Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 04.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **8**
Abkürzungsverzeichnis ... **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 75
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 105
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 105
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) ... 106
4.3.1.3.1.2 Bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS, PFS2) ... 115
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST, TSST) ... 128
4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS, FOSI) ... 146

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI) ... 159
4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE) ... 176
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 272
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 306
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 313
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 313
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 313
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 314
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 314
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 318
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 318
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 318
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 320
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 320
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 321
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 321
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 321
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 322
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 322
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 322
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 322
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 325
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 338
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 339
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 339
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 339
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 339
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 339
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 341
4.7 Referenzliste ... 341
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 349
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 354
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 357

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 358
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 399
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 436
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen..... 465

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1:Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 30
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 40
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-9: BRCA-Status der Gesamtpopulation der Studie 19 – RCT 85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation sowie Teilpopulationen nach BRCA-Status, FAS) 86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primärstudie sowie chinesische Kohorte, FAS) 91
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 106
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-17: Operationalisierung der Endpunkte PFS und PFS2 115
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-19: Ergebnisse für bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PFS-Beurteilung des BICR) 126

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Endpunkte TFST und TSST 128
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-24: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, Studie 19 139
Tabelle 4-25: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, Studie 19, Auflistung der Wirkstoffe 140
Tabelle 4-26: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, SOLO2 142
Tabelle 4-27: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, SOLO2, Auflistung der Wirkstoffe 143
Tabelle 4-28: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität 146
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-30: Ausgangswerte der patientenberichteten Morbidität (FOSI, EQ-5D VAS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung für die patientenberichtete Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die patientenberichtete Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-33: Operationalisierung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität 159
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-35: Ausgangswerte der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-O, TOI) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-38: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse (UE) 176
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE)in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE, die zum Tod führen, UE mit einem CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268
Tabelle 4-45: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 19 275
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Morbidität aus RCT - Studie 19 284
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT - Studie 19 285
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen aus RCT - Studie 19 286
Tabelle 4-49: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (Studie 19): Anzahl erwarteter signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich signifikanter Interaktionstests 291
Tabelle 4-50: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der SOLO2 293
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur Mortalität aus RCT - SOLO2 299
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur Morbidität aus RCT - SOLO2 301
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT - SOLO2 302
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen aus RCT – SOLO2 303
Tabelle 4-55: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (SOLO2 Primärstudie): Anzahl erwarteter signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich signifikanter Interaktionstests 305
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 314
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 315
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 315
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 316
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 316
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien 318
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 319
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 319

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 321
Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 329
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 339
Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 2. April 2018 350
Tabelle 4-68 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1947 to present: 3. April 2018 351
Tabelle 4-69 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Februar 2018 352
Tabelle 4-70 (Anhang): Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen 357
Tabelle 4-71 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel 358
Tabelle 4-72 (Anhang): Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib .. 358
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19 (D0810C00019) 400
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2 (D0816C00002) 419
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19 (D0810C00019) 437
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SOLO2 (D0816C00002) 447

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016) 111

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016) 111

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016) 112

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 112

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.017) 113

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Gepoolte Analyse, Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016 und SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 114

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 122

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 122

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 123

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 123

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017) 124

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 124

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017) 125

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, Gesamtpopulation, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 134

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, BRCAm, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 134

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, BRCAwt, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 135

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 135

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017) 136
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, Gesamtpopulation, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 136
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, BRCAm, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 137
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, BRCAwt, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016) 137
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 138
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017) 138
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 154
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 154
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 155
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - EQ-5D VAS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2010)..... 155
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 156
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010 156
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 157
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - EQ-5D VAS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)..... 157
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 167
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)..... 167

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 168
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 168
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 169
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 169
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 170
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 170
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 171
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 171
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 172
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 172
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 173
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 173
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010) 174
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016) 174

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 185
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 186
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 187
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 188
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 189
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 190
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 191
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 192
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 193
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 194
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 195
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 196
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 197
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 198
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 199
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 200
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 201
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 202
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 203
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 204

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 205
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 206
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 207
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 208
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 209
Abbildung 74: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation 418
Abbildung 75: Flow-Chart der Studie 19 BRCAm-Population 419
Abbildung 76: Flow-Chart der SOLO2 434
Abbildung 77: Flow-Chart der SOLO2 Chinesische Kohorte 435

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AUC	Area Under the Curve
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bd	Zweimal täglich (bis die)
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRCAm	Pathogene BRCA-Mutation (BRCA-mutated)
BRCAwt	BRCA-Wildtyp-Allel
CA-125	Cancer-Antigen 125
CHMP	Komitee für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
DCIS	Duktales Karzinom in situ
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FAS	Full Analysis Set
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende (pathogene) BRCA-Mutation
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
GCP	Good Clinical Practise
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz (Homologous Recombination deficiency)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Inzidenzdichte
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LSLV	Last Subject Last Visit
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
n. b.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
OCS	Ovarian Cancer-specific Subscale
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS/PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)/ bis zum zweiten Progress oder Tod
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAG	Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
sBRCA-Mutation	Somatische (somatic) (pathogene) BRCA-Mutation
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate–Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA-Mutation	(Pathogene) Tumor-BRCA-Mutation
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy) oder Tod
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TOI	Trial Outcome Index
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent

Abkürzung	Bedeutung
	Therapy) oder Tod
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VUS	Varianten unklarer Signifikanz (Variants of Uncertain Significance)
WBC	Leukozyten (White Blood Cells)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

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

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

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

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

Präambel

Olaparib (Lynparza® 50 mg Hartkapseln) wurde am 16. Dezember 2014 durch die Europäische Kommission für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: *Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).*

Über die Nutzenbewertung im bisherigen Anwendungsgebiet gem. § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hatte der Gemeinsame Bundesausschuss am 27. November 2015 erstmalig beschlossen (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166). Für das Zulassungsverfahren und die Nutzenbewertung bildeten die Ergebnisse der Studie D0810C00019 (Studie 19) die Grundlage.

Basierend auf den finalen Daten der Studie 19 sowie den Daten der Phase-III-Studie (SOLO2, D0816C00002) wurde Olaparib (Lynparza® 150/100 mg Filmtabletten) am 8. Mai 2018 von der Europäischen Kommission für das folgende erweiterte Anwendungsgebiet zugelassen: *