
Taxanhaltige Chemotherapie	14 (32,6%)
AR-gerichtete Therapie	43 (100%)
AAP	5 (34,9%)
Radiotherapie	22 (51,2%)
Operation	20 (46,5%)
Radiotherapie und Operation	9 (20,9%)
Radiotherapie oder Operation	33 (76,7%)
Hormontherapie	40 (93%)
<i>Andere Vorthérapien</i>	
Dexamethason	0 (0,0%)
Estramustin	0 (0,0%)
Wirkstoffe in der klinischen Testung	0 (0,0%)
Ipilimumab	0 (0,0%)
Prednisolon	3 (7%)
Prednison	14 (32,6%)
Sipuleucel-T	1 (2,3%)
Gesamt	18 (41,9%)

Studie MAGNITUDE - Kohorte 3 (Zielpopulation)	
Charakteristika	Niraparib/AAP (N=43)
Genmutationstyp	
N	43
BRCA1	8 (18,6%)
BRCA2	30 (69,8%)
ATM/BRCA2	2 (4,7%)
BRCA1/CDK12	1 (2,3%)
BRCA2/CDK12	1 (2,3%)
BRCA2/PALB2	1 (2,3%)
*Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.	
**Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.	
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: Breast Cancer Gene 1, BRCA2: Breast Cancer Gene 2, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostata spezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)	
Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)	

Insgesamt sind die krankheitsbezogenen Charakteristiken und Angaben zu vorherigen Therapien aus Kohorte 3 mit dem Niraparib/AAP-Arm aus Kohorte 1 vergleichbar. In Kohorte 3 wurde ebenfalls eine bestehende konventionelle Androgendeprivation (ADT) fortgeführt (9,3% Orchiectomie und 88,4% GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten).

Insgesamt tolerierte die Mehrheit der Patienten in Kohorte 3 (Zuschnitt für die Zielpopulation) die volle Dosierung der Fixdosiskombination (n=81,4% keine Reduzierung von Niraparib und n=93,0% keine Reduzierung von AAP).

Behandlungsdauer der Kohorte 3

Tabelle 4-222 (Anhang): Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up (Monate) in der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielpopulation	Niraparib/AAP N=43
Behandlungsdauer ^a	
Median	19,55
Beobachtungsdauer ^b	
Gesamtüberleben ^c Median	23,79
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP) Median	22,70
Verträglichkeit Median	20,50
<p>a: Die Behandlungsdauer ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des untersuchten Ereignisses. Für patientenberichtete Endpunkt gilt als Ende der Beobachtungsdauer das Datum des letzten erfassten Fragebogens.</p> <p>c: Die Berechnung der Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben basiert auf der reversen Kaplan-Meier Methode.</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)</p>	

Da die Patienten erst nach vollständiger Rekrutierung in die Kohorten 1 und 2 in die Kohorte 3 aufgenommen wurden, spiegelt das Ausmaß der kürzeren Behandlungsdauer die spätere Aufnahme der Patienten in die Studie MAGNITUDE wider.

Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der Kohorte 3

Die Ergebnisse werden ergänzend deskriptiv dargestellt, da aufgrund der späteren Rekrutierung die Behandlungsdauer im Vergleich zu Kohorte 1 mit 19,55 Monaten deutlich verkürzt ist und in Kohorte 3 keine Randomisierung erfolgt ist.

Gesamtüberleben

Tabelle 4-223 (Anhang): Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben (OS)		
Kohorte 3	15/43 (34,9%)	NA [22,34; NA]
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)</p>		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* in Kohorte 3 im 15 Ereignisse (34,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

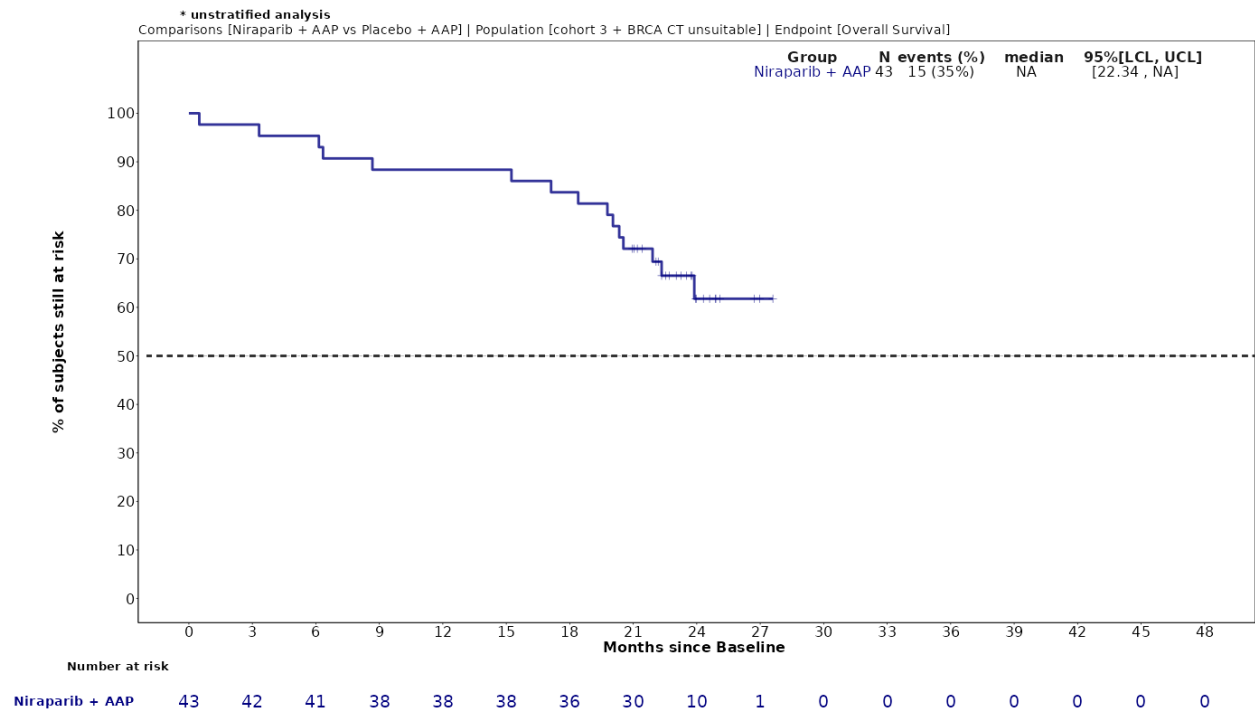


Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Gesamtüberleben (OS)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS, nach INV)

Tabelle 4-224 (Anhang): Ergebnisse für von *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS, nach INV)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)		
Kohorte 3	15/43 (34,9%)	20,04 [14,00; 20,04]
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, KI: Konfidenzintervall n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, rPFS: radiographic Progression-Free Survival (Radiographisches Progressionsfreies Überleben)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)</p>		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS, nach INV)* in Kohorte 3 im 15 Ereignisse (34,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,04 Monate im Interventionsarm.

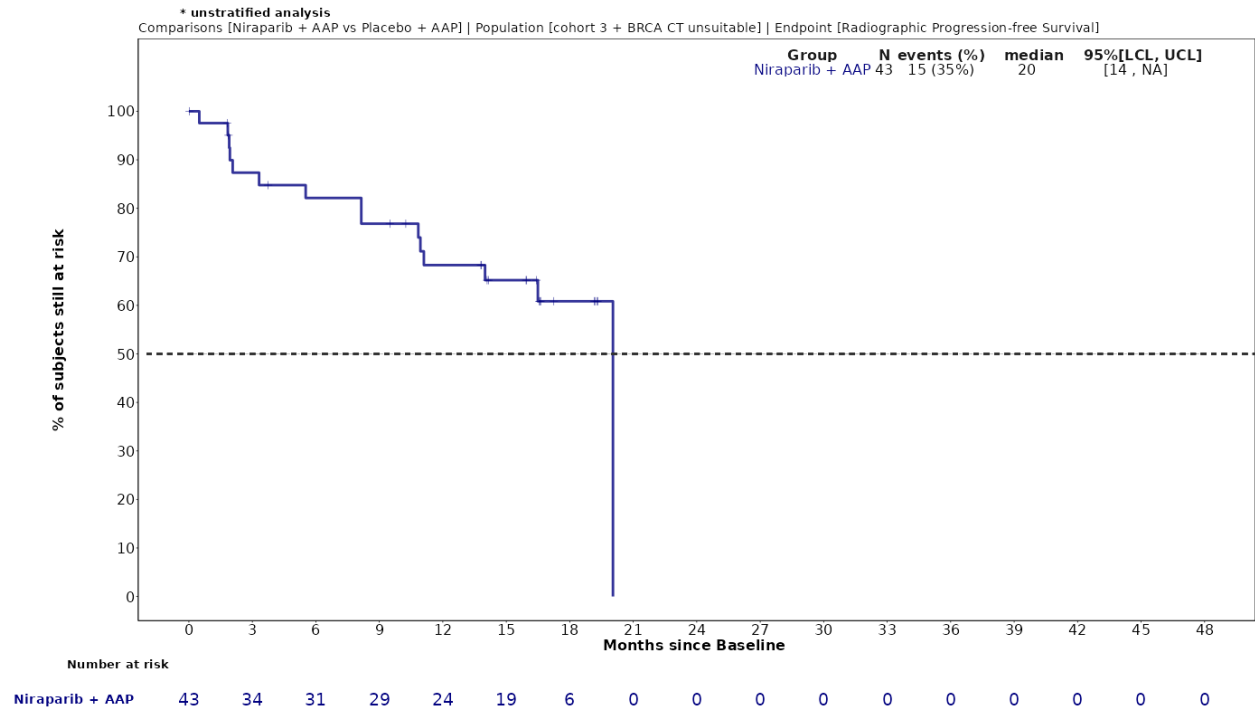


Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zum radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)

Tabelle 4-225 (Anhang): Ergebnisse für von *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)		
Kohorte 3	14/43 (32,6%)	NA [20,76; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar, TSP: Time to Symptomatic Progression (Zeit bis zur symptomatischen Progression) Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* in Kohorte 3 im 14 Ereignisse (32,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

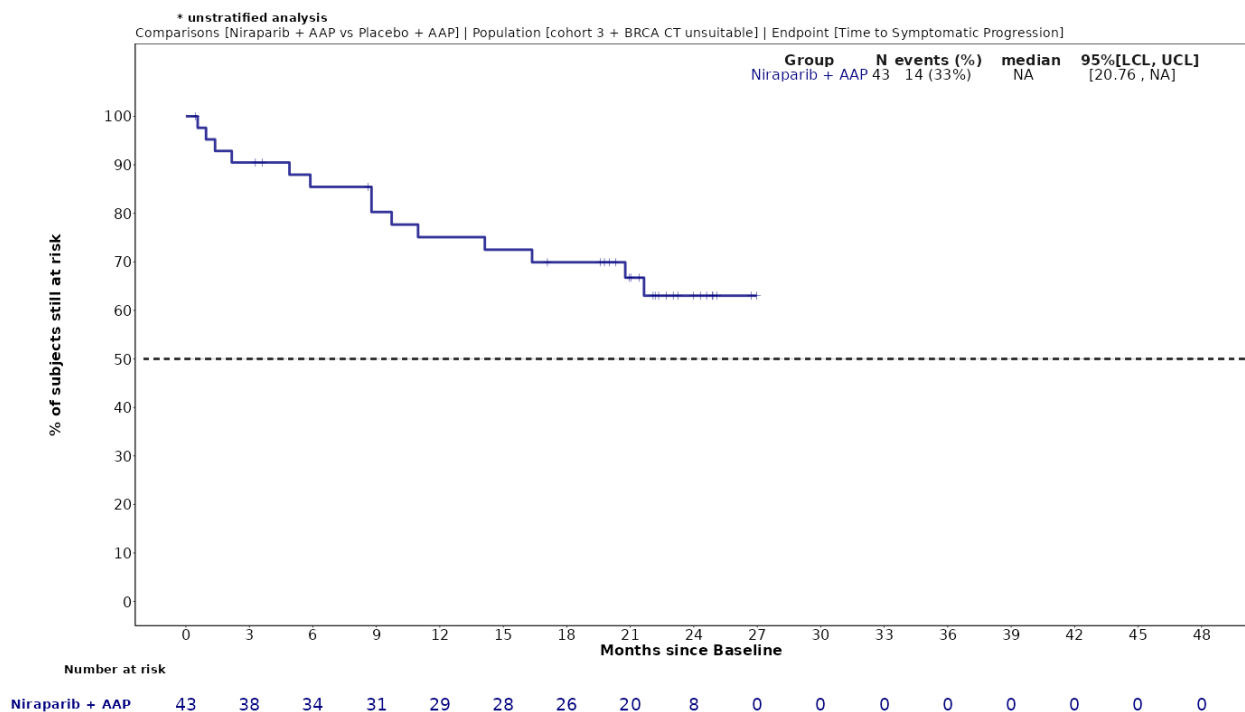


Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TSP)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Tabelle 4-226 (Anhang): Ergebnisse für von *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie		
Kohorte 3	14/43 (32,6%)	NA [21,59; NA]

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).
 Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar
 Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* in Kohorte 3 im 14 Ereignisse (32,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

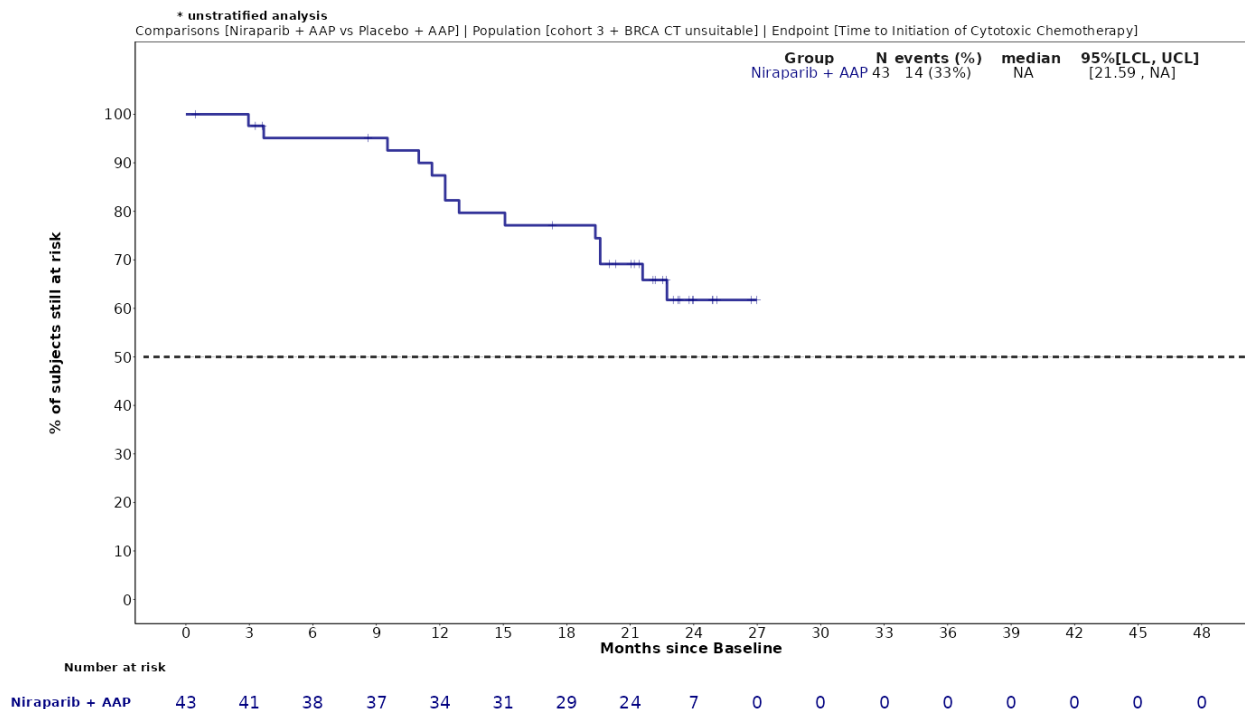


Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Zeit bis zur PSA-Progression

Tabelle 4-227 (Anhang): Ergebnisse für von *Zeit bis zur PSA-Progression* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zur PSA-Progression		
Kohorte 3	19/43 (44,2%)	16,59 [12,85; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar, PSA: Prostata spezifisches Antigen Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* in Kohorte 3 im 19 Ereignisse (44,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,59 Monate im Interventionsarm.

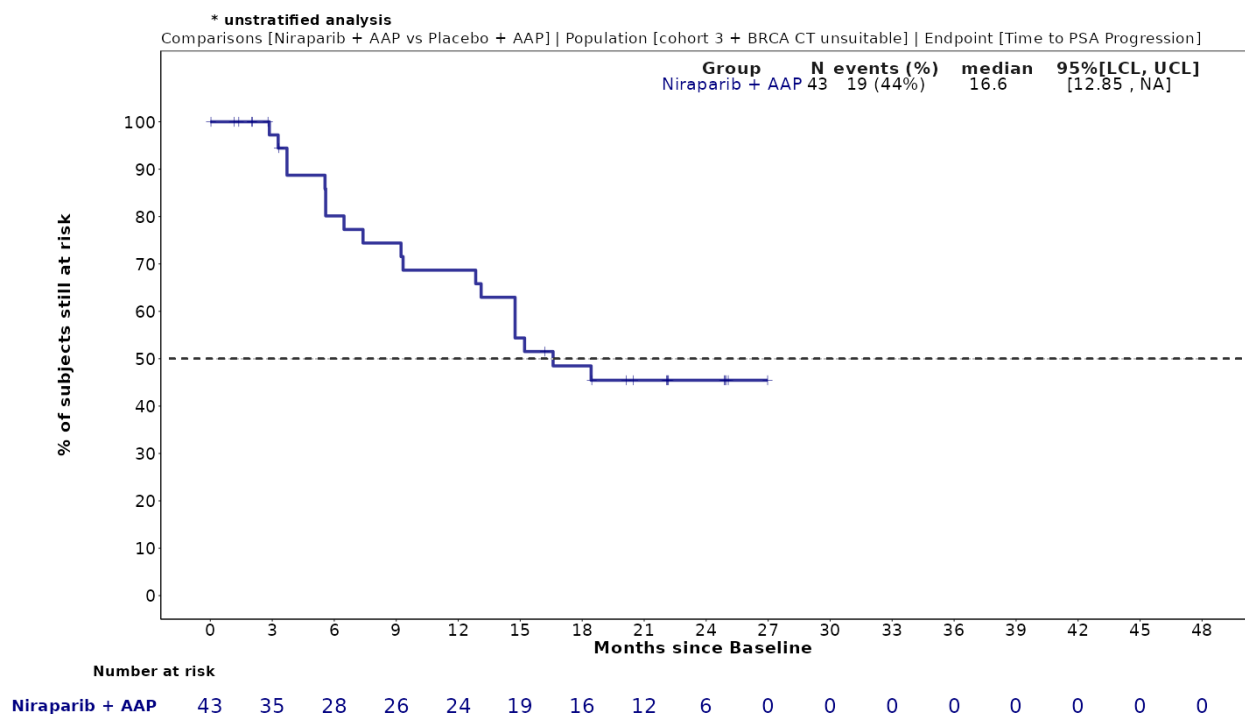


Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zur PSA-Progression* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Verträglichkeit der Kohorte 3***Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten***

Tabelle 4-228 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	42/43 (97,7%)	0,26 [0,10; 0,66]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	15/43 (34,9%)	NA [15,80; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	28/43 (65,1%)	8,25 [2,56; 19,78]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 42 Ereignisse (97,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 Monate im Interventionsarm.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 15 Ereignisse (34,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Kohorte 3 28 Ereignisse (65,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,25 Monate im Interventionsarm.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 4 Ereignisse (9,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

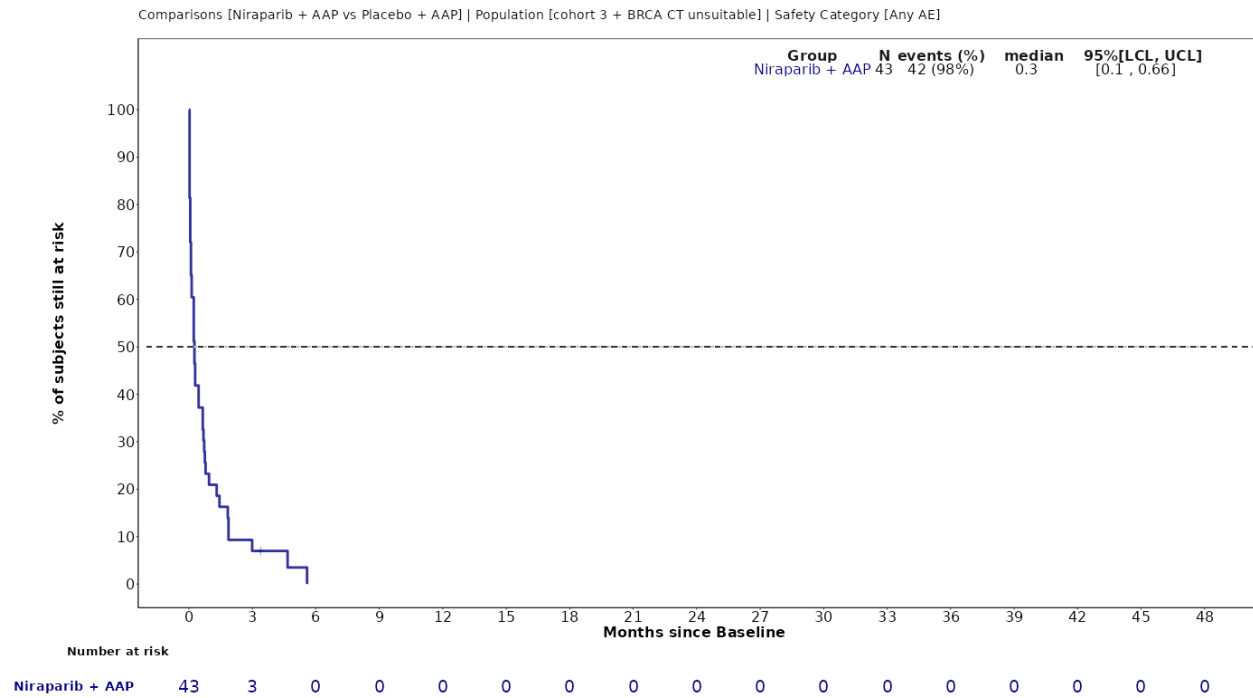


Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

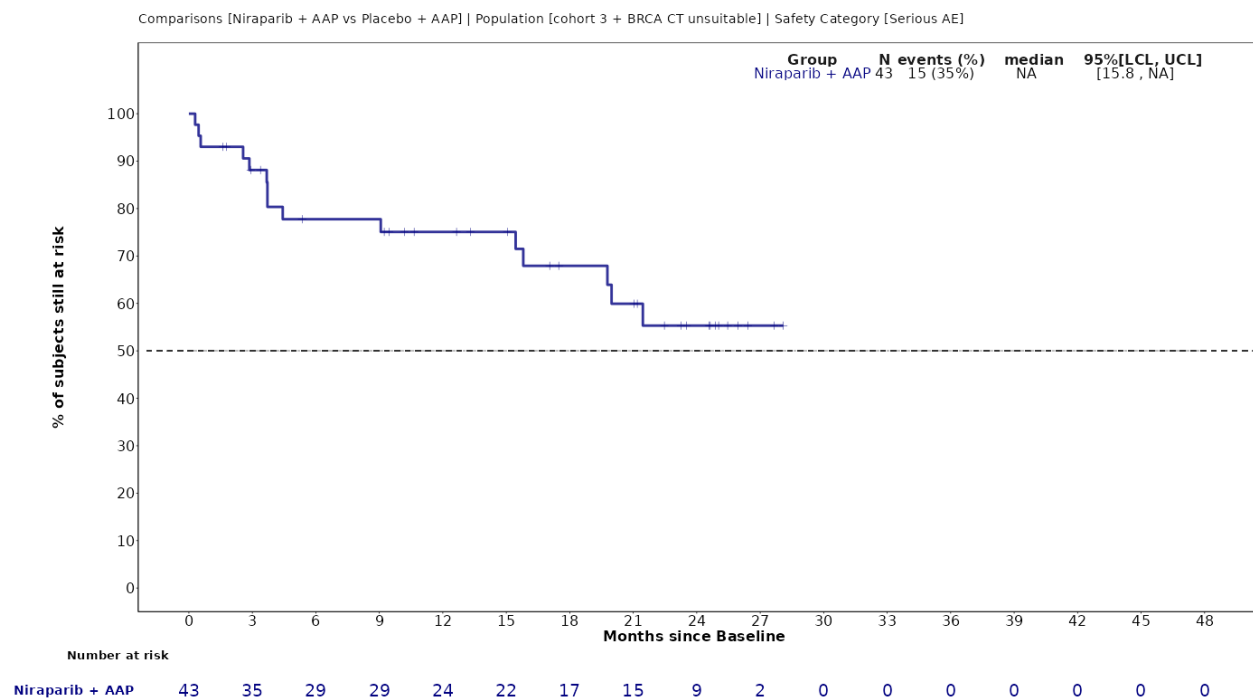


Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

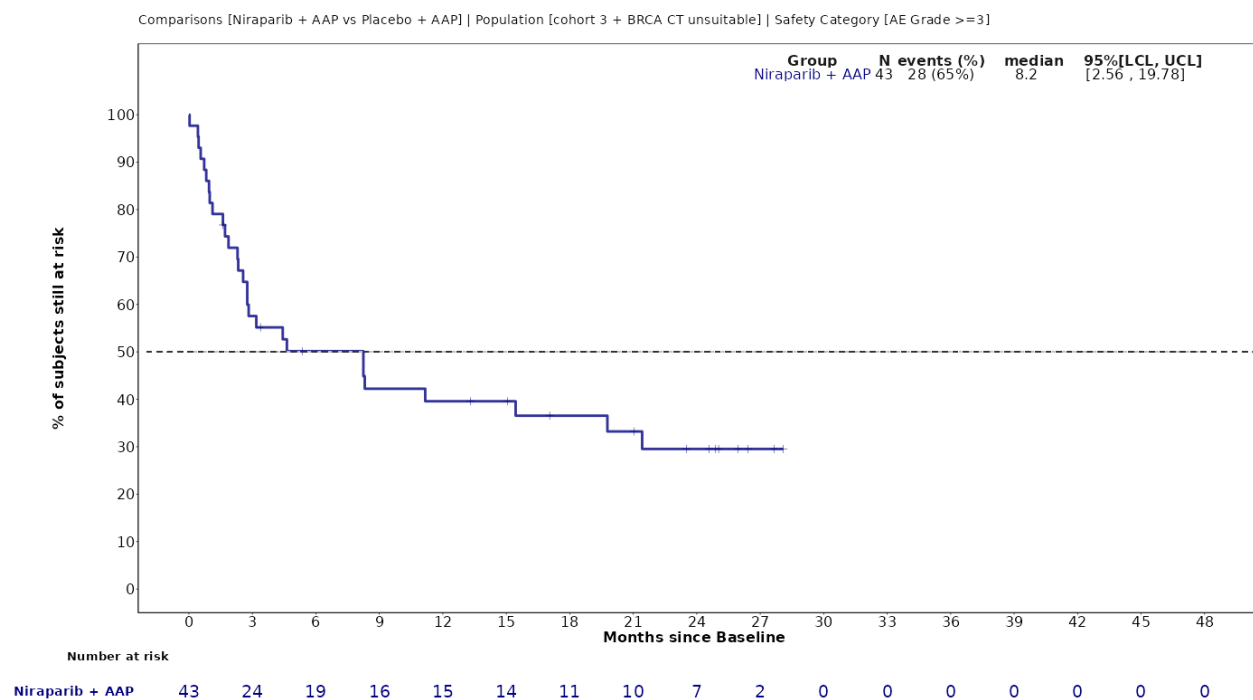


Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

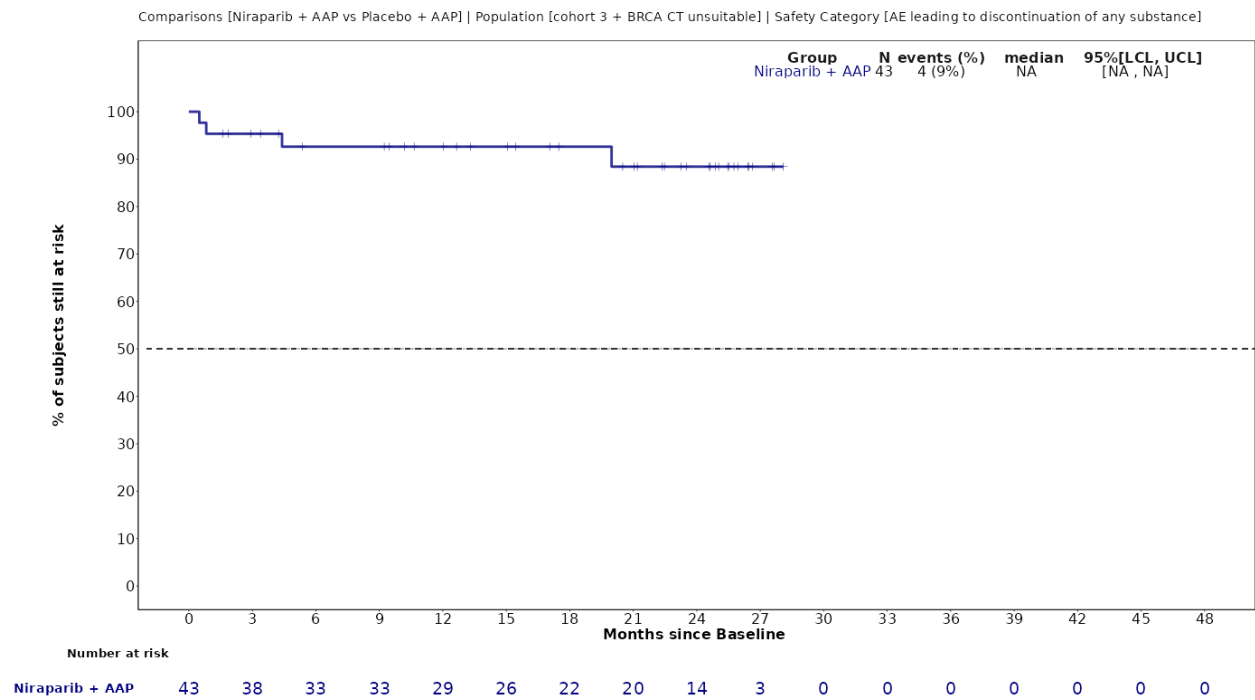


Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente) aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT der Kohorte 3

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)

Tabelle 4-229 (Anhang): Detaildarstellung *Unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	27/43 (62,8%)
Anämie	24/43 (55,8%)
Thrombozytopenie	10/43 (23,3%)
Neutropenie	6/43 (14,0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	27/43 (62,8%)
Obstipation	17/43 (39,5%)
Übelkeit	15/43 (34,9%)
Erbrechen	8/43 (18,6%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gesamte SOC	26/43 (60,5%)
Arthralgie	6/43 (14,0%)
Rückenschmerzen	5/43 (11,6%)
Knochenschmerzen	5/43 (11,6%)
Schmerz in einer Extremität	5/43 (11,6%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	22/43 (51,2%)
Gewicht erniedrigt	9/43 (20,9%)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6/43 (14,0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	20/43 (46,5%)
Appetit vermindert	8/43 (18,6%)
Hyperglykämie	5/43 (11,6%)
Hypokaliämie	5/43 (11,6%)

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

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Gefäßerkrankungen	
Gesamte SOC	20/43 (46,5%)
Hypertonie	15/43 (34,9%)
Hitzewallung	5/43 (11,6%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	19/43 (44,2%)
Ermüdung	11/43 (25,6%)
Asthenie	9/43 (20,9%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	18/43 (41,9%)
COVID-19	11/43 (25,6%)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gesamte SOC	14/43 (32,6%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	13/43 (30,2%)
Herzerkrankungen	
Gesamte SOC	9/43 (20,9%)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gesamte SOC	7/43 (16,3%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gesamte SOC	7/43 (16,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	6/43 (14,0%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gesamte SOC	6/43 (14,0%)
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).</p> <p>Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, COVID-19: Coronavirus disease 2019, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)</p>	

Für den Endpunkt *Unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*: SOC und PT Ebene 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 finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in 15 SOC's bei mehr als 10% der Patienten ein *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*. Ebenso zeigen sich in 20 PT's bei 8 verschiedenen SOC's bei mehr als 10% der Patienten *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)*.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-230 (Anhang): Detaildarstellung *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	4/43 (9,3%)
Anämie	3/43 (7,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	4/43 (9,3%)
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)	

Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* 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 finalen Datenschnitt zeigen in zwei SOC bei mehr als 5% der Patienten ein *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*. Ebenso zeigt sich eine PT in einer SOC bei mehr als 5% der Patienten *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-231 (Anhang): Detailliarstellung *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	14/43 (32,6%)
Anämie	14/43 (32,6%)
Neutropenie	3/43 (7,0%)
Gefäßerkrankungen	
Gesamte SOC	12/43 (27,9%)
Hypertonie	11/43 (25,6%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	4/43 (9,3%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	4/43 (9,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	4/43 (9,3%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	3/43 (7,0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	3/43 (7,0%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gesamte SOC	3/43 (7,0%)
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.	
Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).	
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SOC: System Organ Class nach MedDRA	
Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)	

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (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 finalen Datenschnitt zeigen in zwei SOC bei mehr als 10% der Patienten ein *Schweres unerwünschtes Ereignis* (CTCAE-Grad ≥ 3). Ebenso zeigen sich in zwei PT in zwei SOC bei mehr als 10% der Patienten *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)

Tabelle 4-232 (Anhang): Detaildarstellung *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* unabhängig ihrer Häufigkeit in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Endokrine Erkrankungen	
Gesamte SOC	1/43 (2,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	1/43 (2,3%)
Tod	1/43 (2,3%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	1/43 (2,3%)
Verkehrsunfall	1/43 (2,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	1/43 (2,3%)
Hypokaliämie	1/43 (2,3%)
Gefäßerkrankungen	
Gesamte SOC	1/43 (2,3%)
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.	
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.	
Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).	
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, SOC: System Organ Class nach MedDRA	
Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)	

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* wurden alle SOC und PT unabhängig der Häufigkeit im Studienarm ausgewertet.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei Betrachtung der Analysen bei fünf SOC's und drei PT's *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)*.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**Anämie**

Tabelle 4-233 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	24/43 (55,8%)	10,94 [1,87; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	14/43 (32,6%)	NA [17,45; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 24 Ereignisse (55,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,94 Monate im Interventionsarm.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 3 Ereignisse (7,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Kohorte 3 14 Ereignisse (32,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

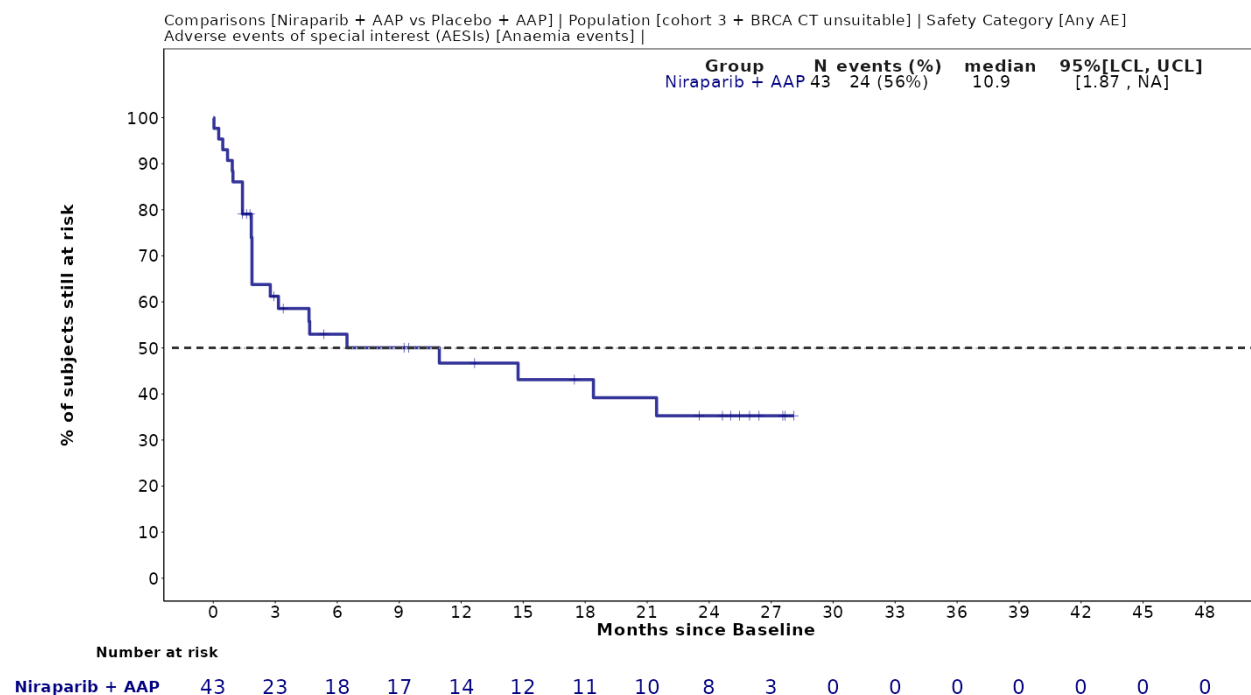


Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

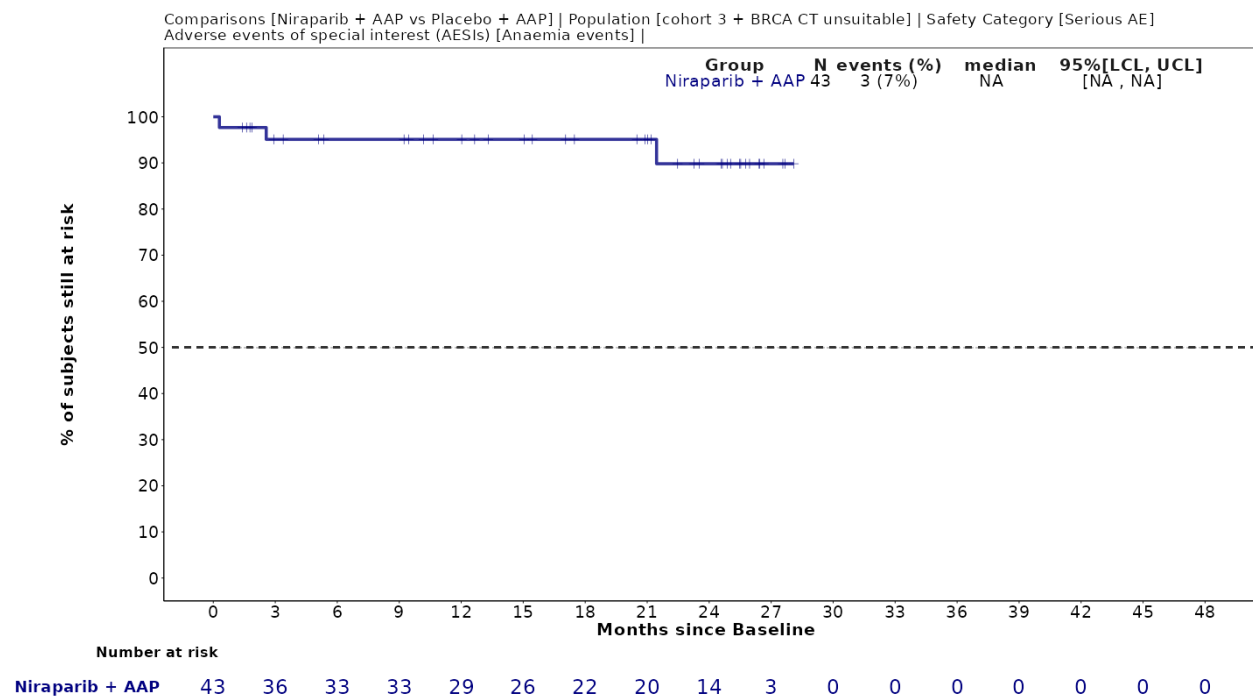


Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

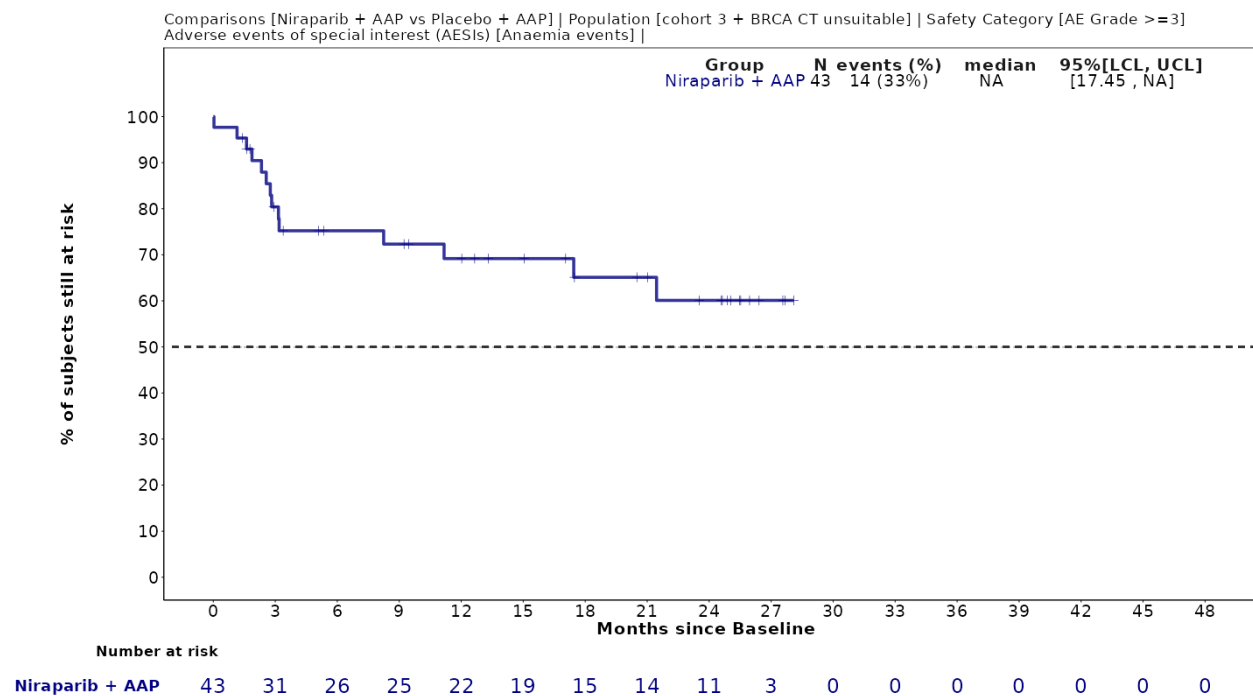


Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

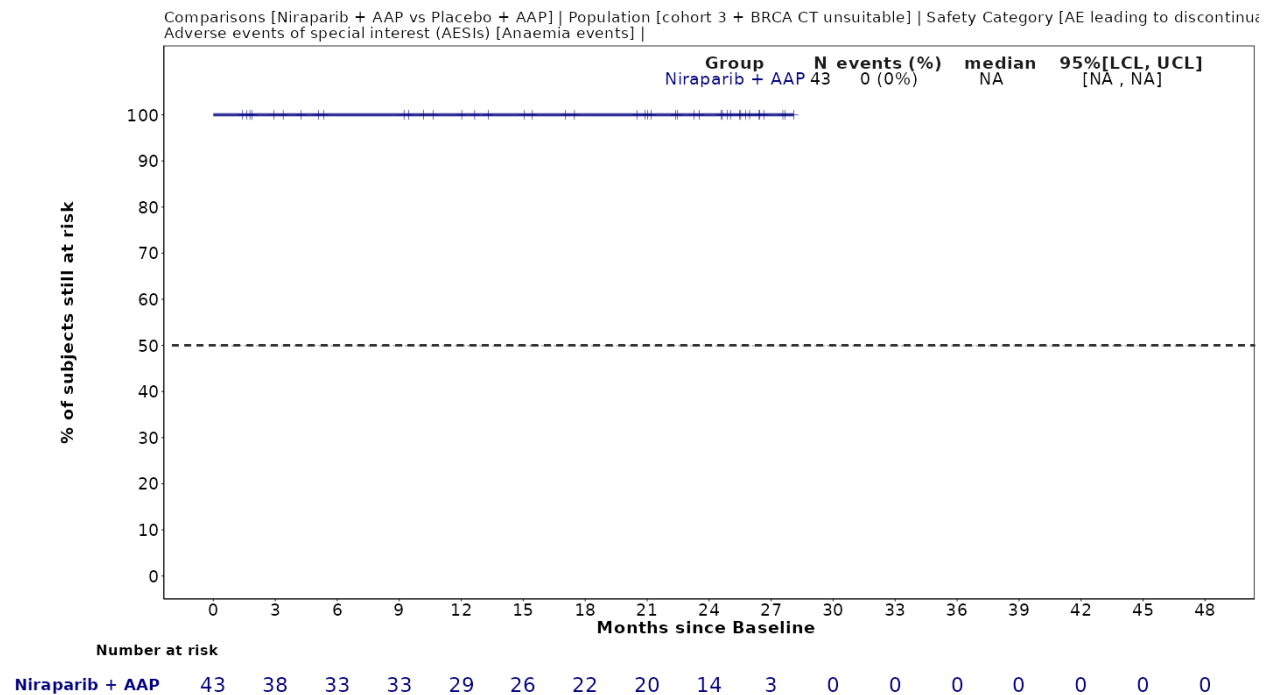


Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Neutropenie

Tabelle 4-234 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 6 Ereignisse (14,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 3 Ereignisse (7,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

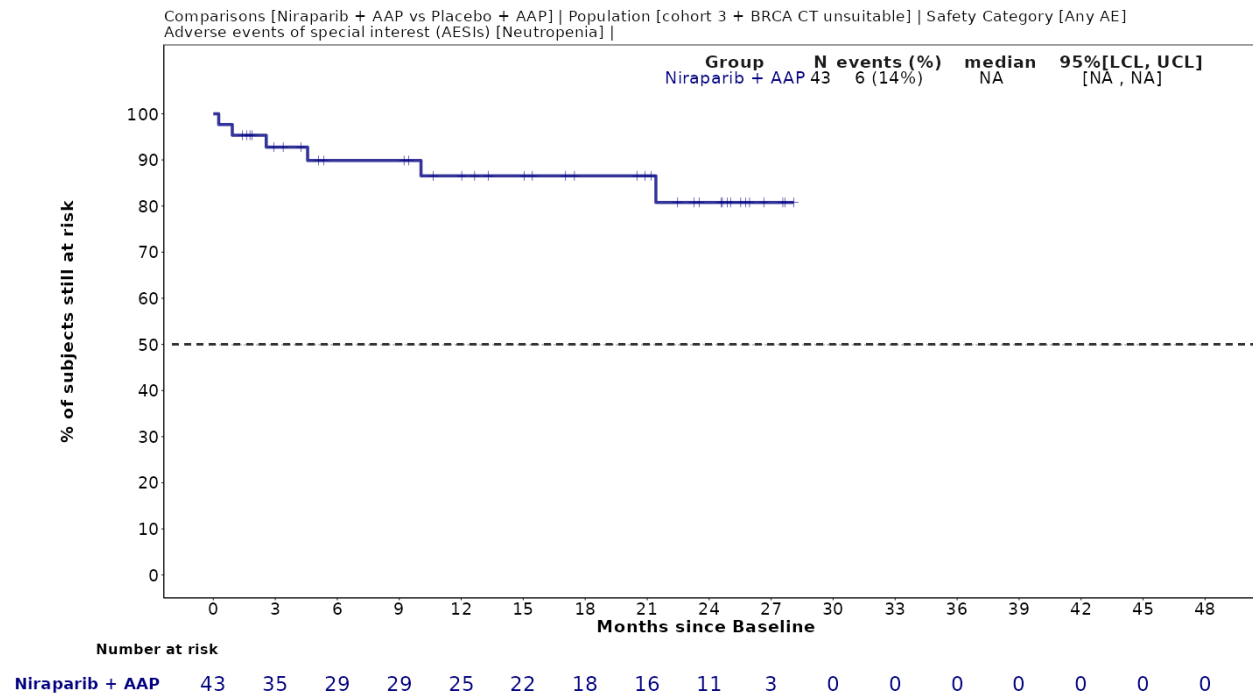


Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

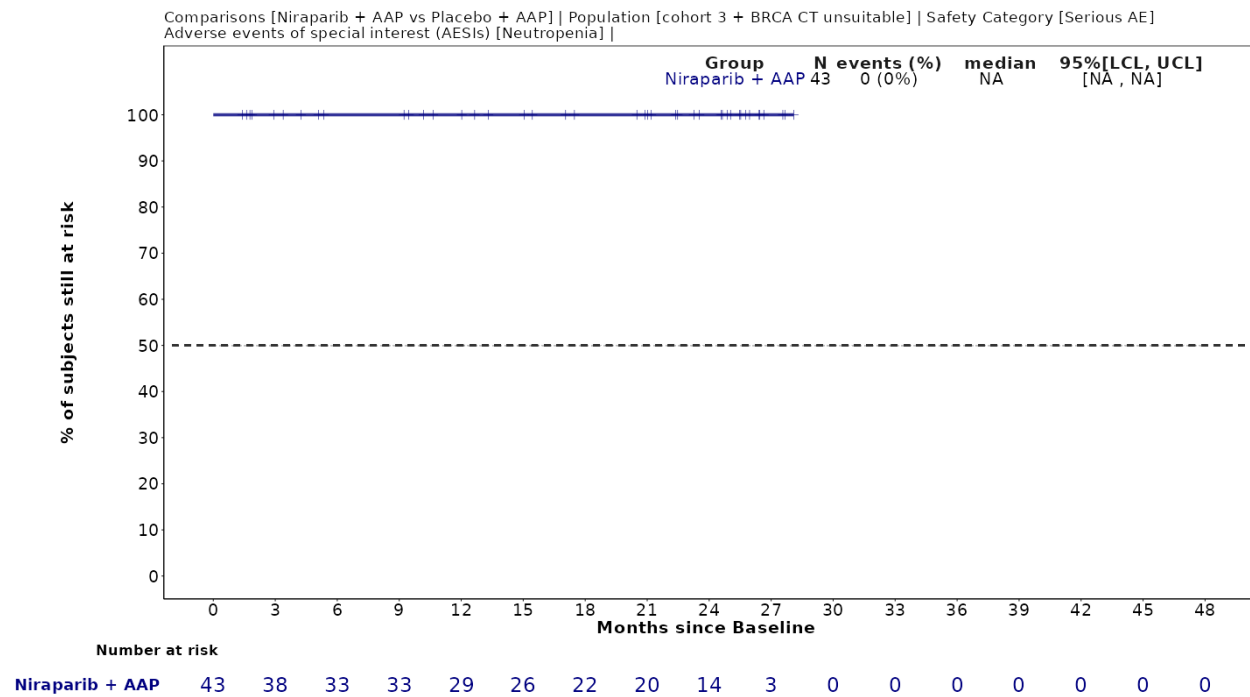


Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

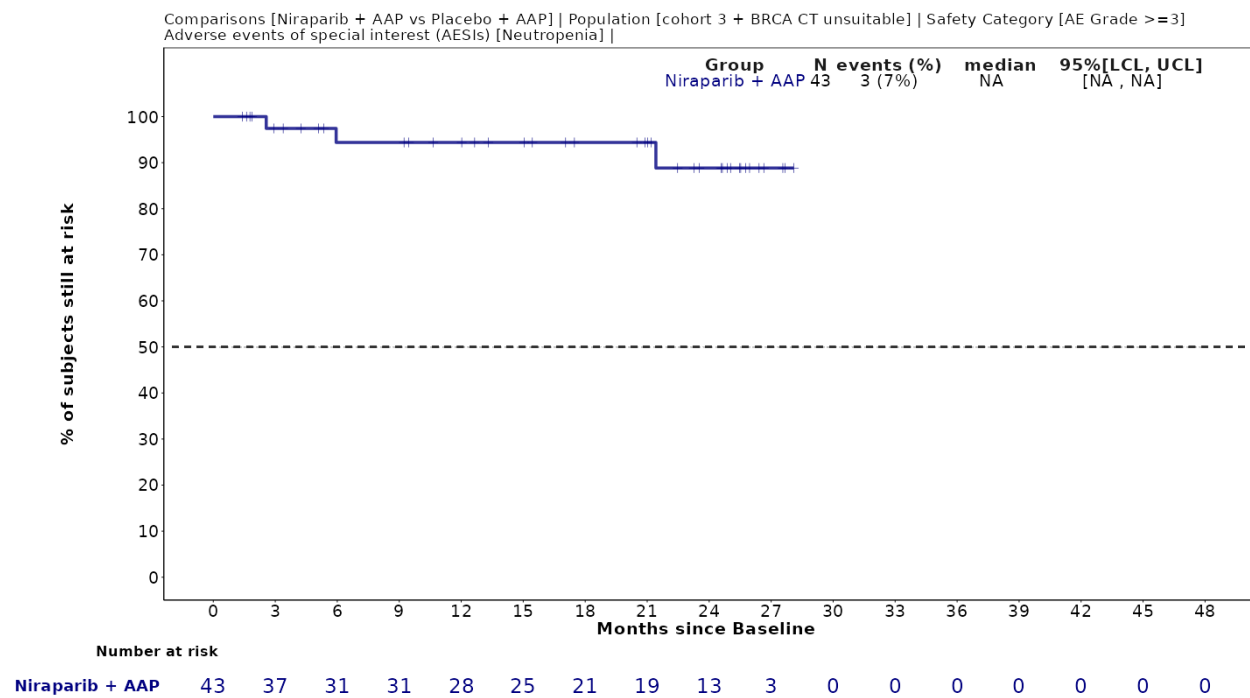


Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

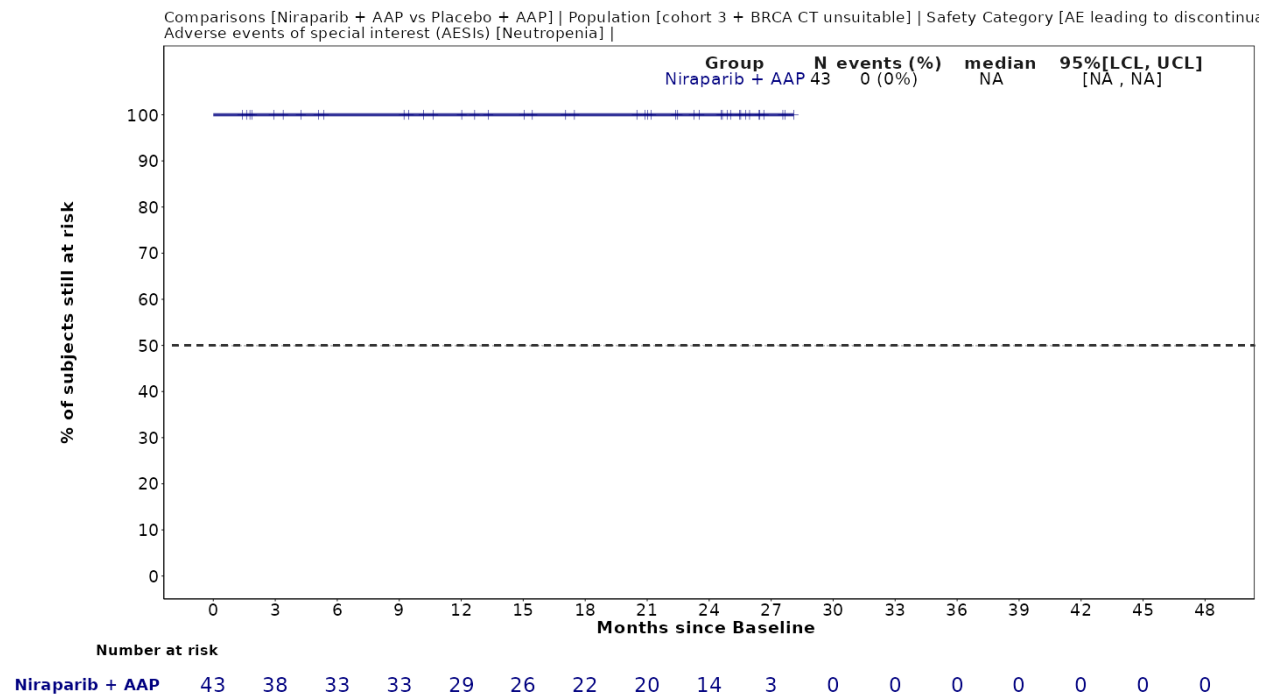


Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Thrombozytopenie

Tabelle 4-235 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
<p>a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)</p>		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 10 Ereignisse (23,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 2 Ereignisse (4,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

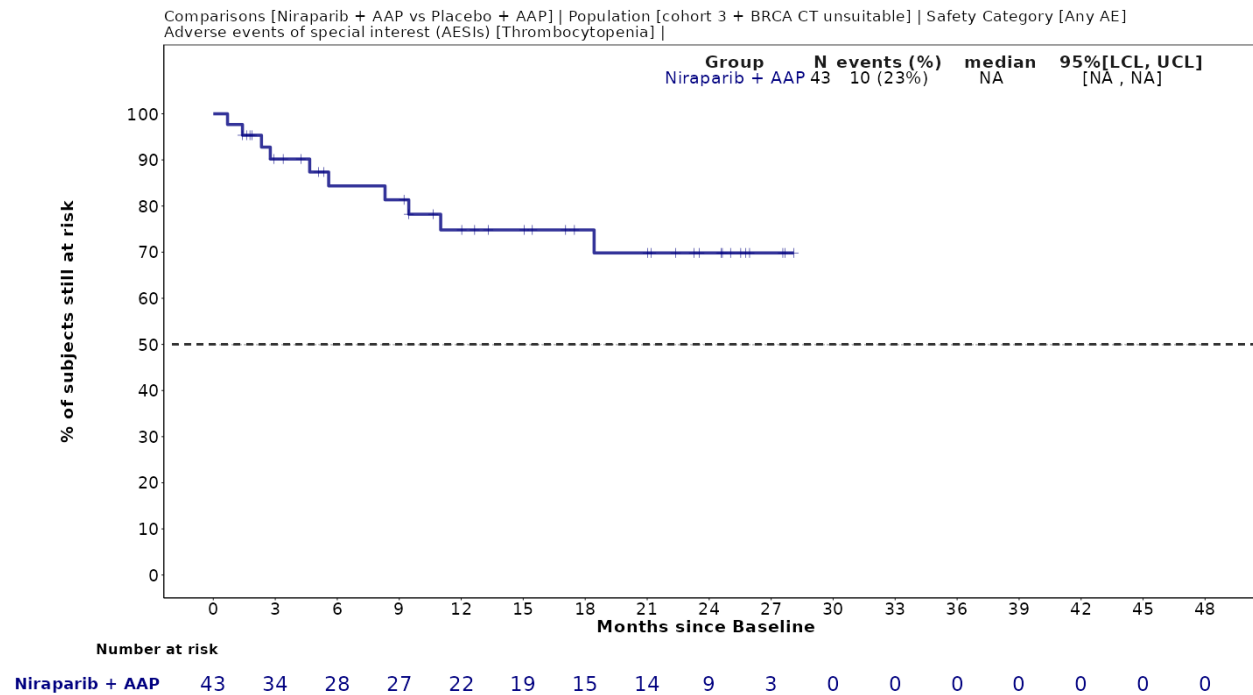


Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

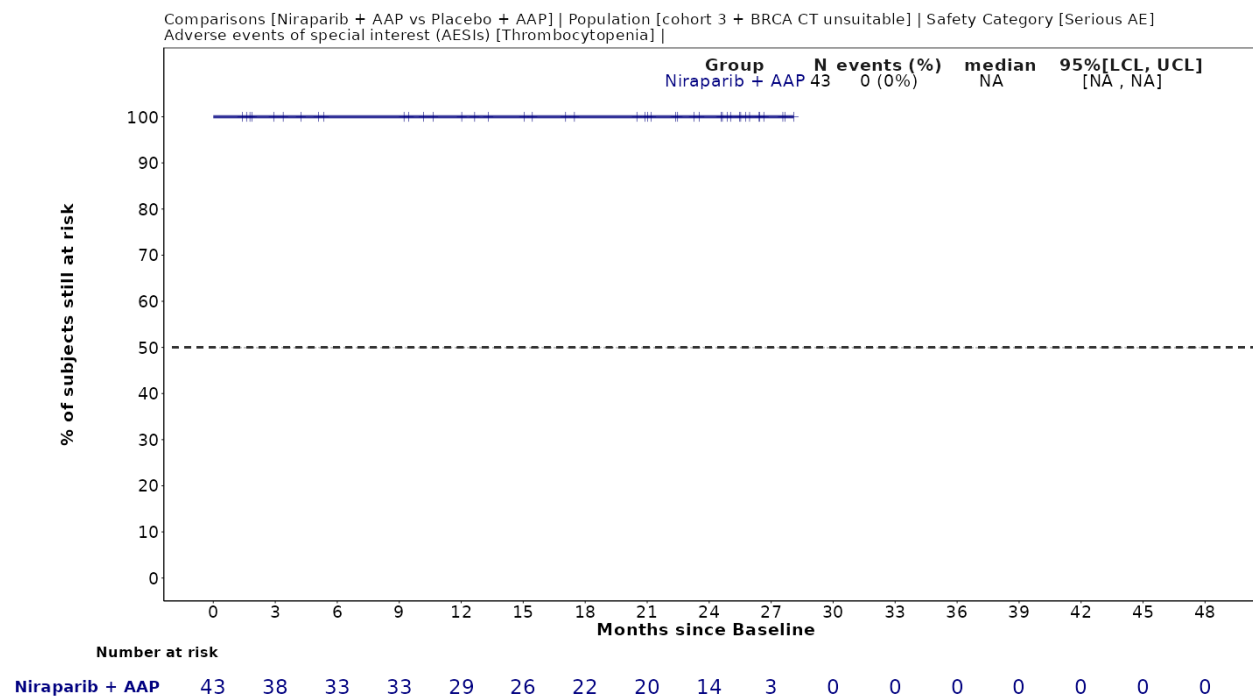


Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

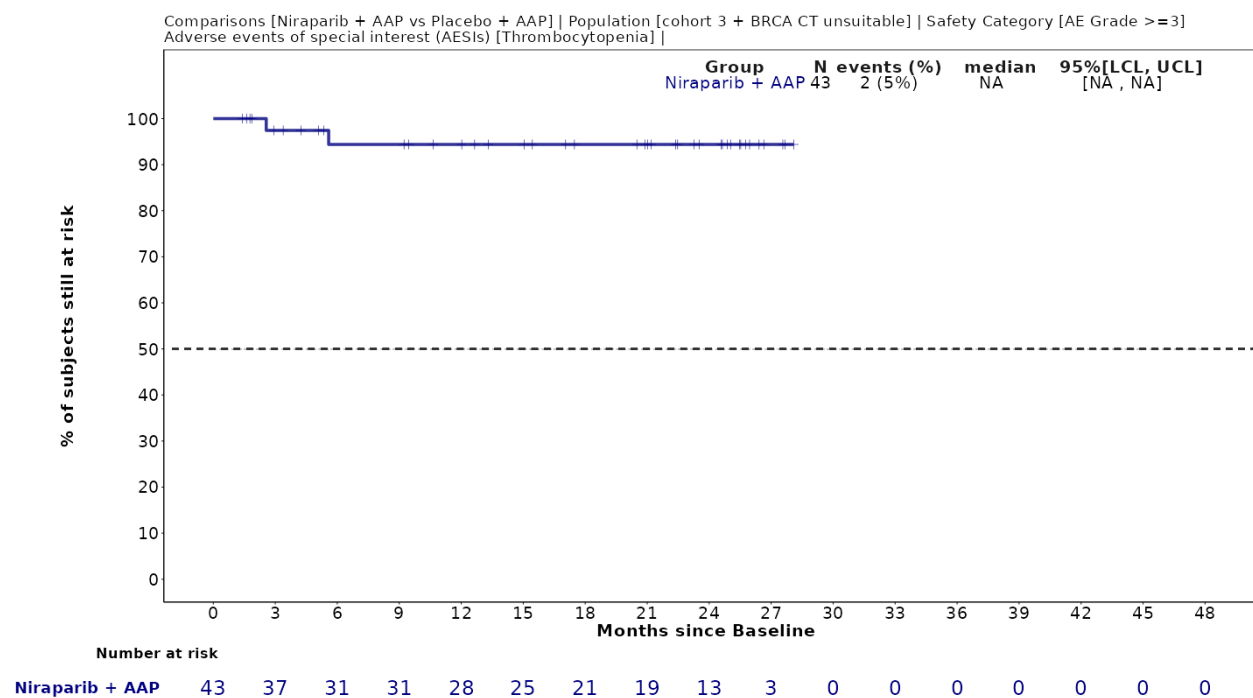


Abbildung 4-344 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

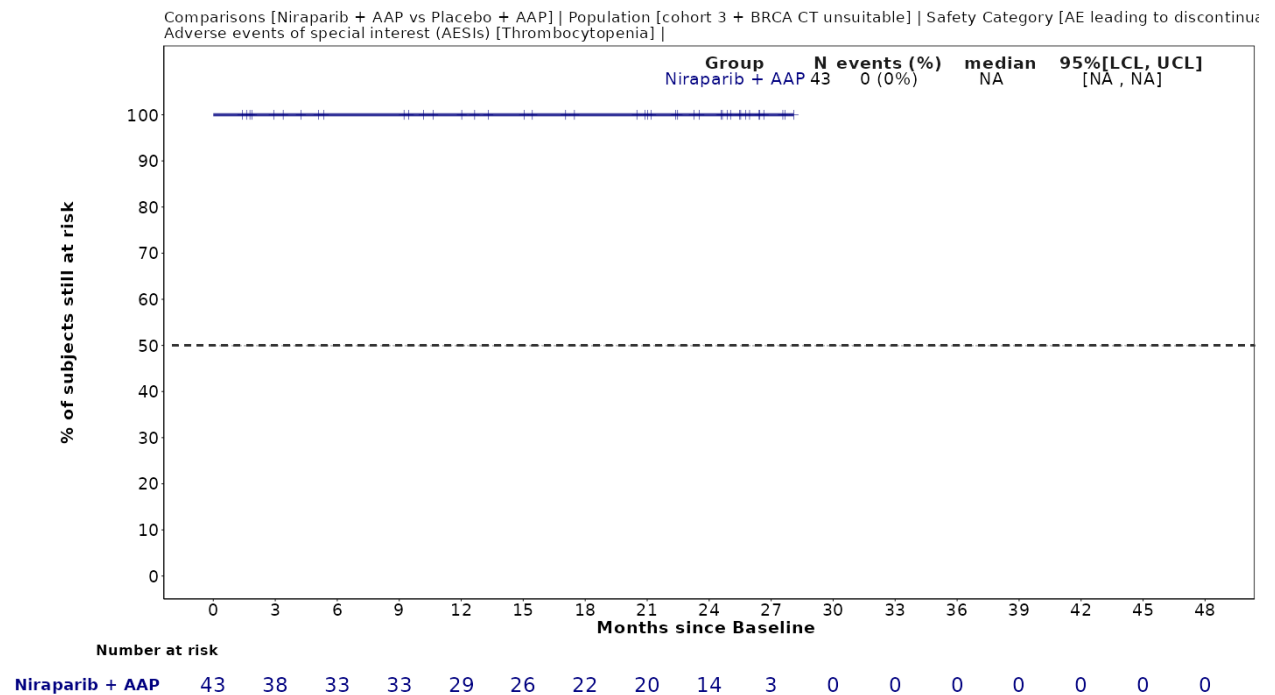


Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Bluthochdruck (einschließlich hypertensiver Krise)

Tabelle 4-236 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	15/43 (34,9%)	NA [7,85; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 15 Ereignisse (34,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 11 Ereignisse (25,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

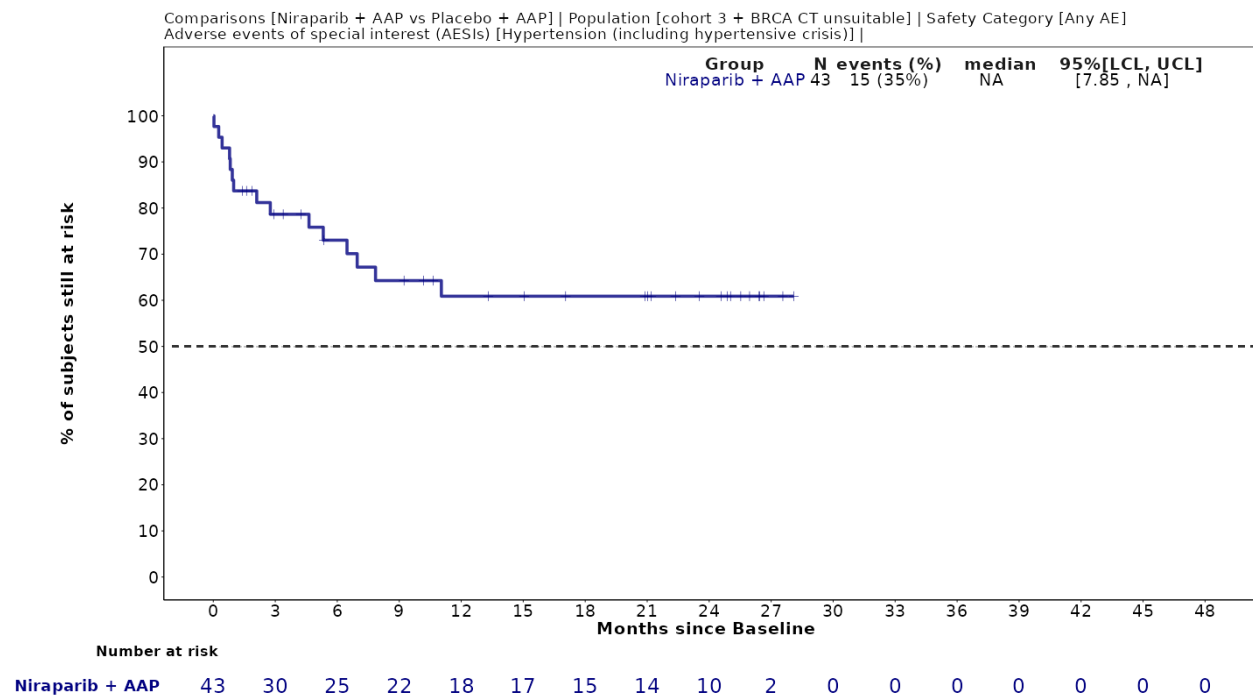


Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

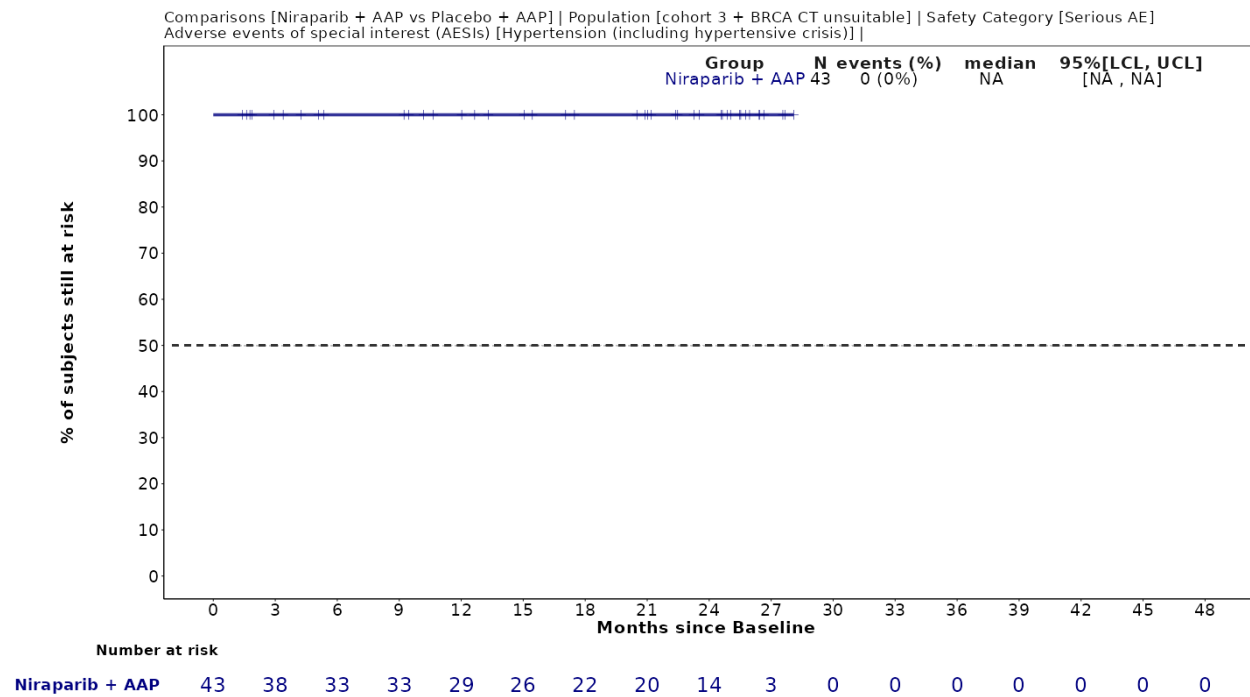


Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

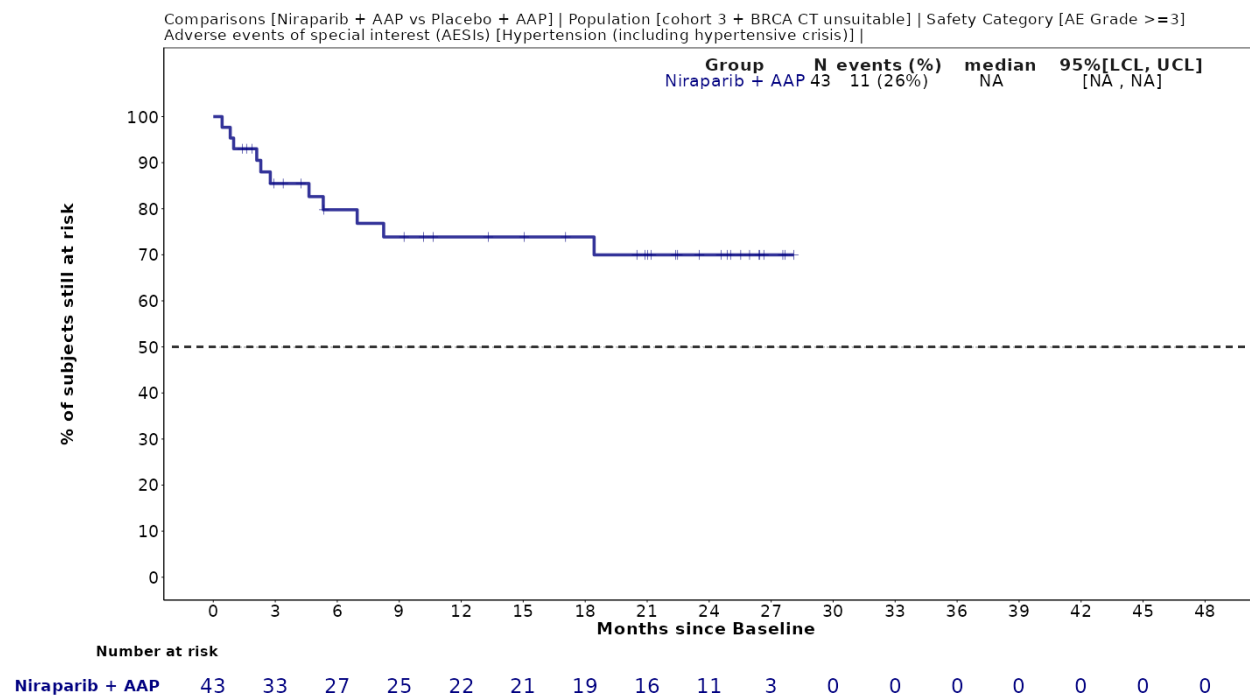


Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

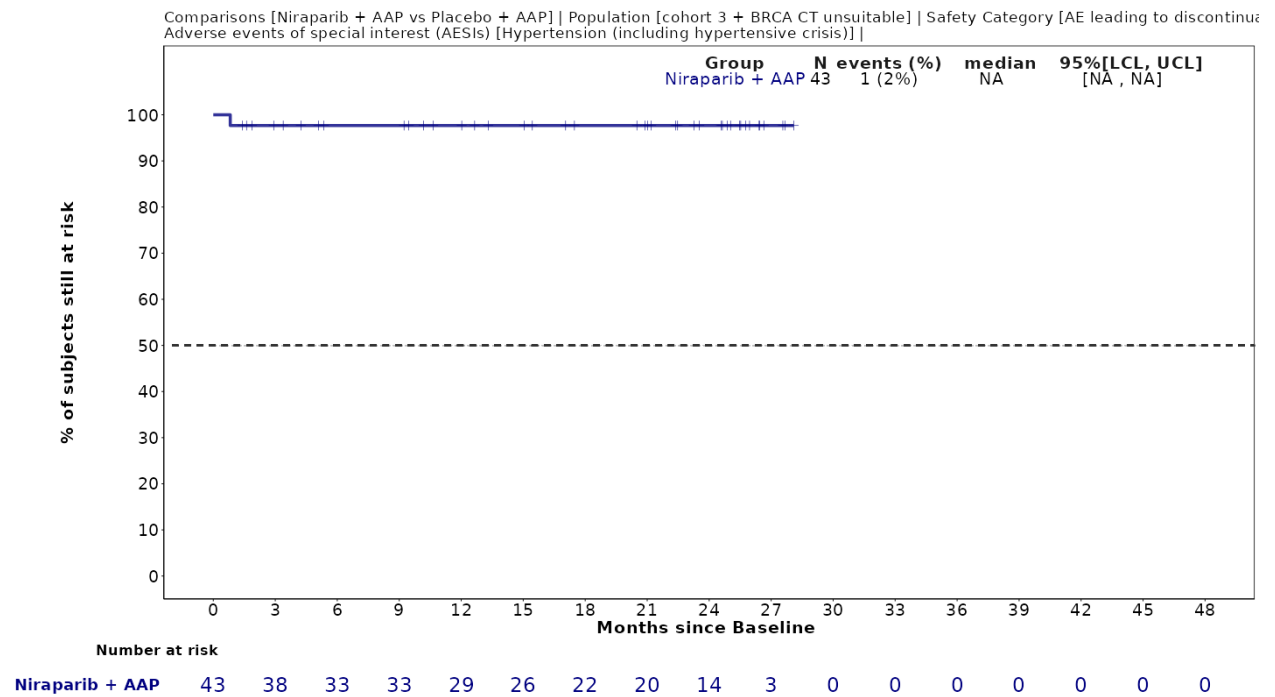


Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Bluthochdruck - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Hypokaliämie

Tabelle 4-237 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 5 Ereignisse (11,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 2 Ereignisse (4,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

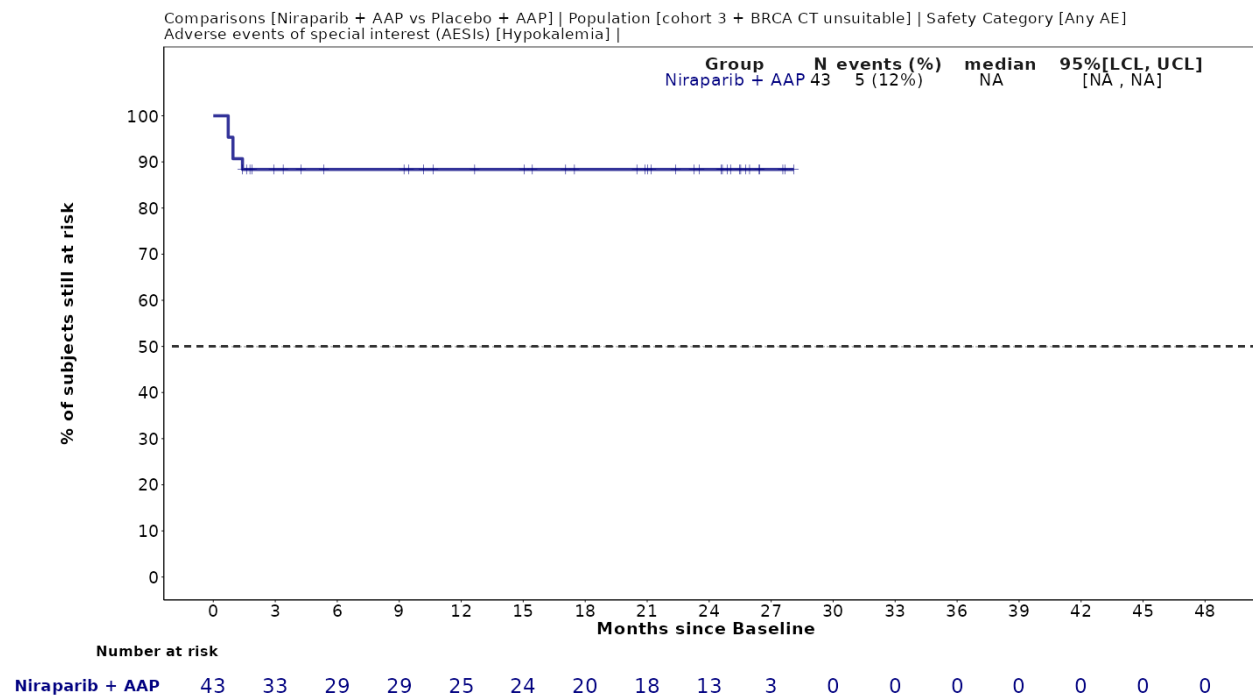


Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

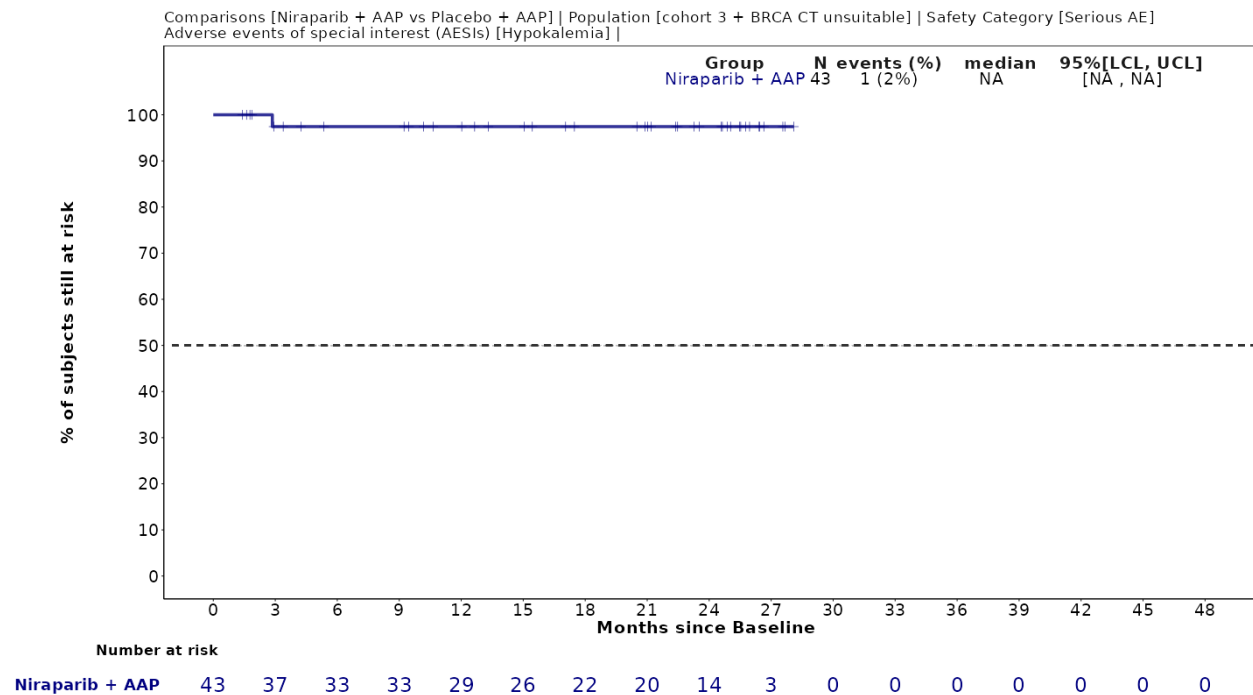


Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

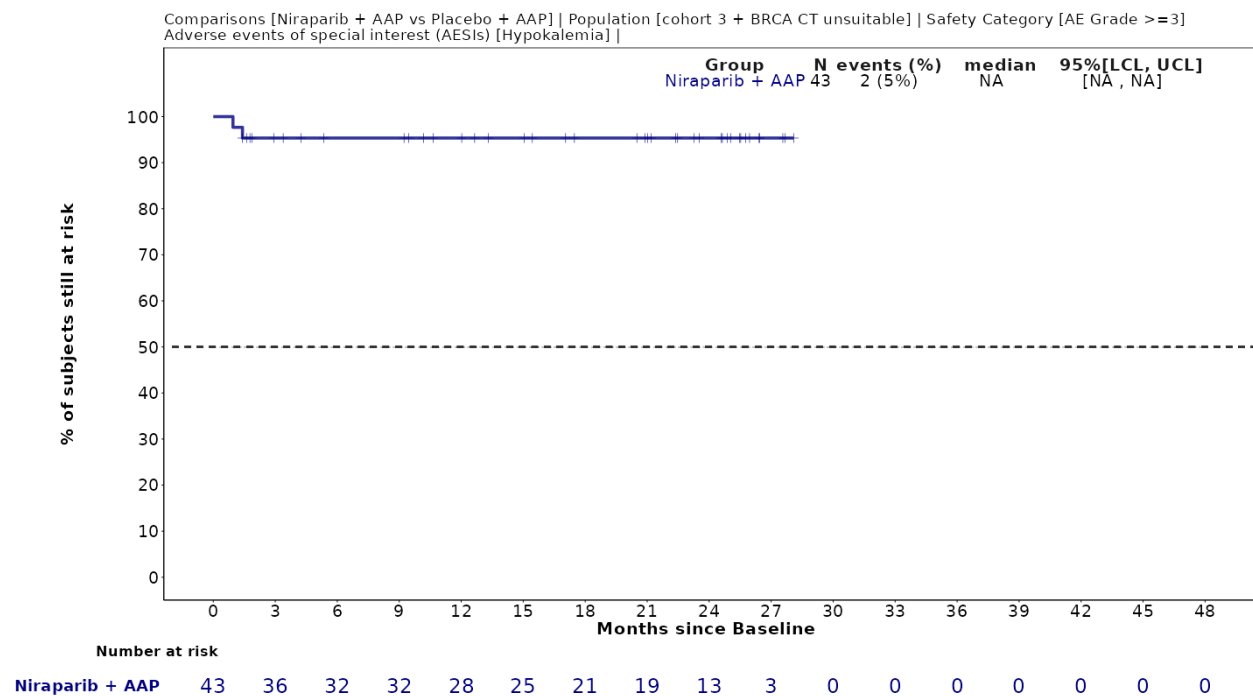


Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

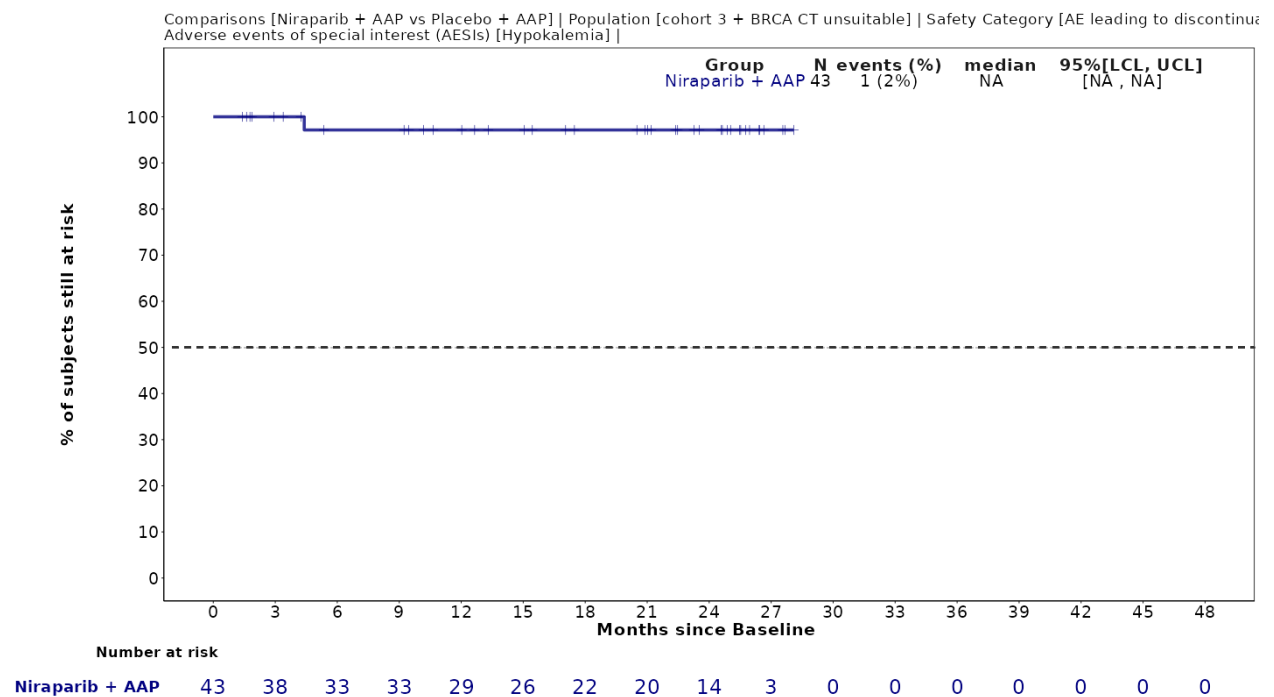


Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hypokaliämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Flüssigkeitsretention/Ödeme

Tabelle 4-238 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 3 Ereignisse (7,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwere unerwünschte*

Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

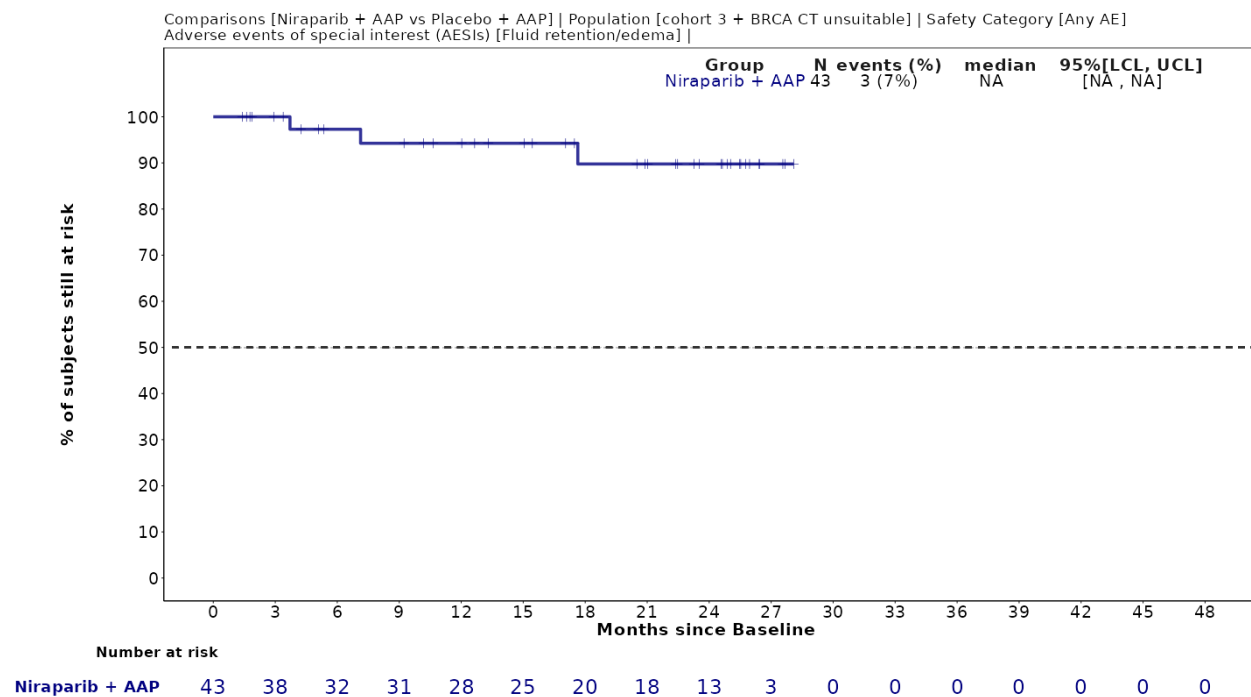


Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

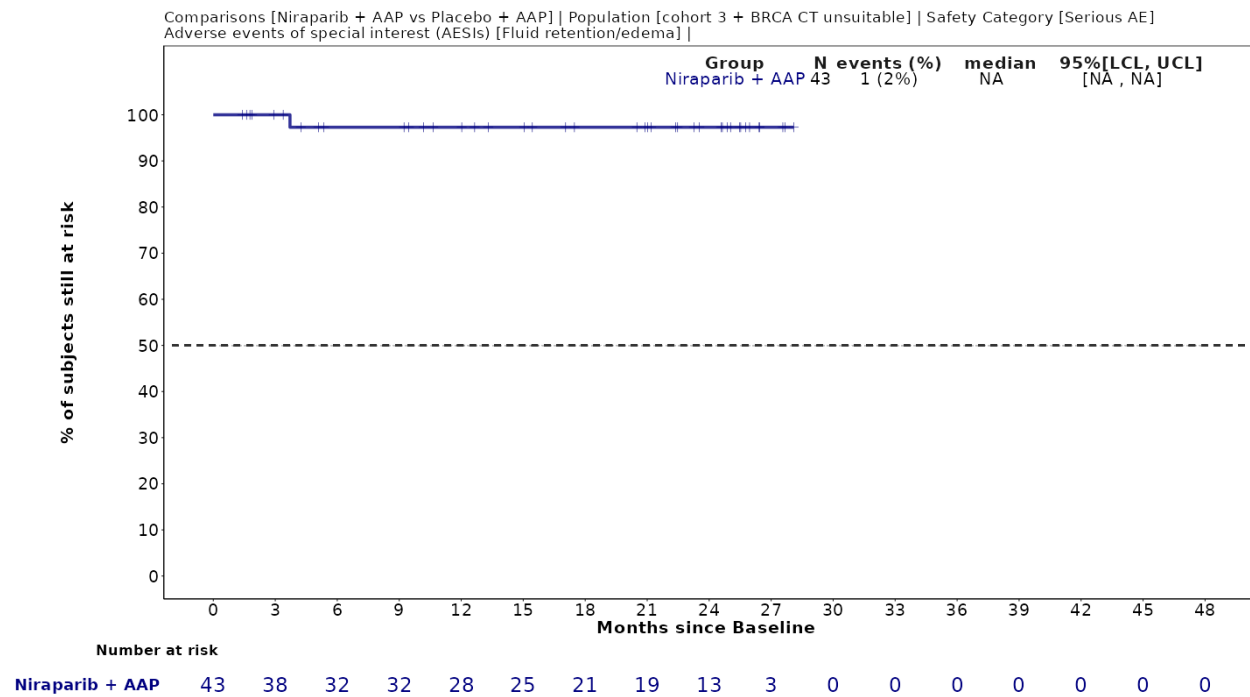


Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

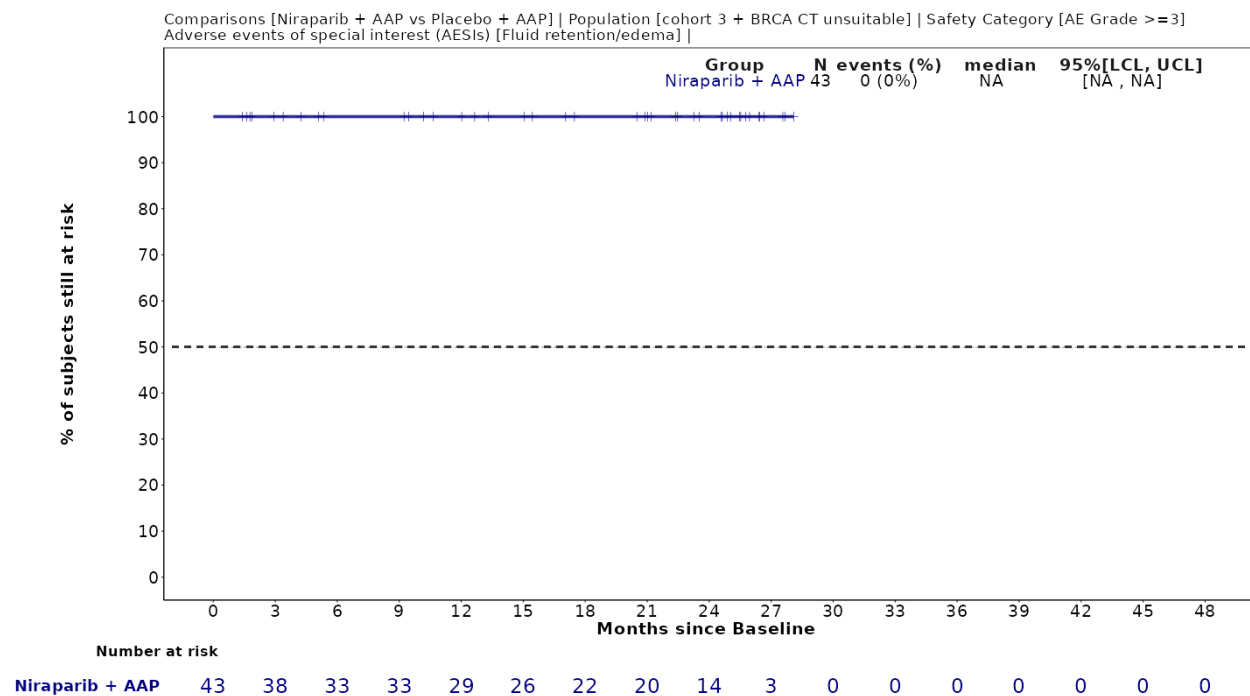


Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

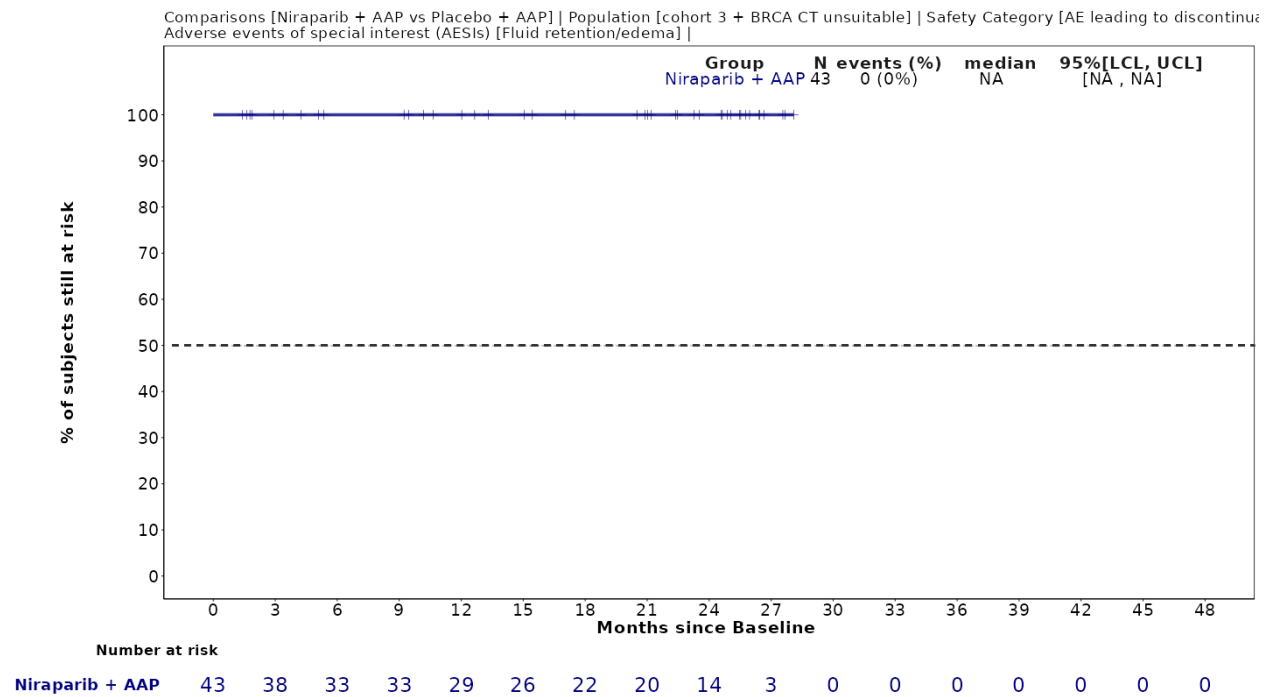


Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Flüssigkeitsretention/Ödeme - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Hepatotoxizität

Tabelle 4-239 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 2 Ereignisse (4,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 2 Ereignisse (4,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

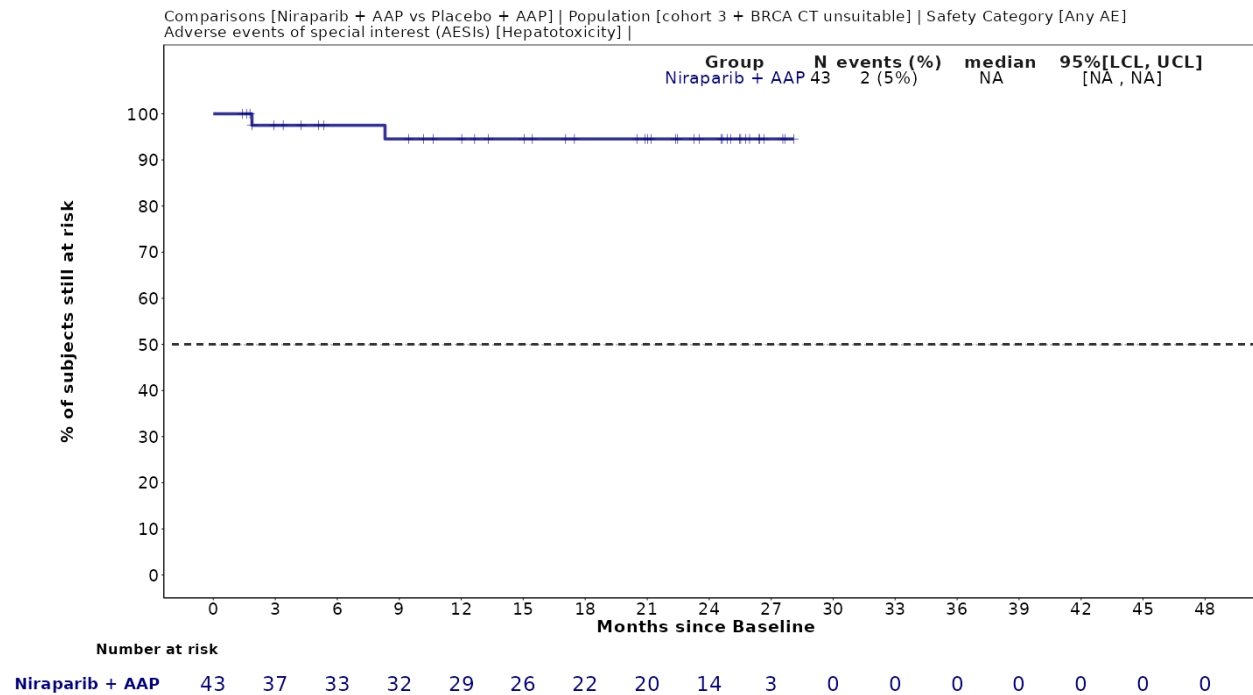


Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

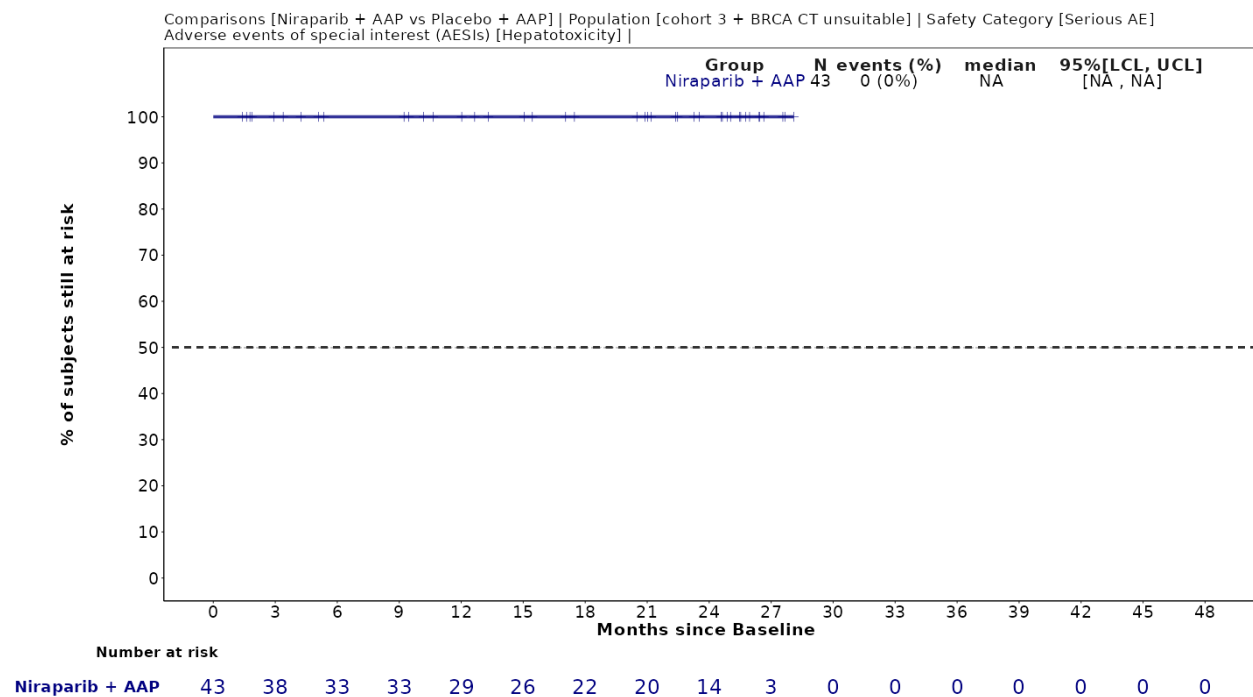


Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

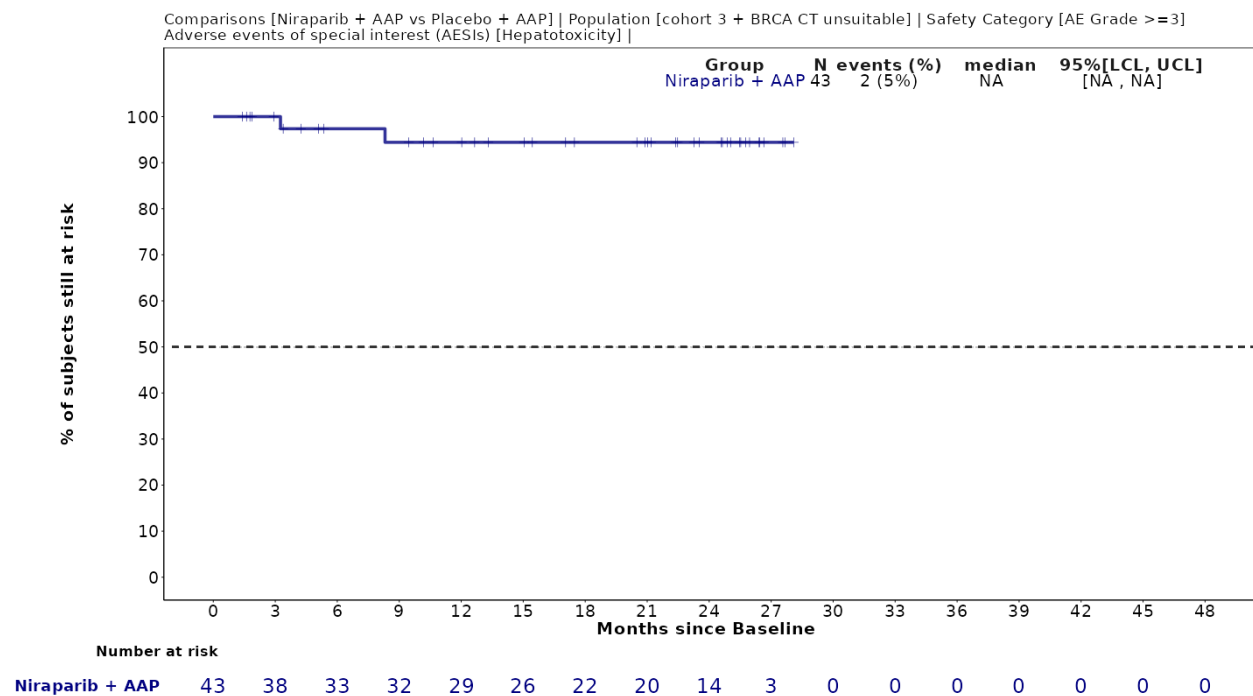


Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

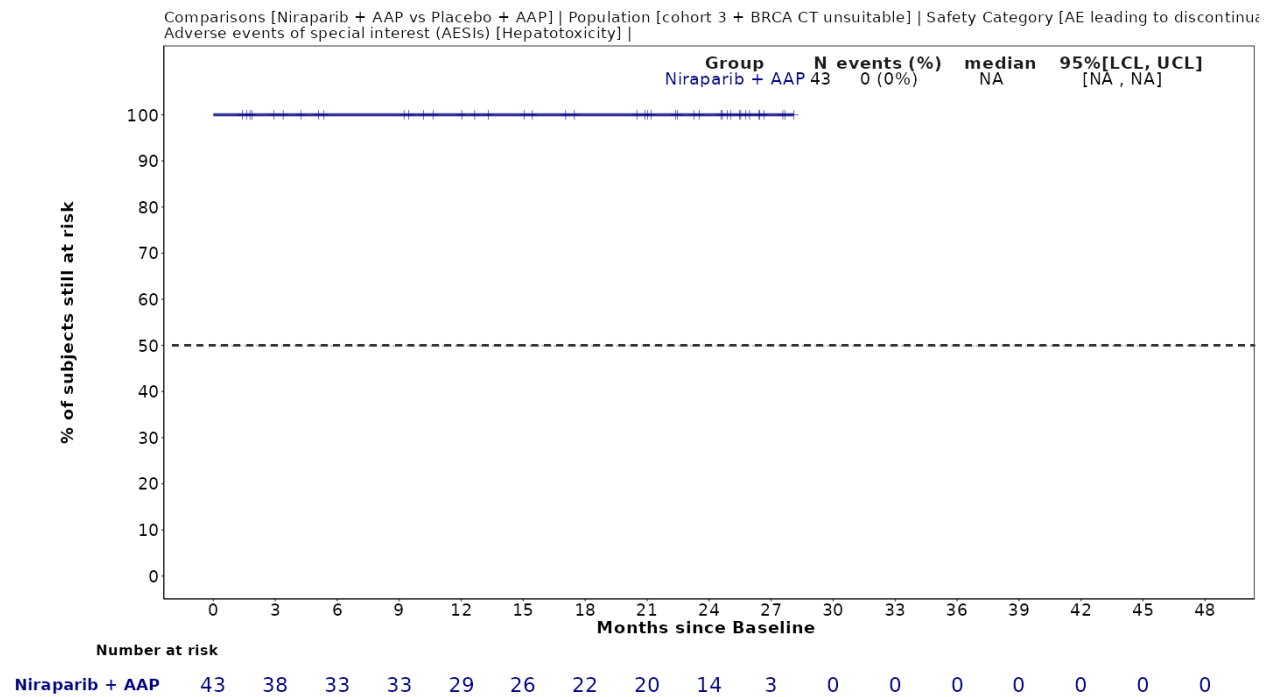


Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Rhabdomyolyse/Myopathie

Tabelle 4-240 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwere unerwünschte*

Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

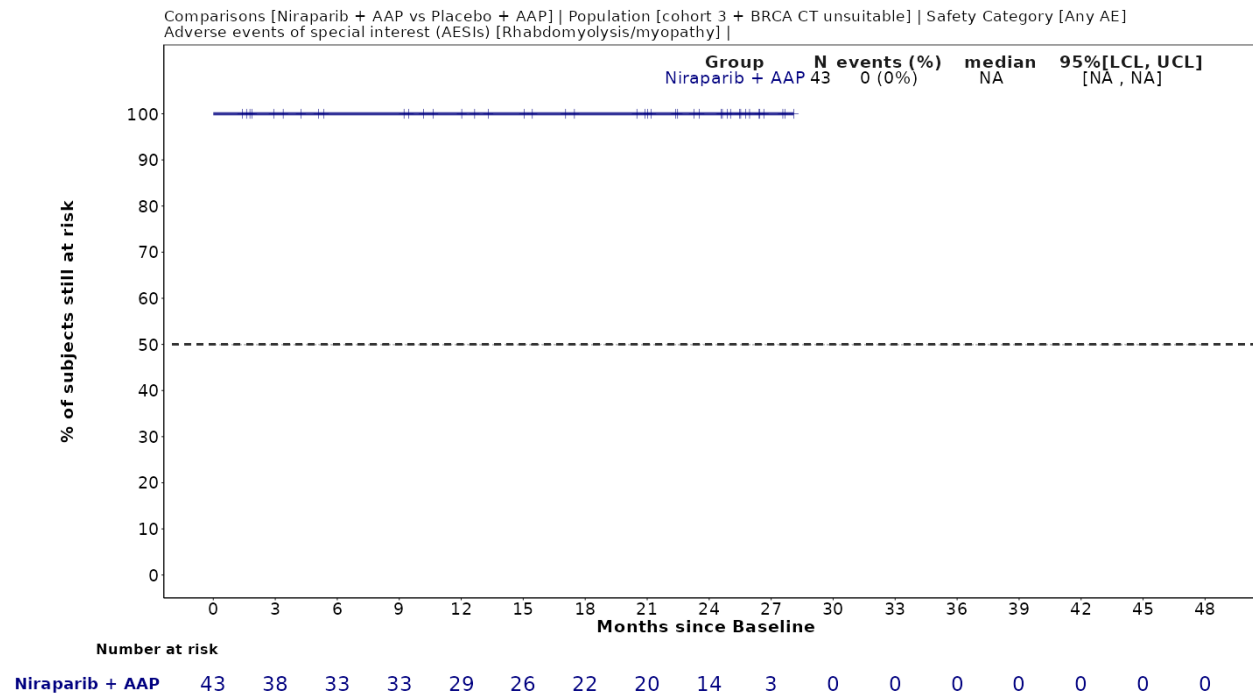


Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

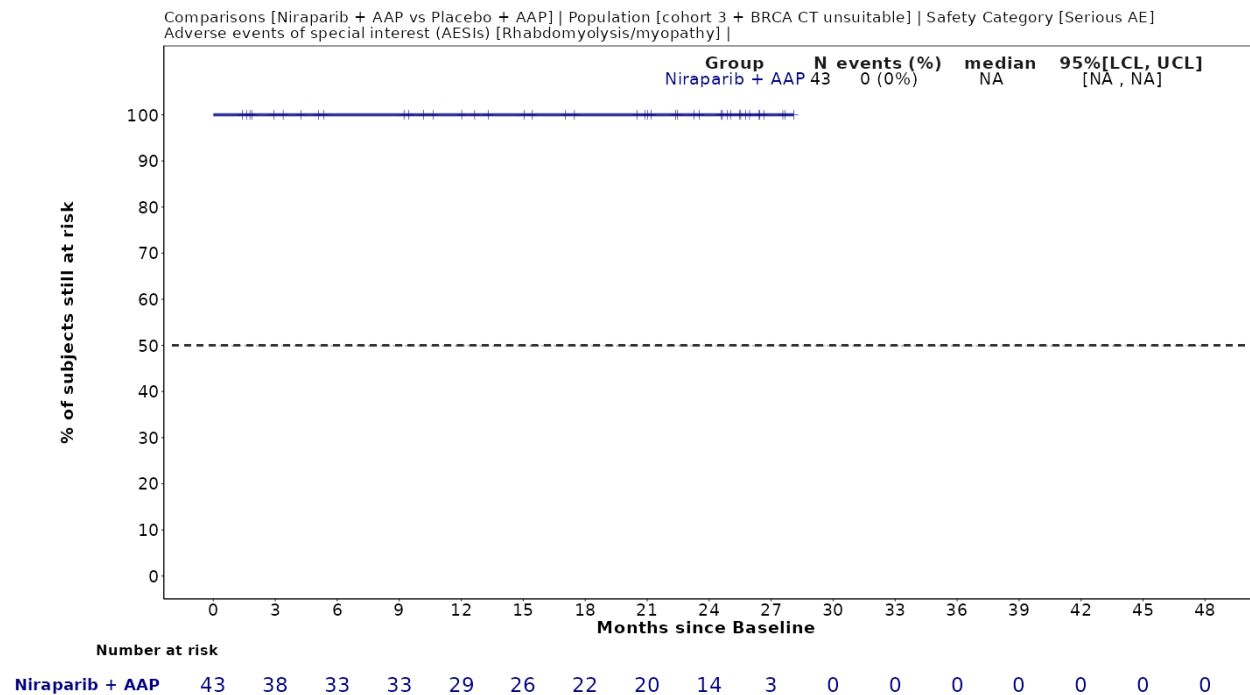


Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

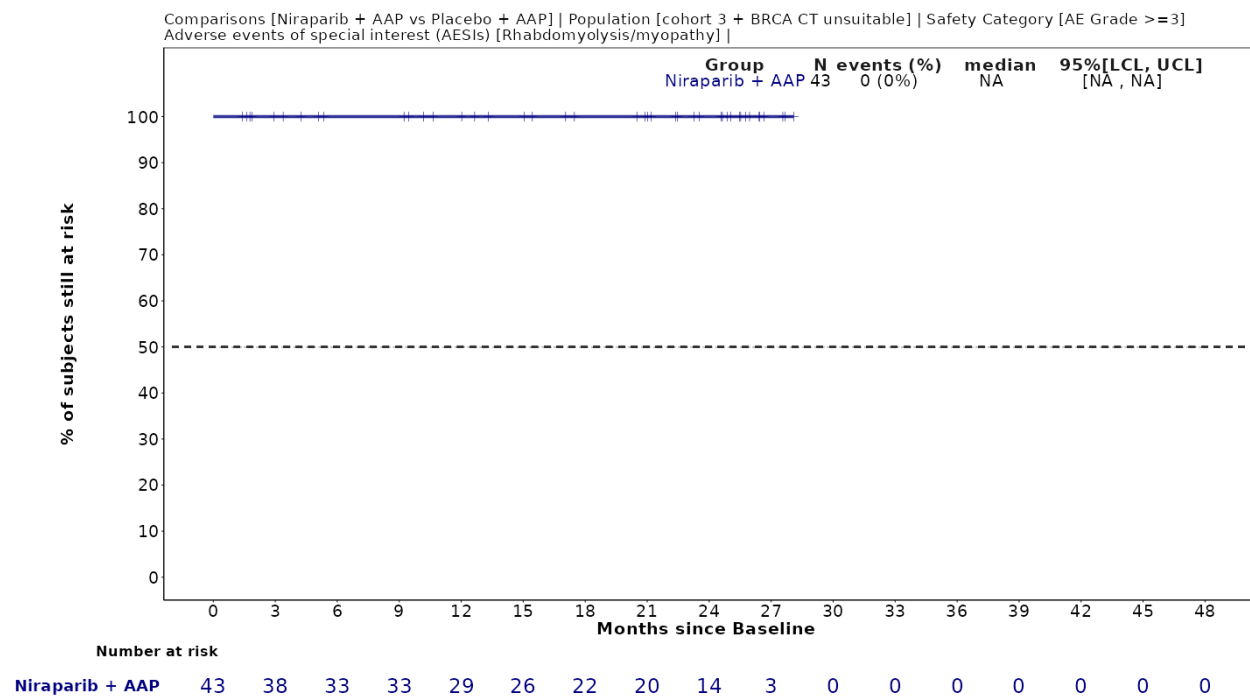


Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

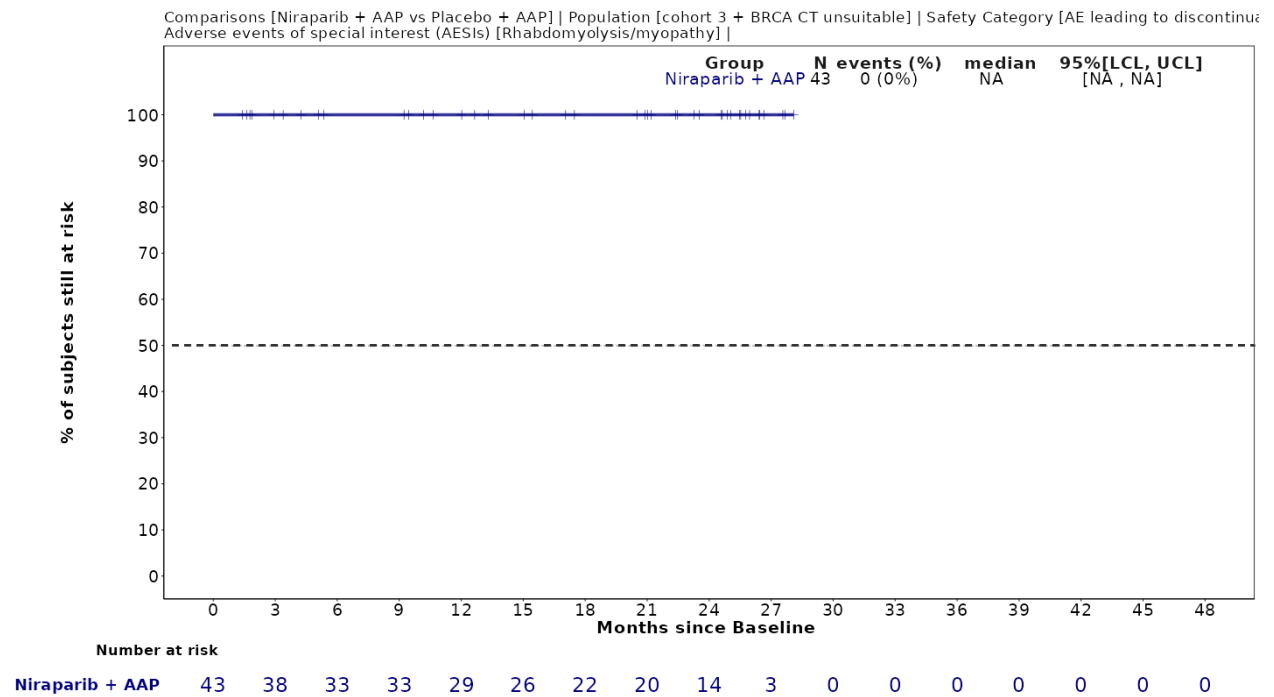


Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse/Myopathie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Osteoporose (einschließlich osteoporosebedingte Frakturen)

Tabelle 4-241 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 2 Ereignisse (4,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

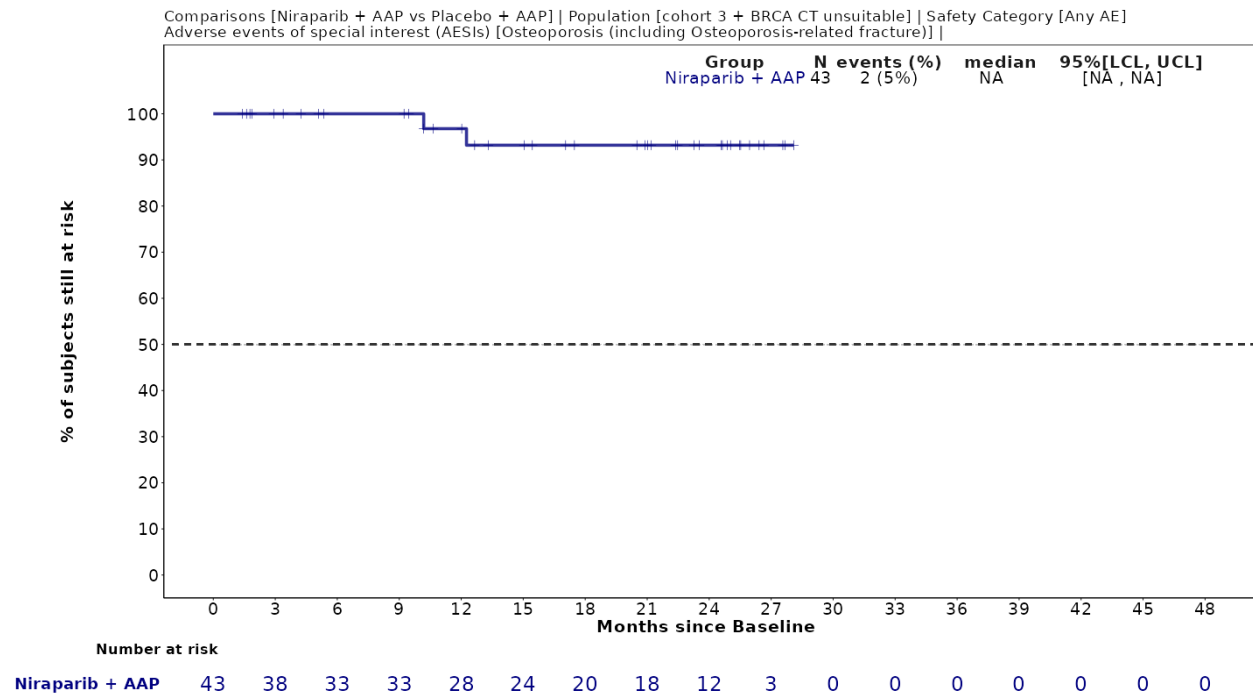


Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

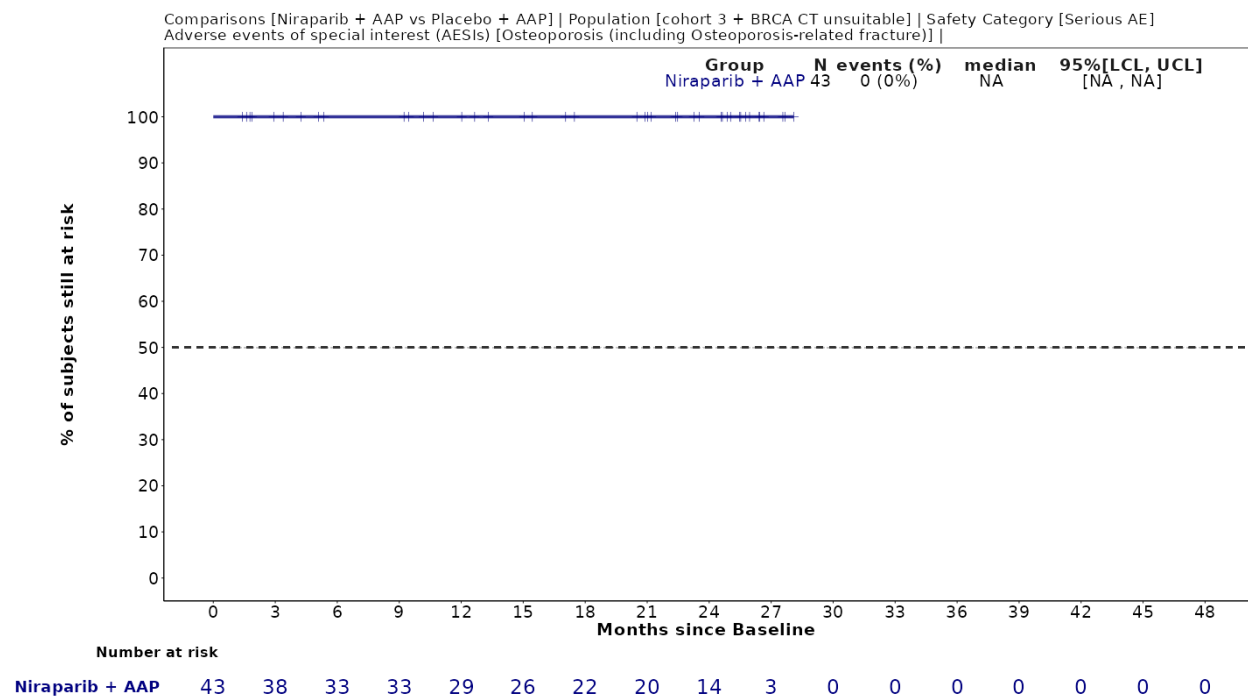


Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

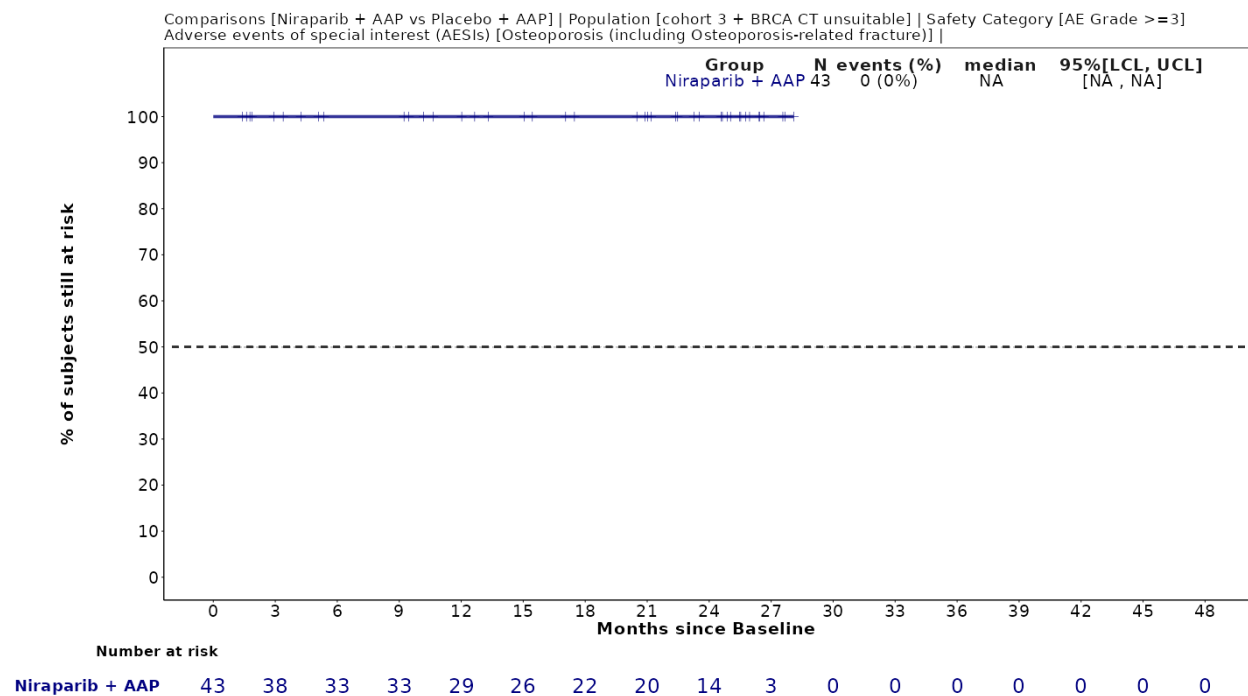


Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

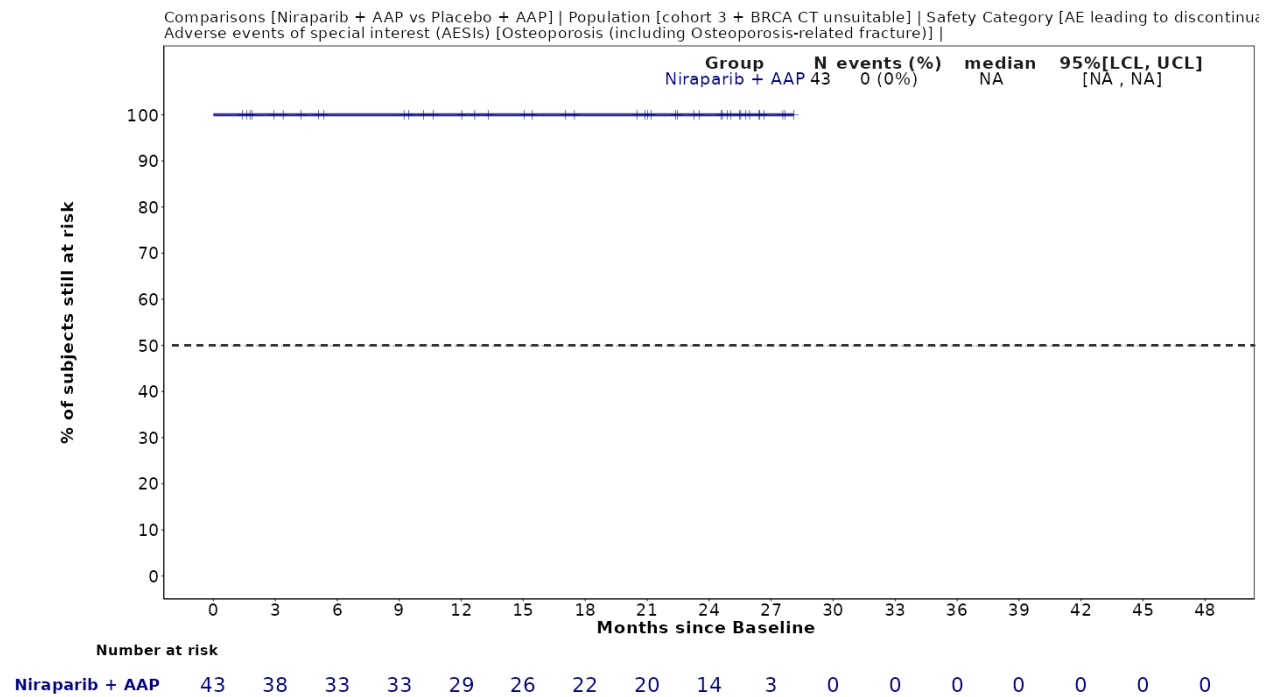


Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Osteoporose - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Ischämische Herzkrankheit einschließlich Herzinfarkt

Tabelle 4-242 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwere unerwünschte*

Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

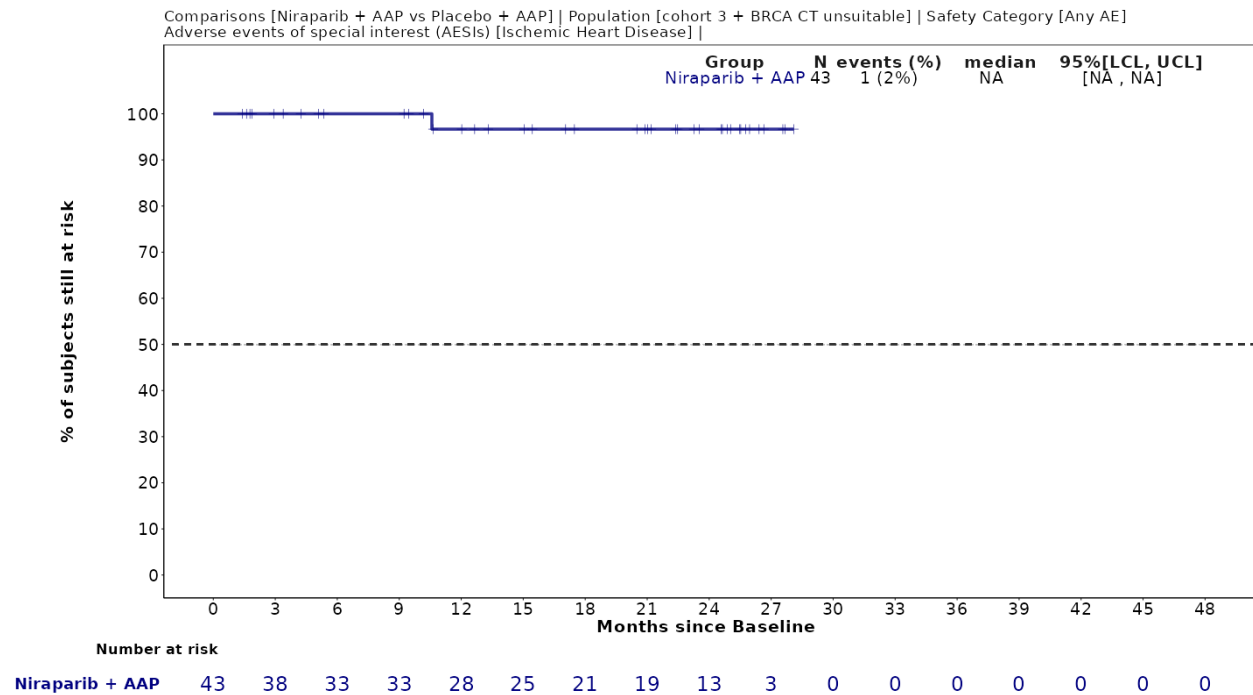


Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

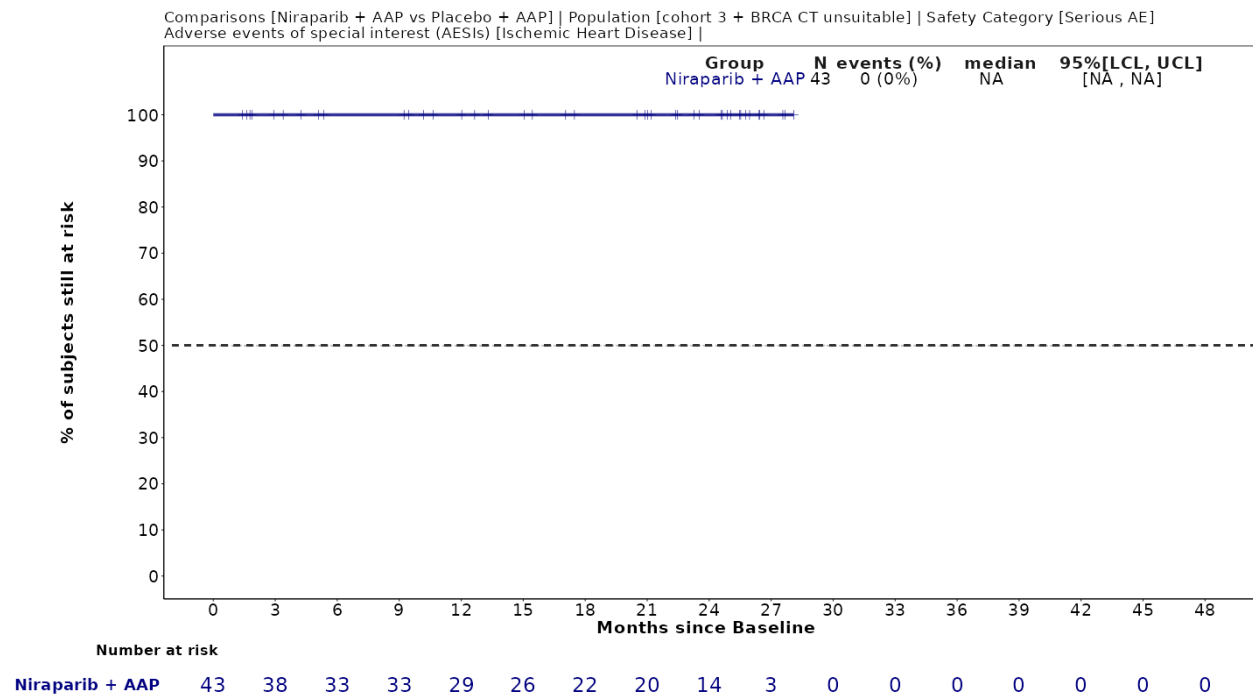


Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

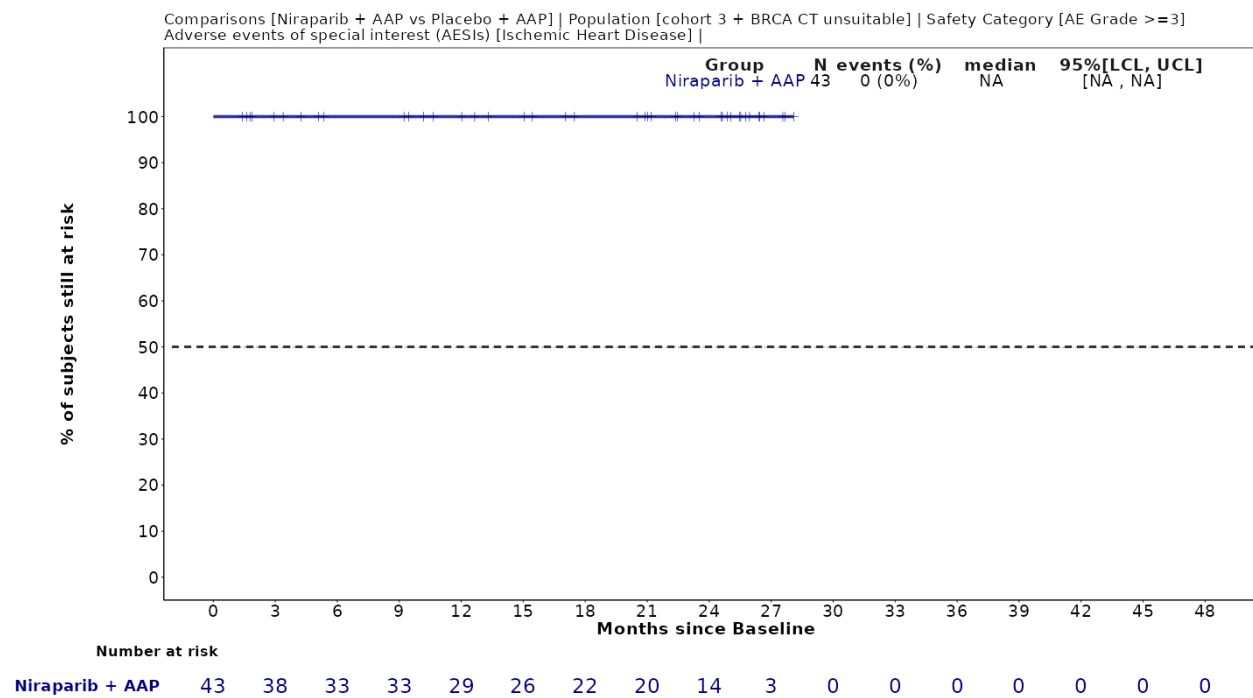


Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

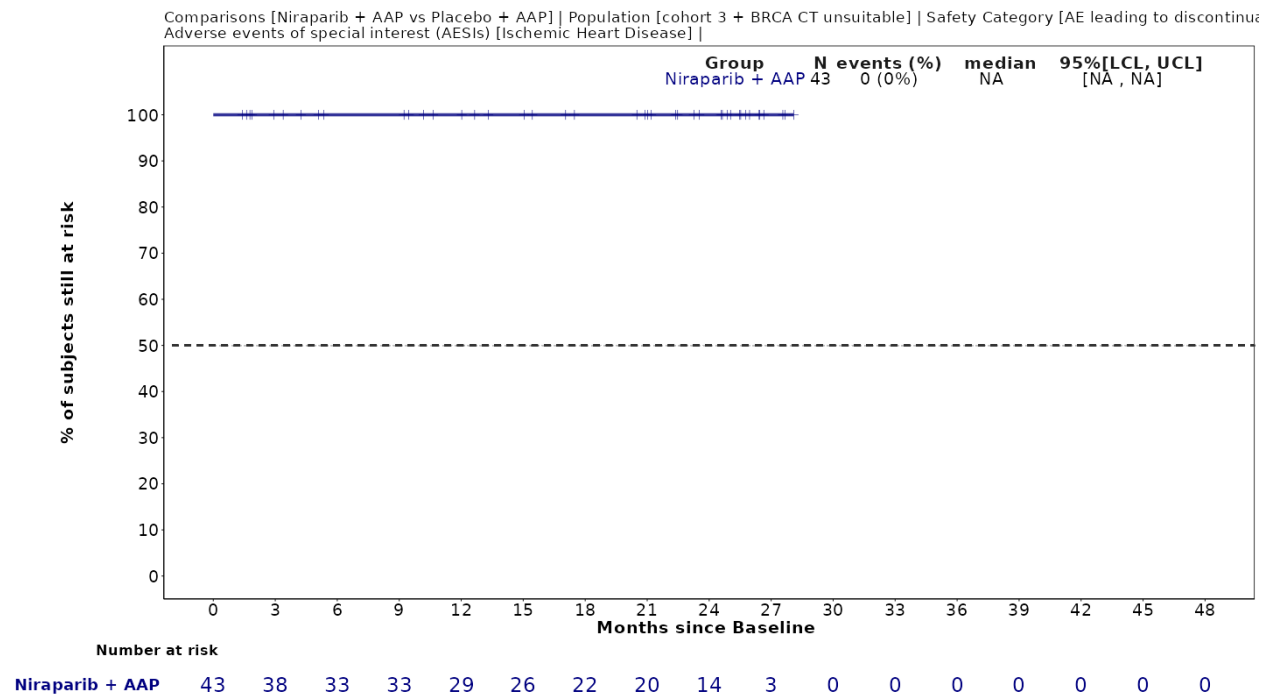


Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Ischämische Herzkrankheit - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Herzversagen

Tabelle 4-243 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

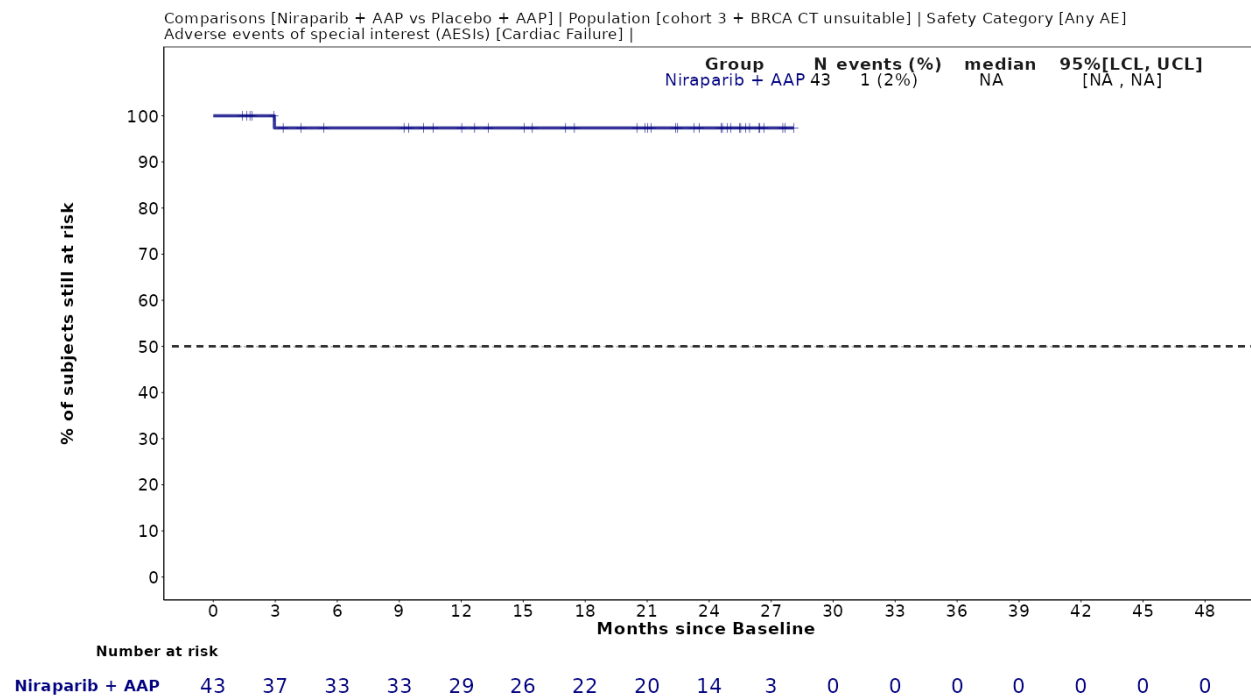


Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

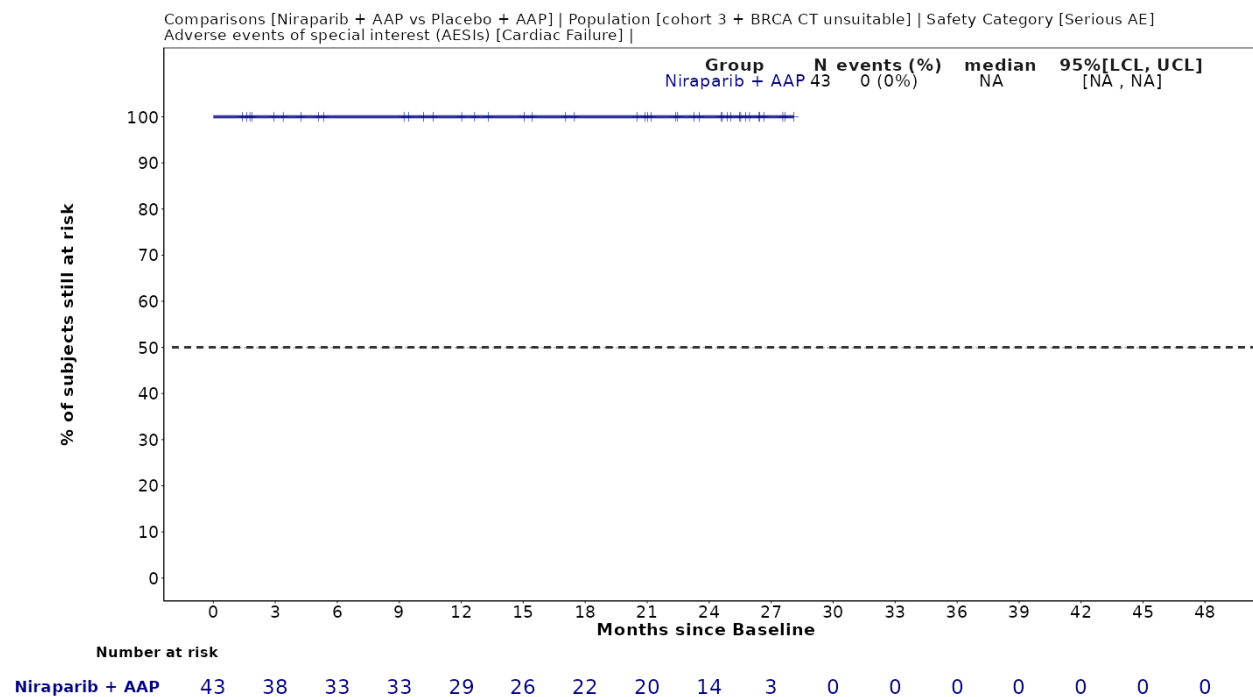


Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

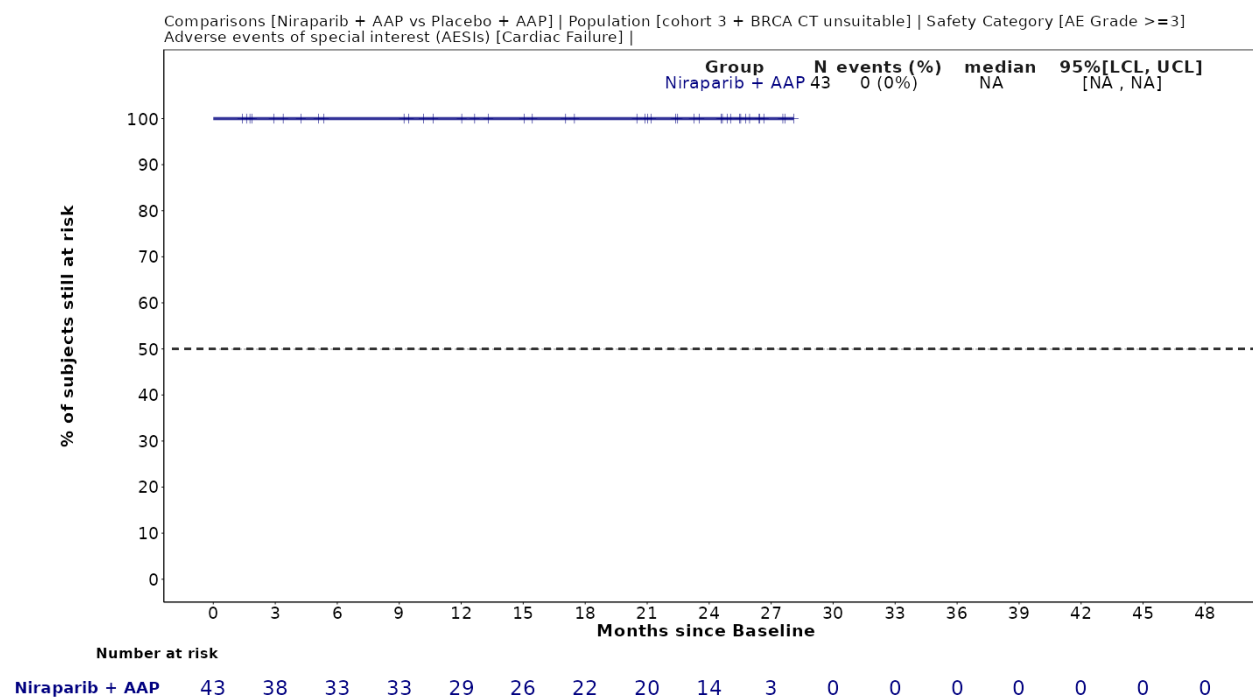


Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

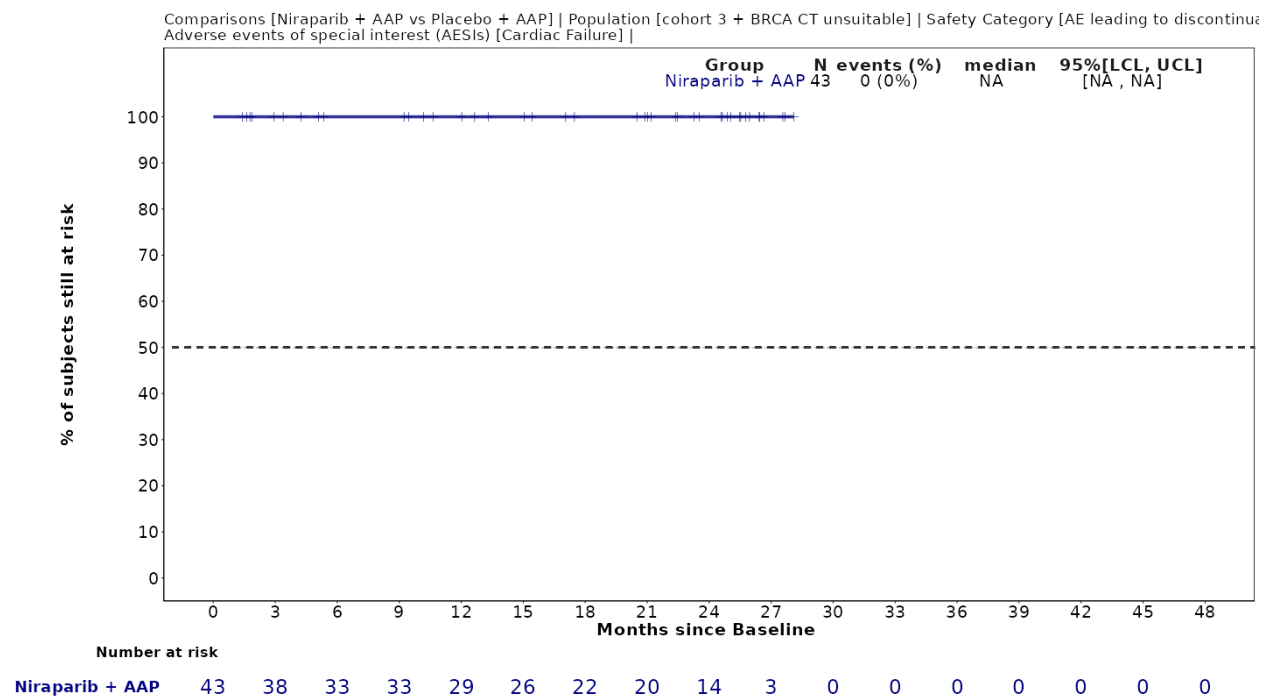


Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Arrhythmien

Tabelle 4-244 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 9 Ereignisse (20,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwere unerwünschte Ereignisse*

(CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

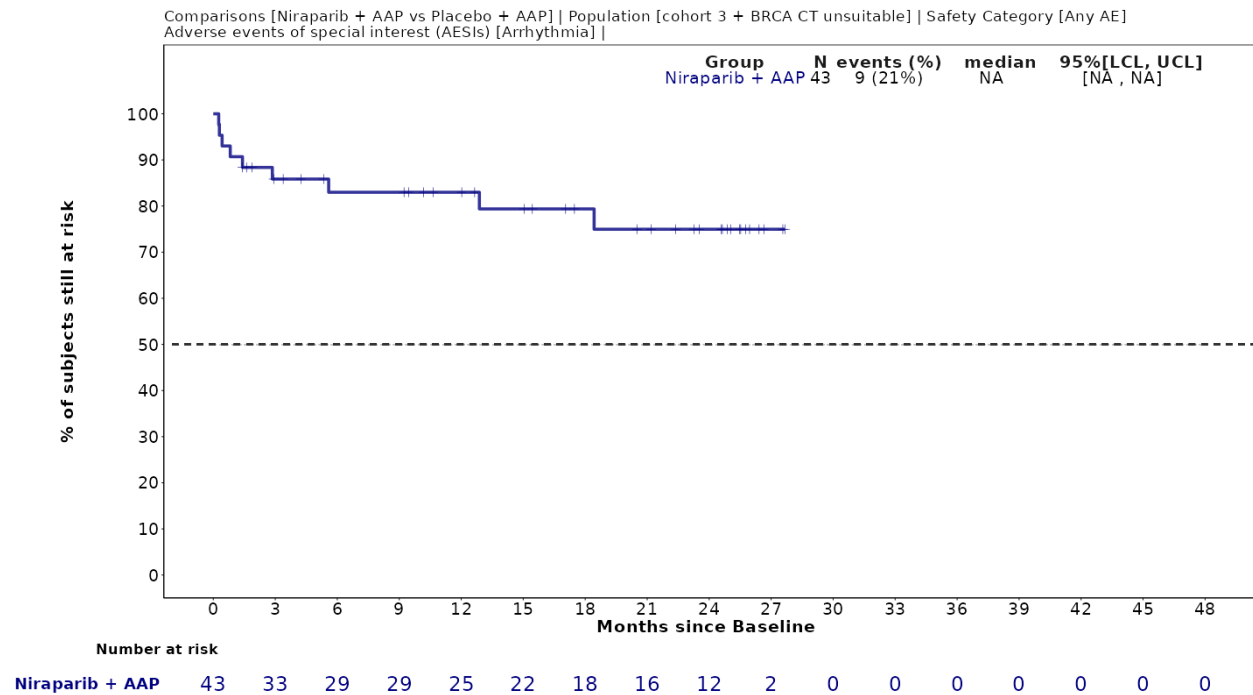


Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

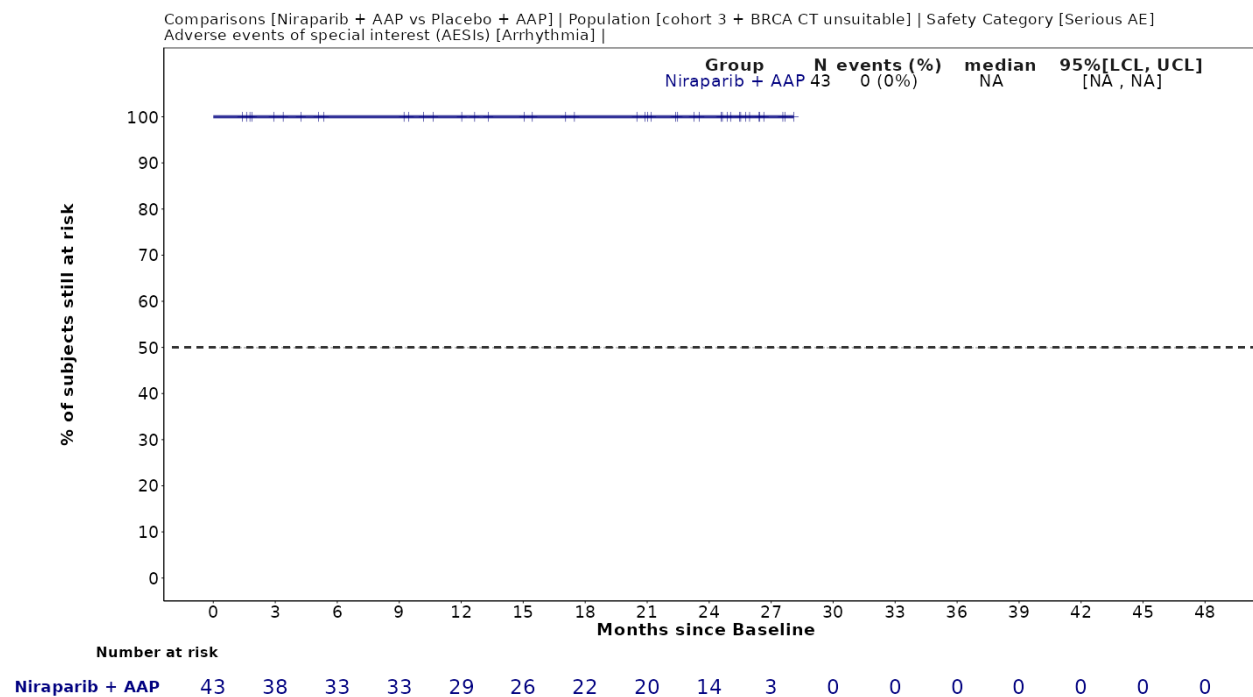


Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

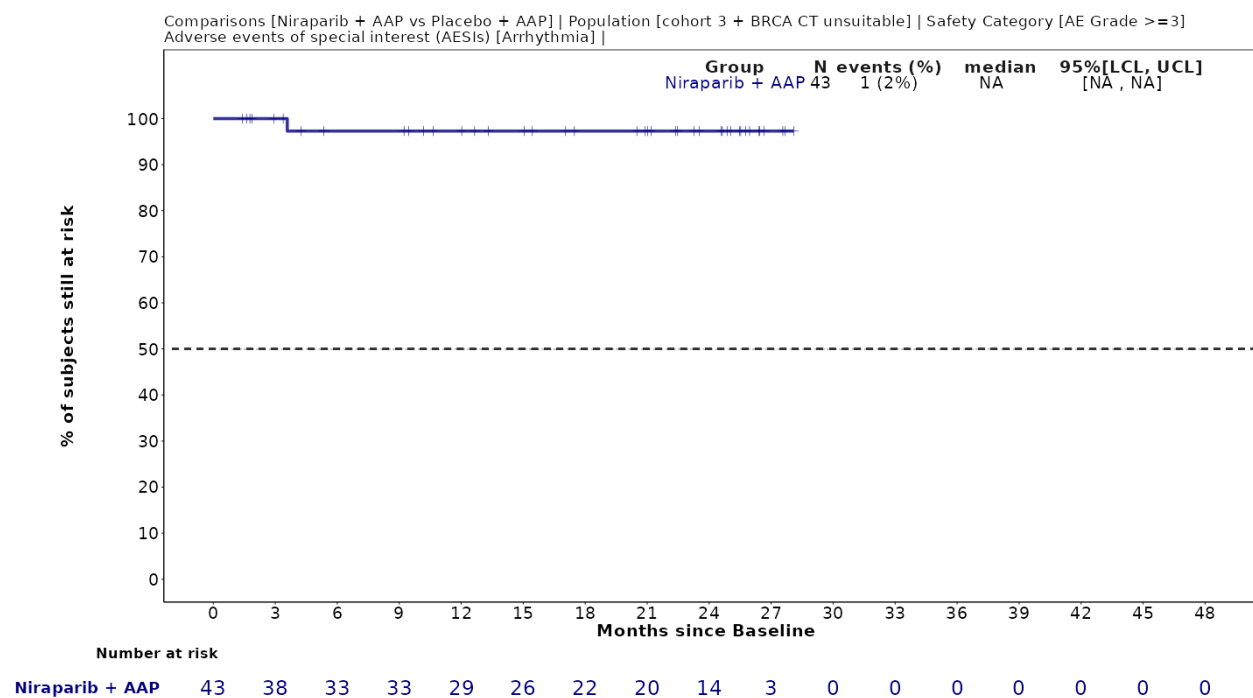


Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

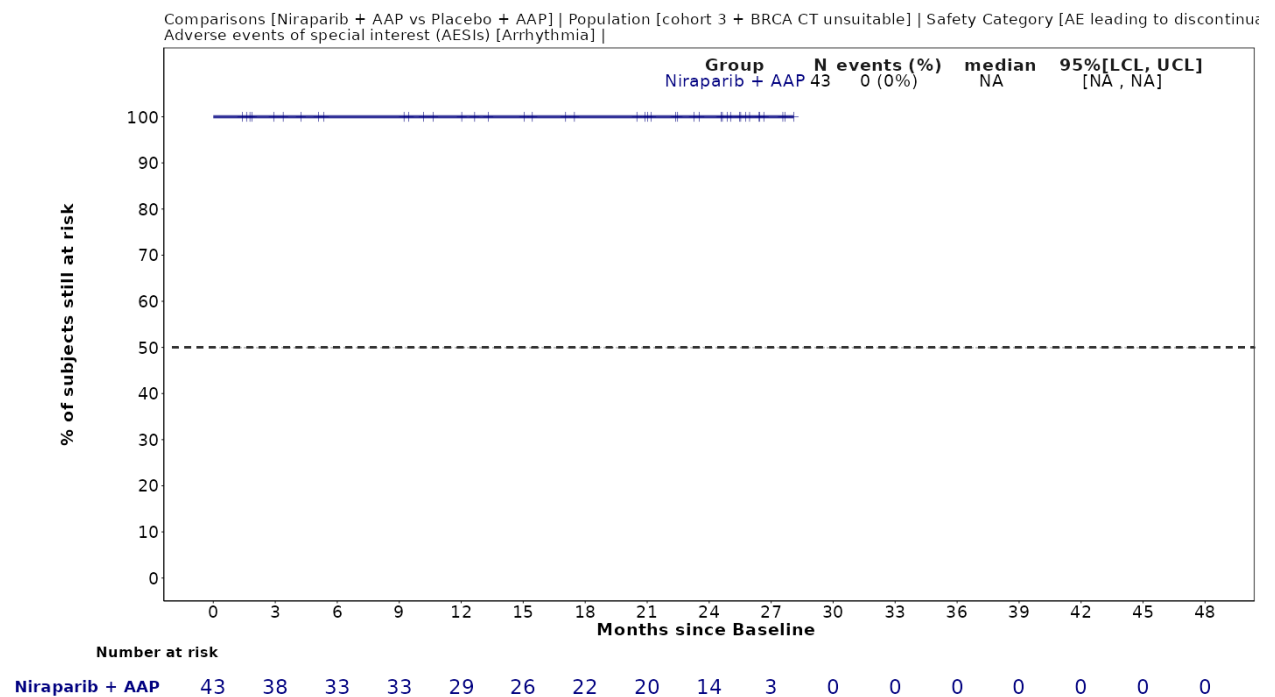


Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Arrhythmien - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-245 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 1 Ereignis (2,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwere unerwünschte*

Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

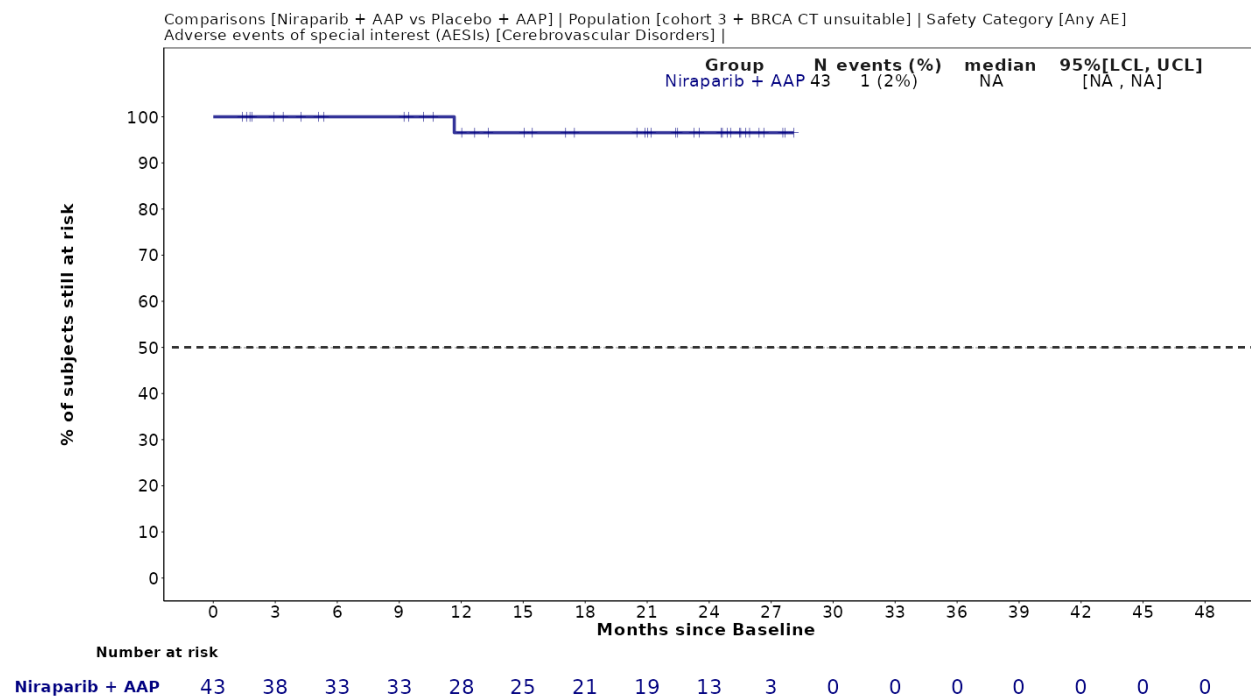


Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

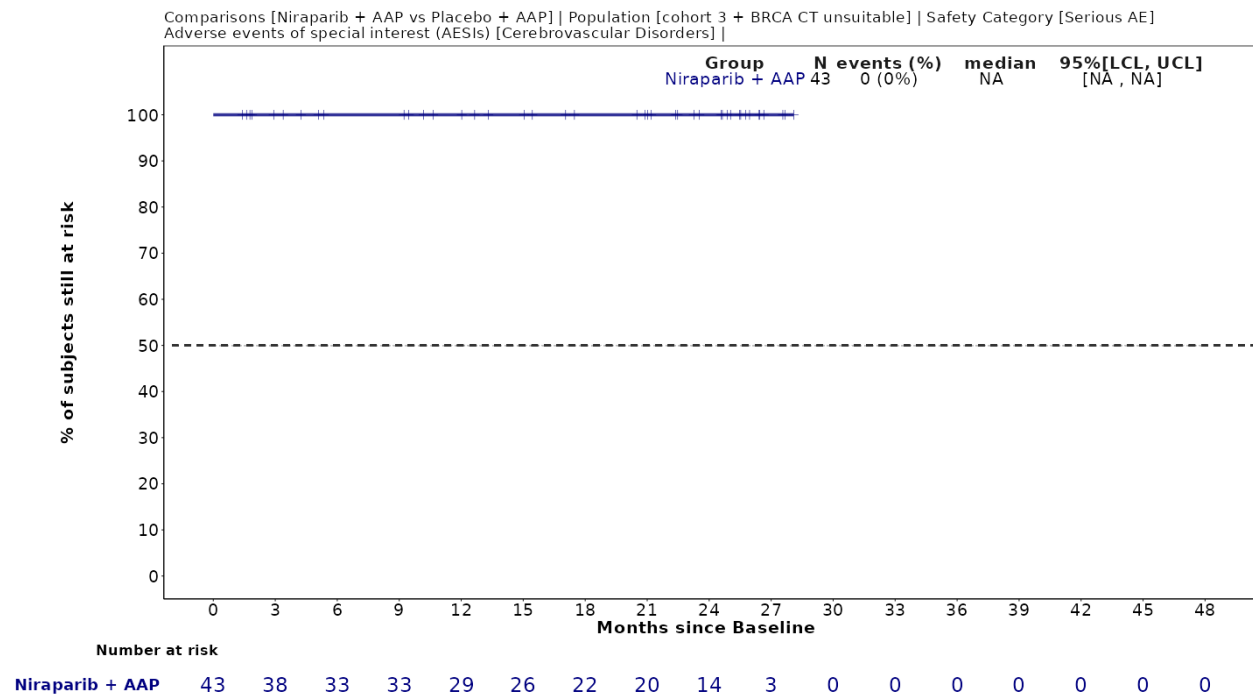


Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

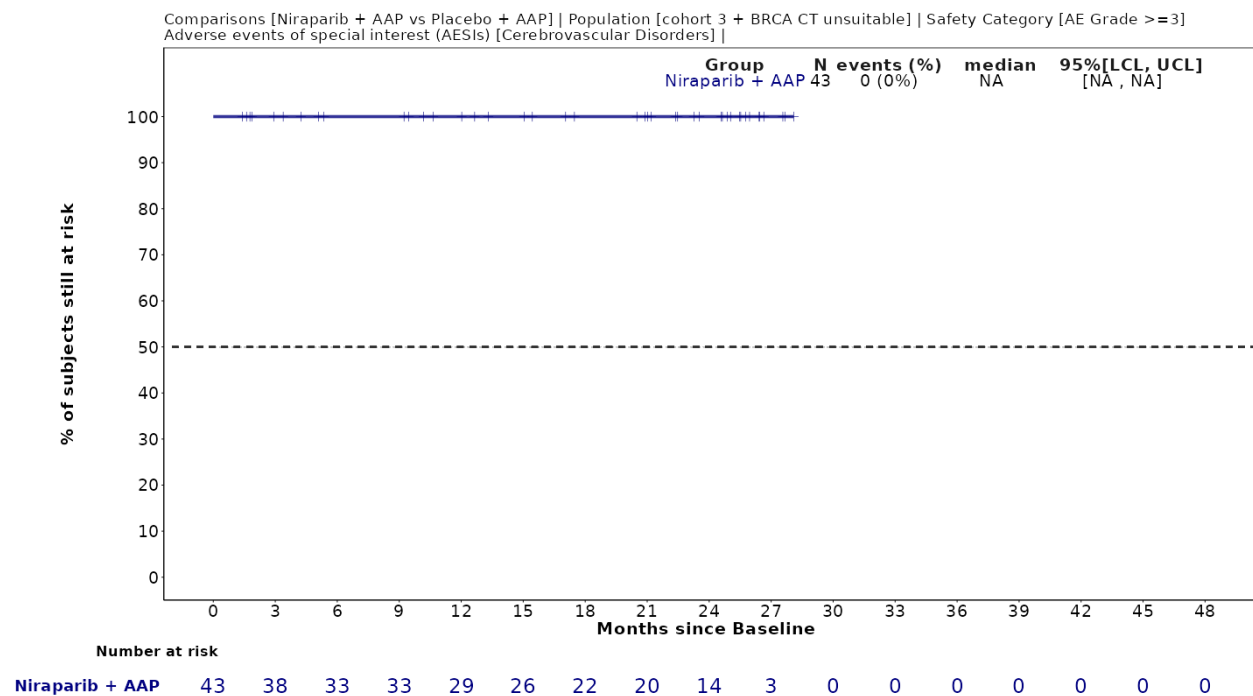


Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

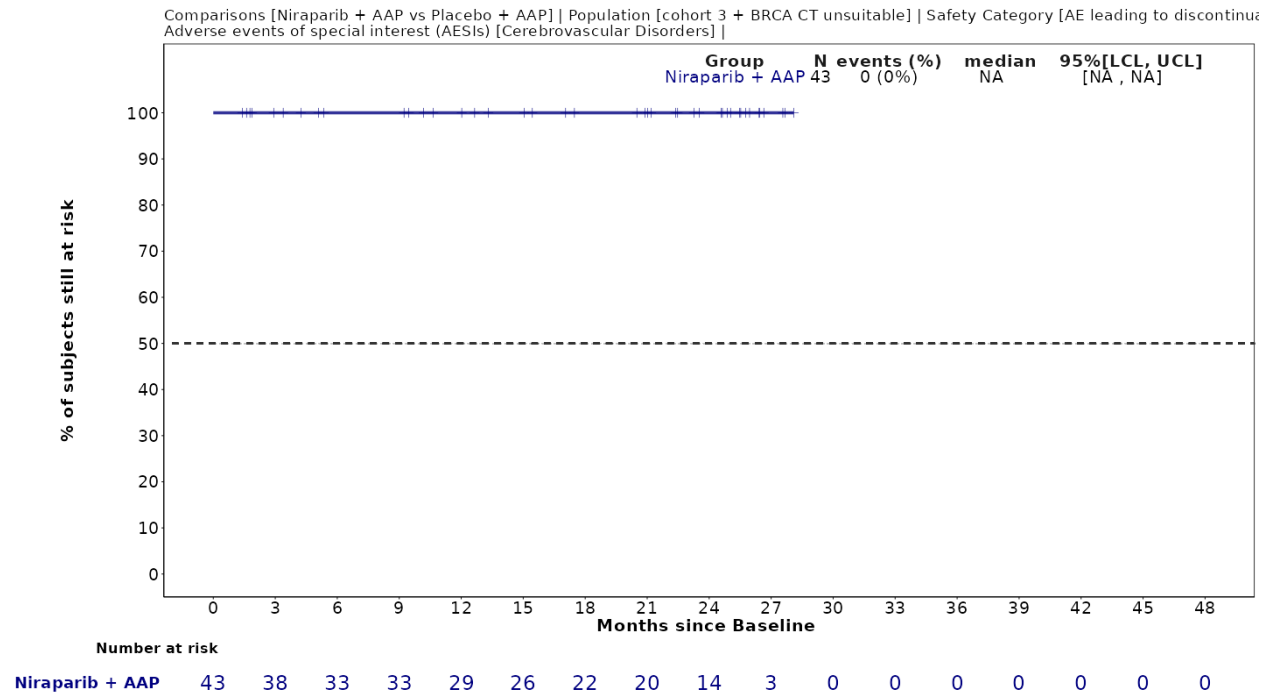


Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Zerebrovaskuläre Ereignisse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Akute Myeloische Leukämie

Tabelle 4-246 (Anhang): Ergebnisse für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kohorte 3

Studie - MAGNITUDE	Niraparib/AAP AAP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)		
Kohorte 3	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA). Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population, NA: Nicht verfügbar Quelle: Zusatzanalysen - Kohorte 3 - Janssen-Cilag GmbH 2023 (109)		

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwere unerwünschte*

Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (mind. eine Therapiekomponente)* in Kohorte 3 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm ist nicht erreicht.

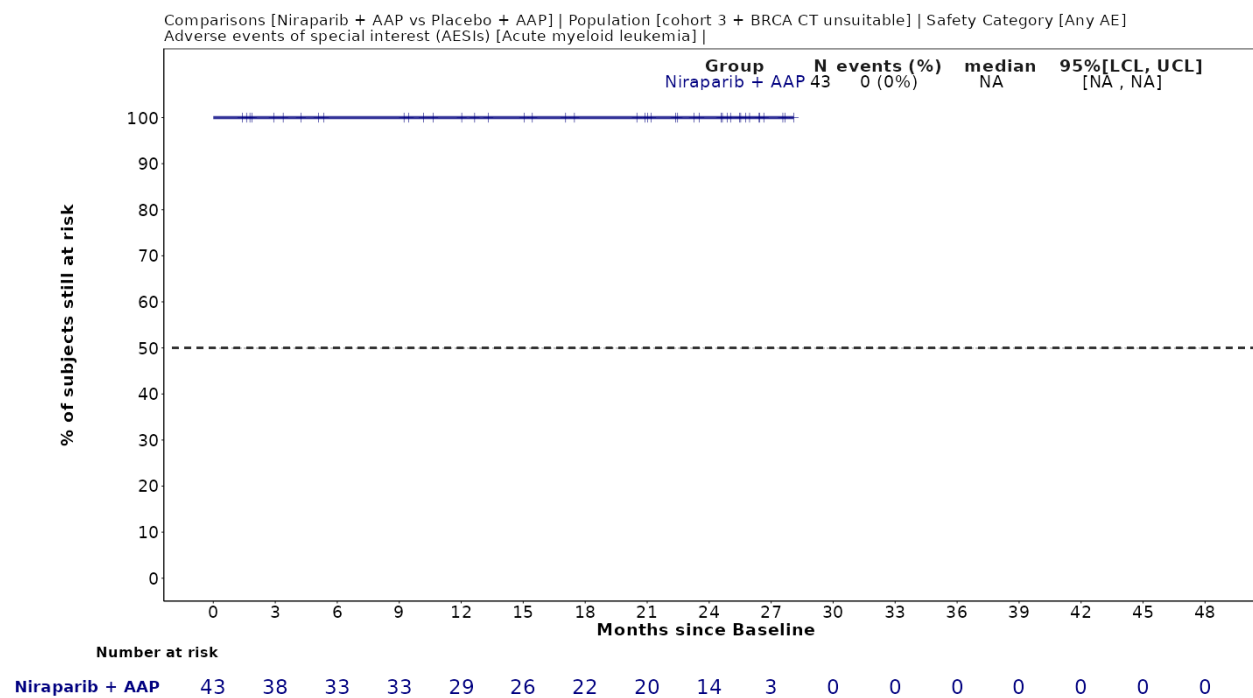


Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - UE (unabhängig vom Schweregrad)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

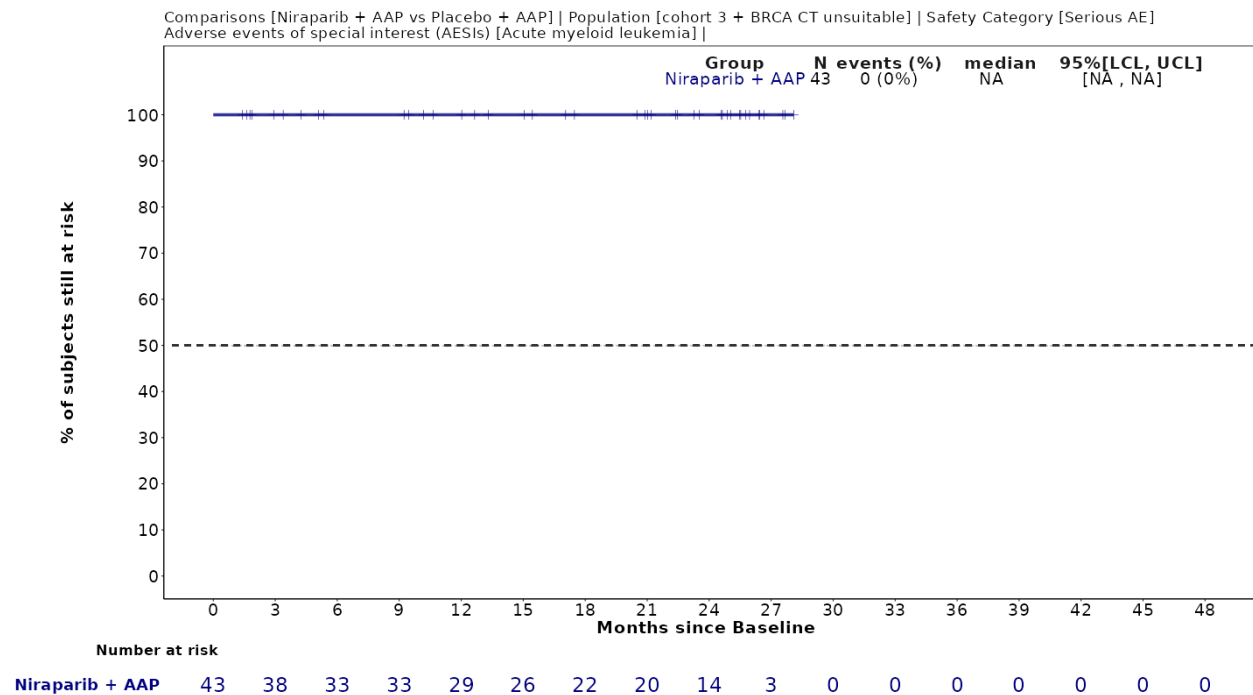


Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwerwiegende UE* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

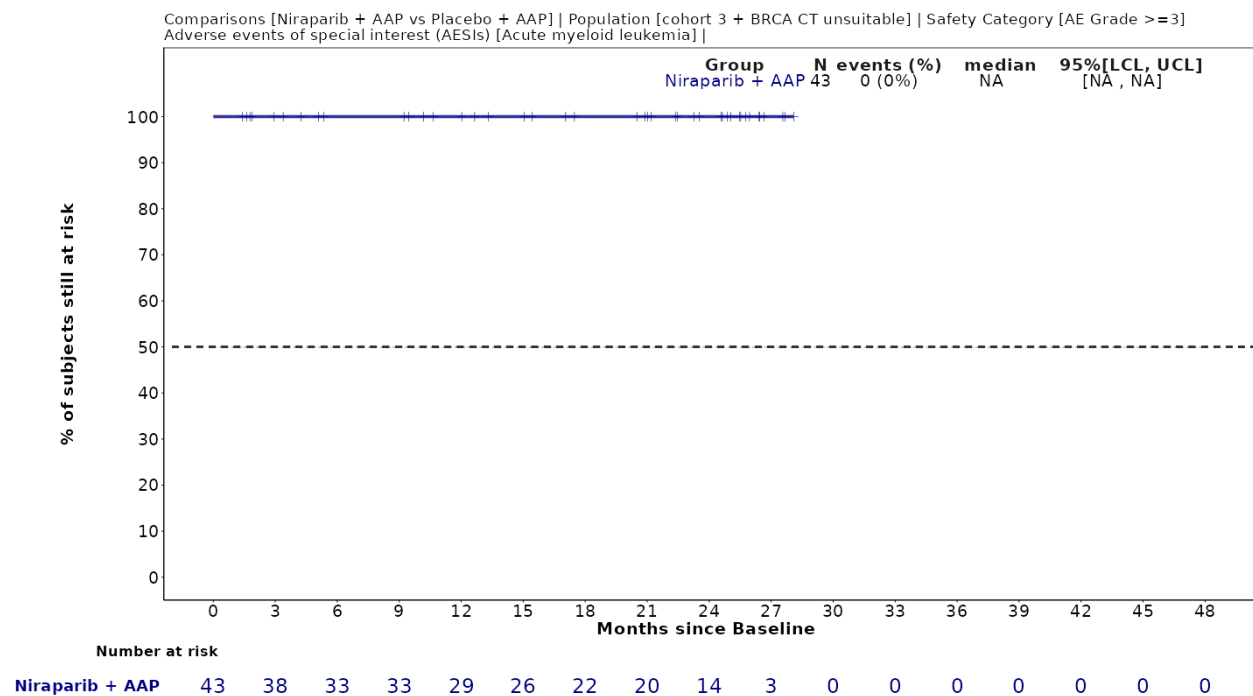


Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

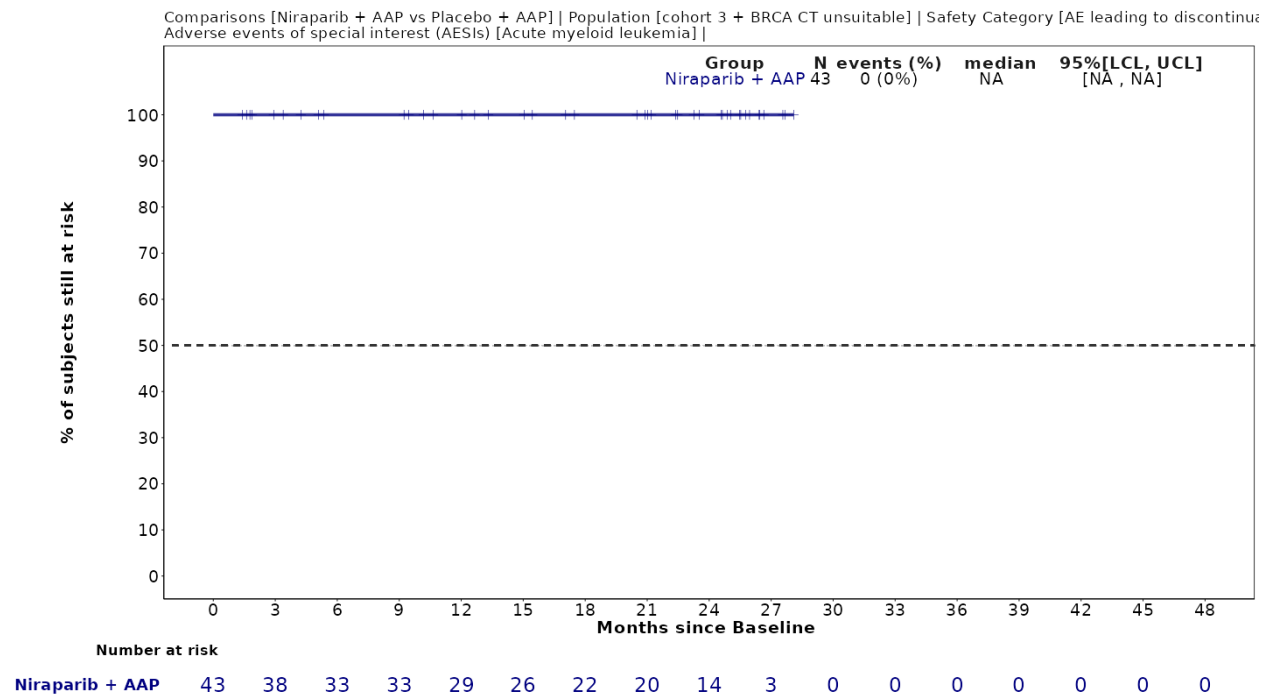


Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Myeloische Leukämie - UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)* aus der Studie MAGNITUDE, Kohorte 3

Anhang 4-K: Multivariate Analyse

Zur Schätzung des Behandlungseffekts wird eine im statistischen Analyseplan präspezifizierte multivariate Analyse (Cox-Proportional-Hazard-Modell) durchgeführt, in der wichtige ausgewählte prognostische Faktoren berücksichtigt werden.

Dabei wurden 14 Faktoren im ersten Schritt in einer univariaten Analyse untersucht:

- PSA-Wert (kontinuierlich, logarithmisch transformiert)
- Laktatdehydrogenase (kontinuierlich, logarithmisch transformiert)
- Alkalische Phosphatase (kontinuierlich, logarithmisch transformiert)
- Alter (kontinuierlich)
- Schmerzscore (BPI-SF Item 3, kontinuierlich)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn (≤ 10 vs. > 10)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein)
- Geografische Region (NA/EU vs. andere Länder)
- Gleason-Score (≤ 7 vs. > 7)
- BRCA-Status (BRCA vs. Nicht-BRCA)
- Vorherige taxanhaltige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige Behandlung einer AR-gerichteten Therapie (Enzalutamid oder Apalutamid vs. keine Anwendung)
- Vorherige Behandlung mit AAP im mCRPC (ja vs. nein)

Jeder Faktor wird einzeln hinsichtlich seines prognostischen Wertes mittels eines univariaten Cox Regressionsmodells analysiert. Faktoren, die sich als prognostisch wertvoll erweisen, werden als Kovariaten in ein multivariates Cox-Regressionsmodell aufgenommen, um ihre Bedeutung bei Vorhandensein der anderen Faktoren zu bewerten. Es ist bekannt, dass diese Faktoren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs eine prognostische Bedeutung haben (91, 120, 121). Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, die in der Zulassungsstudie von Abirateron (COU-AA-302) randomisiert wurden, erwiesen sich PSA-Basiswert, Schmerzscore, ECOG-Leistungsstatus, LDH-Spiegel, Spiegel der alkalischen Phosphatase, Alter, Tumorstadium, Schmerz-Score und Region in einer multivariaten Analyse ebenfalls als prognostische Faktoren für das Überleben (122-124).

Nachdem jeder Faktor einzeln untersucht wurden, wird die finale Auswahl der prognostischen Faktoren für das multivariate Modell durch eine „Backward“-Selektion (Ausschluss bei einem p-Wert von 0,10) ermittelt. Eine Backward-Elimination ist dabei gemäß des IQWiG Methodenpapiers 7.0 einem Verfahren der „Forward“-Selektion vorzuziehen (22). Die Behandlung als Variable wird dann zu diesem endgültigen Modell hinzugefügt, um einen Behandlungseffekt von Niraparib/AAP zu schätzen, der für potentiellen Effekte dieser prognostischen Faktoren bereinigt ist.

Die folgenden Faktoren wurden für die multivariate Cox-Regressionsanalyse ausgewählt, da sie sich in der univariaten Analyse als prognostisch für das Überleben erwiesen (64, 91, 121-125):

- PSA-Wert
- Laktatdehydrogenase
- ECOG-PS
- Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn (≤ 10 vs. > 10)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein)

In Tabelle 4-247 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der genannten Modellparameter und deren Einfluss dargestellt.

Tabelle 4-247 (Anhang): Ergebnisse für Multivariate Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* aus der Studie MAGNITUDE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalyse: Multivariate Analyse - Gesamtüberleben (OS)					
Parameter	Schätzer	Standardfehler	HR^b	[95%-KI]^b	p-Wert^b
Behandlung^a	-0,72355	0,20937	0,485	[0,322; 0,731]	0,0005
PSA-Wert	0,16332	0,05497	1,177	[1,057; 1,311]	0,0030
Laktatdehydrogenase	0,47337	0,19597	1,605	[1,093; 2,357]	0,0157
ECOG-PS (0 bei Baseline)	-0,45867	0,22018	0,632	[0,411; 0,973]	0,0372
Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn (≤ 10 vs. > 10)	-0,16032	0,23149	0,852	[0,541; 1,341]	0,4886
Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein)	-0,77529	0,34022	0,461	[0,236; 0,897]	0,0227

a: Zielpopulation: Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung, PSA-Wert, Laktatdehydrogenase, ECOG-PS, Anzahl der Knochenläsionen bei Studienbeginn und Vorhandensein von viszerale Metastasen als erklärende Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Niraparib/AAP an. Analysezeitpunkt: Finaler Datenschnitt 15. Mai 2023 (FA).

Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, *BRCA1/2*: BReast CAncer Gene 1/2, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FA: Finale Analyse, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), OS: Overall Survival (Gesamtüberleben), PSA: Prostataspezifisches Antigen, vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)

Zum finalen Datenschnitt zeigt sich bei der Multivariaten Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* bei Betrachtung des HR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,322; 0,731]; p=0,0005).

Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen konsistent zur Hauptanalyse, dass die Behandlung mit Niraparib/AAP mit einem signifikanten Überlebensvorteil im Gesamtüberleben einhergeht. Dieser Vorteil ist unabhängig von den anderen prognostischen Faktoren.

Anhang 4-L: Patientencharakteristika ausgewählter Subgruppen**Subgruppe vorherige taxanhaltige Chemotherapie****Baselinecharakteristika***Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie*

Tabelle 4-248 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=26	AAP N=27	Gesamt N=53
Demografische Charakteristika			
Alter			
< 65 Jahre	15 (57,7%)	11 (40,7%)	26 (49,1%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	6 (23,1%)	13 (48,1%)	19 (35,8%)
≥ 75 Jahre	5 (19,2%)	3 (11,1%)	8 (15,1%)
Mittelwert (SD)	63,81 (10,369)	64,7 (8,231)	64,26 (9,261)
Median	63,0	66,0	65,0
Range	(45; 82)	(48; 78)	(45; 82)
Gewicht			
Mittelwert (SD)	85,05 (14,396)	84,13 (15,521)	84,58 (14,843)
Median	82,5	84,9	83,5
Range	(69,3; 125,6)	(53; 124)	(53; 125,6)
Körpergröße			
Mittelwert (SD)	174,02 (8,657)	172,91 (7,854)	173,46 (8,196)
Median	173,5	174,0	174,0
Range	(157; 191,3)	(157; 186)	(157; 191,3)
Ethnische Herkunft			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (11,5%)	3 (11,1%)	6 (11,3%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	18 (69,2%)	20 (74,1%)	38 (71,7%)
Unbekannt	5 (19,2%)	4 (14,8%)	9 (17%)
Region			
Asien-Pazifik	4 (15,4%)	6 (22,2%)	10 (18,9%)
Europa	15 (57,7%)	13 (48,1%)	28 (52,8%)
Amerika	7 (26,9%)	8 (29,6%)	15 (28,3%)
Abstammung			
Kaukasisch	20 (76,9%)	22 (81,5%)	42 (79,2%)
Schwarz	1 (3,8%)	0	1 (1,9%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=26	AAP N=27	Gesamt N=53
Asiatisch	1 (3,8%)	2 (7,4%)	3 (5,7%)
Andere	4 (15,4%)	3 (11,1%)	7 (13,2%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>ECOG Performance Status</i>			
0	14 (53,8%)	16 (59,3%)	30 (56,6%)
1	12 (46,2%)	11 (40,7%)	23 (43,4%)
<i>Gleason-Score</i>			
< 7	1 (3,8%)	2 (7,4%)	3 (5,7%)
7	2 (7,7%)	3 (11,1%)	5 (9,4%)
≥ 8	19 (73,1%)	22 (81,5%)	41 (77,4%)
Unbekannt	4 (15,4%)	0	4 (7,5%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
0	13 (50%)	13 (48,1%)	26 (49,1%)
1-3	13 (50%)	10 (37%)	23 (43,4%)
> 3	0	4 (14,8%)	4 (7,5%)
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T0	0	0	0
T1	0	3 (11,1%)	3 (5,7%)
T2	2 (7,7%)	3 (11,1%)	5 (9,4%)
T3	9 (34,6%)	9 (33,3%)	18 (34%)
T4	5 (19,2%)	6 (22,2%)	11 (20,8%)
Unbekannt	10 (38,5%)	6 (22,2%)	16 (30,2%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N0	4 (15,4%)	5 (18,5%)	9 (17%)
N1	11 (42,3%)	14 (51,9%)	25 (47,2%)
NX	7 (26,9%)	5 (18,5%)	12 (22,6%)
Unbekannt	4 (15,4%)	3 (11,1%)	7 (13,2%)
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
M0	3 (11,5%)	9 (33,3%)	12 (22,6%)
M1	23 (88,5%)	18 (66,7%)	41 (77,4%)
Unbekannt	4 (4,3%)	5 (5,7%)	9 (5%)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	23 (88,5%)	23 (85,2%)	46 (86,8%)
Nur Knochenmetastasen*	8 (30,8%)	12 (44,4%)	20 (37,7%)
Viszeral	8 (30,8%)	8 (29,6%)	16 (30,2%)
Leber	6 (23,1%)	3 (11,1%)	9 (17%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=26	AAP N=27	Gesamt N=53
Lunge	2 (7,7%)	3 (11,1%)	5 (9,4%)
Nebenniere	0	2 (7,4%)	2 (3,8%)
Andere	2 (7,7%)	1 (3,7%)	3 (5,7%)
Weichteilgewebe	2 (7,7%)	1 (3,7%)	3 (5,7%)
Lymphknoten	15 (57,7%)	11 (40,7%)	26 (49,1%)
Beckenlymphknoten	6 (23,1%)	7 (25,9%)	13 (24,5%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	11 (42,3%)	8 (29,6%)	19 (35,8%)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0	0	0
Viszerale Metastasen			
Ja	8 (30,8%)	8 (29,6%)	16 (30,2%)
Nein	18 (69,2%)	19 (70,4%)	37 (69,8%)
PSA-Wert über Median bei Baseline			
Ja	14 (53,8%)	10 (37%)	24 (45,3%)
Nein	12 (46,2%)	17 (63%)	29 (54,7%)
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)			
Mittelwert (SD)	525,26 (923,26)	430,92 (801,028)	480,06 (859,003)
Median	146,0	85,0	96,2
Range	(8; 3687)	(0,4; 3451,6)	(0,4; 3687)
Unbekannt	1	4	5
PSA-Wert bei Baseline (ug/L)			
Mittelwert (SD)	106,598	117,597	112,201
Median	28,185	10,63	13,83
Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)			
≤ 10	9 (34,6%)	10 (37%)	19 (35,8%)
> 10	14 (53,8%)	13 (48,1%)	27 (50,9%)
Keine	3 (11,5%)	4 (14,8%)	7 (13,2%)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	1,91 (1,149)	2,93 (2,82)	2,43 (2,208)
Median	1,5	1,7	1,6
Range	(0,6; 5,6)	(0,5; 11,3)	(0,5; 11,3)
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis			
Mittelwert (SD)	0,34 (0,259)	0,28 (0,205)	0,31 (0,233)
Median	0,3	0,2	0,2
Range	(0; 1)	(0; 0,9)	(0; 1)
Vortherapien			
Taxanhaltige Chemotherapie	26 (100%)	27 (100%)	53 (100%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=26	AAP N=27	Gesamt N=53
AR-gerichtete Therapie	2 (7,7%)	2 (7,4%)	4 (7,5%)
AAP	6 (23,1%)	7 (25,9%)	13 (24,5%)
Radiotherapie	11 (42,3%)	10 (37%)	21 (39,6%)
Operation	11 (42,3%)	21 (77,8%)	32 (60,4%)
Radiotherapie und Operation	5 (19,2%)	8 (29,6%)	13 (24,5%)
Radiotherapie oder Operation	17 (65,4%)	23 (85,2%)	40 (75,5%)
Hormontherapie	26 (100%)	26 (96,3%)	52 (98,1%)
Andere Vortherapien			
Dexamethason	2 (7,7%)	1 (3,7%)	3 (5,7%)
Estramustin	0	0	0
Wirkstoffe in der klinischen Testung	1 (3,8%)	0	1 (1,9%)
Ipilimumab	0	0	0
Prednisolon	0	3 (11,1%)	3 (5,7%)
Prednison	5 (19,2%)	6 (22,2%)	11 (20,8%)
Sipuleucel-T	0	2 (7,4%)	2 (3,8%)
Gesamt	8 (30,8%)	12 (44,4%)	20 (37,7%)
Genmutationstyp			
BRCA1	2 (7,7%)	2 (7,4%)	4 (7,5%)
BRCA2	21 (80,8%)	22 (81,5%)	43 (81,1%)
ATM/BRCA1	1 (3,8%)	1 (3,7%)	2 (3,8%)
BRCA1/PALB2	1 (3,8%)	1 (3,7%)	2 (3,8%)
BRCA2/CDK12	0	1 (3,7%)	1 (1,9%)
BRCA2/PALB2	1 (3,8%)	0	1 (1,9%)
*Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
**Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: Breast Cancer Gene 1, BRCA2: Breast Cancer Gene 2, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostataspezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)			

Patienten ohne vorheriger taxanhaltiger Chemotherapie

Tabelle 4-249 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=66	AAP N=61	Gesamt N=127
Demografische Charakteristika			
Alter			
< 65 Jahre	17 (25,8%)	18 (29,5%)	35 (27,6%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	30 (45,5%)	28 (45,9%)	58 (45,7%)
≥ 75 Jahre	19 (28,8%)	15 (24,6%)	34 (26,8%)
Mittelwert (SD)	69,42 (8,396)	69,07 (8,124)	69,25 (8,236)
Median	68,5	69,0	69,0
Range	(49; 100)	(53; 88)	(49; 100)
Gewicht			
Mittelwert (SD)	84,54 (17,9)	86,71 (18,36)	85,58 (18,083)
Median	81,9	85,0	82,3
Range	(49; 131)	(60,5; 160,2)	(49; 160,2)
Körpergröße			
Mittelwert (SD)	169,99 (7,66)	171,96 (7,696)	170,94 (7,711)
Median	170,0	172,0	171,0
Range	(151,5; 188,9)	(155; 194)	(151,5; 194)
Ethnische Herkunft			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (12,1%)	7 (11,5%)	15 (11,8%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	46 (69,7%)	51 (83,6%)	97 (76,4%)
Unbekannt	12 (18,2%)	3 (4,9%)	15 (11,8%)
Region			
Asien-Pazifik	15 (22,7%)	13 (21,3%)	28 (22%)
Europa	37 (56,1%)	35 (57,4%)	72 (56,7%)
Amerika	14 (21,2%)	13 (21,3%)	27 (21,3%)
Abstammung			
Kaukasisch	43 (65,2%)	47 (77%)	90 (70,9%)
Schwarz	2 (3%)	0	2 (1,6%)
Asiatisch	11 (16,7%)	11 (18%)	22 (17,3%)
Andere	10 (15,2%)	3 (4,9%)	13 (10,2%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG Performance Status			
0	43 (65,2%)	45 (73,8%)	88 (69,3%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=66	AAP N=61	Gesamt N=127
1	23 (34,8%)	16 (26,2%)	39 (30,7%)
<i>Gleason-Score</i>			
< 7	6 (9,1%)	6 (9,8%)	12 (9,4%)
7	11 (16,7%)	16 (26,2%)	27 (21,3%)
≥ 8	48 (72,7%)	36 (59%)	84 (66,1%)
Unbekannt	1 (1,5%)	3 (4,9%)	4 (3,1%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
0	39 (59,1%)	36 (59%)	75 (59,1%)
1-3	27 (40,9%)	25 (41%)	52 (40,9%)
> 3	0	0	0
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
T1	6 (9,1%)	6 (9,8%)	12 (9,4%)
T2	12 (18,2%)	11 (18%)	23 (18,1%)
T3	27 (40,9%)	29 (47,5%)	56 (44,1%)
T4	12 (18,2%)	9 (14,8%)	21 (16,5%)
Unbekannt	9 (13,6%)	5 (8,2%)	14 (11%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N0	28 (42,4%)	27 (44,3%)	55 (43,3%)
N1	20 (30,3%)	20 (32,8%)	40 (31,5%)
NX	12 (18,2%)	9 (14,8%)	21 (16,5%)
Unbekannt	6 (9,1%)	5 (8,2%)	11 (8,7%)
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
N	66	61	127
M0	28 (42,4%)	34 (55,7%)	62 (48,8%)
M1	34 (51,5%)	22 (36,1%)	56 (44,1%)
Unbekannt	4 (6,1%)	5 (8,2%)	9 (7,1%)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	57 (86,4%)	50 (82%)	107 (84,3%)
Nur Knochenmetastasen*	29 (43,9%)	27 (44,3%)	56 (44,1%)
Viszeral	0	0	0
Leber	0	0	0
Lunge	0	0	0
Nebenniere	0	0	0
Andere	1 (1,5%)	4 (6,6%)	5 (3,9%)
Weichteilgewebe	1 (1,5%)	4 (6,6%)	5 (3,9%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=66	AAP N=61	Gesamt N=127
Lymphknoten	37 (56,1%)	30 (49,2%)	67 (52,8%)
Beckenlymphknoten	28 (42,4%)	21 (34,4%)	49 (38,6%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	21 (31,8%)	22 (36,1%)	43 (33,9%)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)
Viszerale Metastasen			
Ja	0	0	0
Nein	66 (100%)	61 (100%)	127 (100%)
PSA-Wert über Median bei Baseline			
N	66	61	127
Ja	29 (43,9%)	27 (44,3%)	56 (44,1%)
Nein	37 (56,1%)	34 (55,7%)	71 (55,9%)
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)			
Mittelwert (SD)	91,14 (158,081)	151,82 (402,504)	120,96 (304,012)
Median	30,4	35,0	33,8
Range	(0,1; 993)	(0,1; 2735)	(0,1; 2735)
Unbekannt	7	4	11
PSA-Wert bei Baseline (ug/L)			
N	66	61	127
Mittelwert (SD)	103,895	83,283	93,995
Median	16,295	15,76	16,25
Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)			
≤ 10	37 (56,1%)	29 (47,5%)	66 (52%)
> 10	20 (30,3%)	21 (34,4%)	41 (32,3%)
Keine	9 (13,6%)	11 (18%)	20 (15,7%)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	3,67 (3,247)	3,96 (3,795)	3,81 (3,51)
Median	2,5	2,3	2,5
Range	(0,5; 18,3)	(0,5; 16,1)	(0,5; 18,3)
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis			
Mittelwert (SD)	0,35 (0,338)	0,51 (0,548)	0,43 (0,456)
Median	0,3	0,3	0,3
Range	(0,1; 2,3)	(0; 2,8)	(0; 2,8)
Vortherapien			
Taxanhaltige Chemotherapie	0	0	0
AR-gerichtete Therapie	4 (6,1%)	3 (4,9%)	7 (5,5%)
AAP	17 (25,8%)	11 (18%)	28 (22%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=66	AAP N=61	Gesamt N=127
Radiotherapie	33 (50%)	26 (42,6%)	59 (46,5%)
Operation	42 (63,6%)	40 (65,6%)	82 (64,6%)
Radiotherapie und Operation	21 (31,8%)	16 (26,2%)	37 (29,1%)
Radiotherapie oder Operation	54 (81,8%)	50 (82%)	104 (81,9%)
Hormontherapie	62 (93,9%)	57 (93,4%)	119 (93,7%)
Andere Vortherapien			
Dexamethason	2 (7,7%)	1 (3,7%)	3 (5,7%)
Estramustin	0	0	0
Wirkstoffe in der klinischen Testung	1 (1,5%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)
Ipilimumab	0	0	0
Prednisolon	3 (4,5%)	2 (3,3%)	5 (3,9%)
Prednison	7 (10,6%)	8 (13,1%)	15 (11,8%)
Sipuleucel-T	1 (1,5%)	0	1 (0,8%)
Gesamt	13 (19,7%)	16 (26,2%)	29 (22,8%)
Genmutationstyp			
BRCA1	8 (12,1%)	2 (3,3%)	10 (7,9%)
BRCA2	51 (77,3%)	49 (80,3%)	100 (78,7%)
ATM/BRCA1	1 (1,5%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)
ATM/BRCA2	2 (3%)	1 (1,6%)	3 (2,4%)
BRCA1/BRCA2	1 (1,5%)	0	1 (0,8%)
BRCA1/CDK12	1 (1,5%)	0	1 (0,8%)
BRCA2/CDK12	1 (1,5%)	5 (8,2%)	6 (4,7%)
BRCA2/CHEK2	1 (1,5%)	2 (3,3%)	3 (2,4%)
BRCA2/FANCA	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
*Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
**Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: Breast Cancer Gene 1, BRCA2: Breast Cancer Gene 2, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostataspezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)			

Subgruppe PSA-Wert über Median zu Baseline**Baselinecharakteristika***Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline*

Tabelle 4-250 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=43	AAP N=37	Gesamt N=80
Demografische Charakteristika			
Alter			
< 65 Jahre	17 (39,5%)	10 (27%)	27 (33,8%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	17 (39,5%)	19 (51,4%)	36 (45%)
≥ 75 Jahre	9 (20,9%)	8 (21,6%)	17 (21,3%)
Mittelwert (SD)	67,07 (9,272)	68,05 (8,189)	67,53 (8,747)
Median	66,0	69,0	67,0
Range	(45; 100)	(48; 85)	(45; 100)
Gewicht			
Mittelwert (SD)	82,72 (14,61)	88,54 (20,034)	85,41 (17,462)
Median	81,5	85,8	83,0
Range	(49; 131)	(60,5; 160,2)	(49; 160,2)
Körpergröße			
Mittelwert (SD)	171,71 (7,919)	172,73 (8,341)	172,18 (8,081)
Median	170,8	172,0	172,0
Range	(155; 191,3)	(155; 194)	(155; 194)
Ethnische Herkunft			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (16,3%)	5 (13,5%)	12 (15%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	27 (62,8%)	29 (78,4%)	56 (70%)
Unbekannt	9 (20,9%)	3 (8,1%)	12 (15%)
Region			
Asien-Pazifik	9 (20,9%)	8 (21,6%)	17 (21,3%)
Europa	25 (58,1%)	22 (59,5%)	47 (58,8%)
Amerika	9 (20,9%)	7 (18,9%)	16 (20%)
Abstammung			
Kaukasisch	30 (69,8%)	28 (75,7%)	58 (72,5%)
Schwarz	1 (2,3%)	0	1 (1,3%)
Asiatisch	6 (14%)	7 (18,9%)	13 (16,3%)
Andere	6 (14%)	2 (5,4%)	8 (10%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=43	AAP N=37	Gesamt N=80
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>ECOG Performance Status</i>			
0	24 (55,8%)	20 (54,1%)	44 (55%)
1	19 (44,2%)	17 (45,9%)	36 (45%)
<i>Gleason-Score</i>			
< 7	3 (7%)	5 (13,5%)	8 (10%)
7	3 (7%)	7 (18,9%)	10 (12,5%)
≥ 8	34 (79,1%)	23 (62,2%)	57 (71,3%)
Unbekannt	3 (7%)	2 (5,4%)	5 (6,3%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
0	21 (48,8%)	19 (51,4%)	40 (50%)
1-3	22 (51,2%)	18 (48,6%)	40 (50%)
> 3	0	0	0
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T0	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)
T1	3 (7%)	3 (8,1%)	6 (7,5%)
T2	10 (23,3%)	5 (13,5%)	15 (18,8%)
T3	13 (30,2%)	16 (43,2%)	29 (36,3%)
T4	7 (16,3%)	10 (27%)	17 (21,3%)
Unbekannt	10 (23,3%)	2 (5,4%)	12 (15%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N0	10 (23,3%)	12 (32,4%)	22 (27,5%)
N1	19 (44,2%)	18 (48,6%)	37 (46,3%)
NX	9 (20,9%)	5 (13,5%)	14 (17,5%)
Unbekannt	5 (11,6%)	2 (5,4%)	7 (8,8%)
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
M0	12 (27,9%)	11 (29,7%)	23 (28,8%)
M1	29 (67,4%)	26 (70,3%)	55 (68,8%)
Unbekannt	2 (4,7%)	0	2 (2,5%)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	37 (86%)	36 (97,3%)	73 (91,3%)
Nur Knochenmetastasen*	11 (25,6%)	13 (35,1%)	24 (30%)
Viszeral	4 (9,3%)	4 (10,8%)	8 (10%)
Leber	4 (9,3%)	2 (5,4%)	6 (7,5%)
Lunge	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)
Nebenniere	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=43	AAP N=37	Gesamt N=80
Andere	1 (2,3%)	2 (5,4%)	3 (3,8%)
Weichteilgewebe	1 (2,3%)	2 (5,4%)	3 (3,8%)
Lymphknoten	30 (69,8%)	21 (56,8%)	51 (63,8%)
Beckenlymphknoten	23 (53,5%)	14 (37,8%)	37 (46,3%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	19 (44,2%)	15 (40,5%)	34 (42,5%)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0	0	0
Viszerale Metastasen			
Ja	4 (9,3%)	4 (10,8%)	8 (10%)
Nein	39 (90,7%)	33 (89,2%)	72 (90%)
PSA-Wert über Median bei Baseline			
Ja	43 (100%)	37 (100%)	80 (100%)
Nein	0	0	0
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)			
Mittelwert (SD)	290,25 (536,715)	335,34 (586,22)	311,89 (557,654)
Median	92,4	85,9	88,4
Range	(8,3; 2820)	(8,9; 2735)	(8,3; 2820)
Unbekannt	5	1	6
PSA-Wert bei Baseline (ug/L)			
Mittelwert (SD)	215,61	215,015	215,335
Median	69,27	83,29	76,575
Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)			
≤ 10	17 (39,5%)	12 (32,4%)	29 (36,3%)
> 10	20 (46,5%)	24 (64,9%)	44 (55%)
Keine	6 (14%)	1 (2,7%)	7 (8,8%)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	2,78 (2,365)	2,96 (3,591)	2,86 (2,976)
Median	1,8	1,7	1,7
Range	(0,5; 8,8)	(0,5; 16,1)	(0,5; 16,1)
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis			
Mittelwert (SD)	0,38 (0,409)	0,45 (0,335)	0,41 (0,376)
Median	0,3	0,3	0,3
Range	(0; 2,3)	(0,1; 1,5)	(0; 2,3)
Vortherapien			
Taxanhaltige Chemotherapie	14 (32,6%)	10 (27%)	24 (30%)
AR-gerichtete Therapie	5 (11,6%)	4 (10,8%)	9 (11,3%)
AAP	8 (18,6%)	4 (10,8%)	12 (15%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert über Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=43	AAP N=37	Gesamt N=80
Radiotherapie	12 (27,9%)	11 (29,7%)	23 (28,8%)
Operation	24 (55,8%)	26 (70,3%)	50 (62,5%)
Radiotherapie und Operation	6 (14%)	7 (18,9%)	13 (16,3%)
Radiotherapie oder Operation	30 (69,8%)	30 (81,1%)	60 (75%)
Hormontherapie	40 (93%)	35 (94,6%)	75 (93,8%)
Andere Vortherapien			
Dexamethason	0	0	0
Estramustin	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)
Wirkstoffe in der klinischen Testung	1 (2,3%)	1 (2,7%)	2 (2,5%)
Ipilimumab	0	0	0
Prednisolon	2 (4,7%)	4 (10,8%)	6 (7,5%)
Prednison	4 (9,3%)	3 (8,1%)	7 (8,8%)
Sipuleucel-T	0	0	0
Gesamt	7 (16,3%)	11 (29,7%)	18 (22,5%)
Genmutationstyp			
BRCA1	4 (9,3%)	0	4 (5%)
BRCA2	35 (81,4%)	31 (83,8%)	66 (82,5%)
ATM/BRCA1	1 (2,3%)	1 (2,7%)	2 (2,5%)
ATM/BRCA2	1 (2,3%)	1 (2,7%)	2 (2,5%)
BRCA1/BRCA2	1 (2,3%)	0	1 (1,3%)
BRCA1/PALB2	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)
BRCA2/CDK12	1 (2,3%)	2 (5,4%)	3 (3,8%)
BRCA2/CHEK2	0	1 (2,7%)	1 (1,3%)
*Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
** Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: Breast Cancer Gene 1, BRCA2: Breast Cancer Gene 2, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostataspezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)			

Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline

Tabelle 4-251 (Anhang): Charakterisierung der Zielpopulation, Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=49	AAP N=51	Gesamt N=100
Demografische Charakteristika			
Alter			
< 65 Jahre	15 (30,6%)	19 (37,3%)	34 (34%)
≥ 65 bis < 75 Jahre	19 (38,8%)	22 (43,1%)	41 (41%)
≥ 75 Jahre	15 (30,6%)	10 (19,6%)	25 (25%)
Mittelwert (SD)	68,51 (9,354)	67,49 (8,552)	67,99 (8,923)
Median	70,0	67,0	68,0
Range	(46; 84)	(49; 88)	(46; 88)
Gewicht			
Mittelwert (SD)	86,41 (18,672)	84,01 (15,314)	85,19 (16,998)
Median	82,5	83,0	82,8
Range	(57,8; 125,6)	(53; 130,2)	(53; 130,2)
Körpergröße			
Mittelwert (SD)	170,62 (8,329)	171,91 (7,287)	171,28 (7,802)
Median	170,0	172,2	172,0
Range	(151,5; 188,9)	(157; 186)	(151,5; 188,9)
Ethnische Herkunft			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (8,2%)	5 (9,8%)	9 (9%)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	37 (75,5%)	42 (82,4%)	79 (79%)
Unbekannt	8 (16,3%)	4 (7,8%)	12 (12%)
Region			
Asien-Pazifik	10 (20,4%)	11 (21,6%)	21 (21%)
Europa	27 (55,1%)	26 (51%)	53 (53%)
Amerika	12 (24,5%)	14 (27,5%)	26 (26%)
Abstammung			
Kaukasisch	33 (67,3%)	41 (80,4%)	74 (74%)
Schwarz	2 (4,1%)	0	2 (2%)
Asiatisch	6 (12,2%)	6 (11,8%)	12 (12%)
Andere	8 (16,3%)	4 (7,8%)	12 (12%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG Performance Status			
0	33 (67,3%)	41 (80,4%)	74 (74%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=49	AAP N=51	Gesamt N=100
1	16 (32,7%)	10 (19,6%)	26 (26%)
<i>Gleason-Score</i>			
< 7	4 (8,2%)	3 (5,9%)	7 (7%)
7	10 (20,4%)	12 (23,5%)	22 (22%)
≥ 8	33 (67,3%)	35 (68,6%)	68 (68%)
Unbekannt	2 (4,1%)	1 (2%)	3 (3%)
<i>BPI-SF Schmerz Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Baseline</i>			
0	31 (63,3%)	30 (58,8%)	61 (61%)
1-3	18 (36,7%)	17 (33,3%)	35 (35%)
> 3	0	4 (7,8%)	4 (4%)
<i>Tumorstadium bei Erstdiagnose</i>			
T0	0	0	0
T1	3 (6,1%)	6 (11,8%)	9 (9%)
T2	4 (8,2%)	9 (17,6%)	13 (13%)
T3	23 (46,9%)	22 (43,1%)	45 (45%)
T4	10 (20,4%)	5 (9,8%)	15 (15%)
Unbekannt	9 (18,4%)	9 (17,6%)	18 (18%)
<i>Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose</i>			
N0	22 (44,9%)	20 (39,2%)	42 (42%)
N1	12 (24,5%)	16 (31,4%)	28 (28%)
NX	10 (20,4%)	9 (17,6%)	19 (19%)
Unbekannt	5 (10,2%)	6 (11,8%)	11 (11%)
<i>Metastasierungsstadium bei Erstdiagnose</i>			
M0	19 (38,8%)	32 (62,7%)	51 (51%)
M1	28 (57,1%)	14 (27,5%)	42 (42%)
Unbekannt	2 (4,1%)	5 (9,8%)	7 (7%)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn</i>			
Knochenmetastasen	43 (87,8%)	37 (72,5%)	80 (80%)
Nur Knochenmetastasen*	26 (53,1%)	26 (51%)	52 (52%)
Viszeral	4 (8,2%)	4 (7,8%)	8 (8%)
Leber	2 (4,1%)	1 (2%)	3 (3%)
Lunge	2 (4,1%)	2 (3,9%)	4 (4%)
Nebenniere	0	1 (2%)	1 (1%)
Andere	2 (4,1%)	3 (5,9%)	5 (5%)
Weichteilgewebe	2 (4,1%)	3 (5,9%)	5 (5%)
Lymphknoten	22 (44,9%)	20 (39,2%)	42 (42%)

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

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=49	AAP N=51	Gesamt N=100
Beckenlymphknoten	11 (22,4%)	14 (27,5%)	25 (25%)
Lymphknoten außerhalb des Beckens	13 (26,5%)	15 (29,4%)	28 (28%)
Prostata (Lokalrezidiv/Progression)	0	2 (3,9%)	2 (2%)
Viszerale Metastasen			
Ja	4 (8,2%)	4 (7,8%)	8 (8%)
Nein	45 (91,8%)	47 (92,2%)	92 (92%)
PSA-Wert über Median bei Baseline			
Ja	0	0	0
Nein	49 (100%)	51 (100%)	100 (100%)
PSA-Wert bei Erstdiagnose (ug/L)			
Mittelwert (SD)	159,76 (562,349)	147,56 (522,499)	153,73 (539,959)
Median	22,5	32,3	30,0
Range	(0,1; 3687)	(0,1; 3451,6)	(0,1; 3687)
Unbekannt	4	7	11
PSA-Wert bei Baseline (ug/L)			
Mittelwert (SD)	7,294	5,879	6,573
Median	5,14	3,63	4,235
Anzahl an Knochenläsionen zu Studienbeginn (Patienten ohne Läsionen ausgeschlossen)			
≤ 10	29 (59,2%)	27 (52,9%)	56 (56%)
> 10	14 (28,6%)	10 (19,6%)	24 (24%)
Keine	6 (12,2%)	14 (27,5%)	20 (20%)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	3,51 (3,32)	4,15 (3,454)	3,84 (3,387)
Median	2,5	2,8	2,6
Range	(0,6; 18,3)	(0,5; 15,6)	(0,5; 18,3)
Zeit vom mCRPC Stadium bis zur ersten Therapiedosis			
Mittelwert (SD)	0,32 (0,203)	0,43 (0,566)	0,38 (0,43)
Median	0,3	0,2	0,3
Range	(0,1; 0,9)	(0; 2,8)	(0; 2,8)
Vorthérapien			
Taxanhaltige Chemotherapie	12 (24,5%)	19 (37,3%)	31 (31%)
AR-gerichtete Therapie	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
AAP	15 (30,6%)	14 (27,5%)	29 (29%)
Radiotherapie	32 (65,3%)	25 (49%)	57 (57%)
Operation	29 (59,2%)	35 (68,6%)	64 (64%)
Radiotherapie und Operation	20 (40,8%)	17 (33,3%)	37 (37%)

Studie MAGNITUDE (Zielpopulation), Subgruppe: Patienten mit einem PSA-Wert unter Median zu Baseline			
Charakteristika	Niraparib/AAP N=49	AAP N=51	Gesamt N=100
Radiotherapie oder Operation	41 (83,7%)	43 (84,3%)	84 (84%)
Hormontherapie	48 (98%)	48 (94,1%)	96 (96%)
Andere Vortherapien			
Dexamethason	2 (4,1%)	1 (2%)	3 (3%)
Estramustin	0	1 (2%)	1 (1%)
Wirkstoffe in der klinischen Testung	1 (2%)	0	1 (1%)
Ipilimumab	0	0	0
Prednisolon	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Prednison	8 (16,3%)	11 (21,6%)	19 (19%)
Sipuleucel-T	1 (2%)	2 (3,9%)	3 (3%)
Gesamt	14 (28,6%)	17 (33,3%)	31 (31%)
Genmutationstyp			
BRCA1	6 (12,2%)	4 (7,8%)	10 (10%)
BRCA2	37 (75,5%)	40 (78,4%)	77 (77%)
ATM/BRCA1	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
ATM/BRCA2	1 (2%)	0	1 (1%)
BRCA1/CDK12	1 (2%)	0	1 (1%)
BRCA1/PALB2	1 (2%)	0	1 (1%)
BRCA2/CDK12	0	4 (7,8%)	4 (4%)
BRCA2/CHEK2	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
BRCA2/FANCA	0	1 (2%)	1 (1%)
BRCA2/PALB2	1 (2%)	0	1 (1%)
*Patienten, die ausschließlich Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen aufweisen.			
**Viszerale Metastasen enthalten Metastasen in Leber, Lunge und Nebenniere.			
Abkürzungen: AAP: Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, AR: Androgenrezeptor, ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, BRCA1: Breast Cancer Gene 1, BRCA2: Breast Cancer Gene 2, CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12, CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene, PSA: Prostataspezifisches Antigen, SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (13)			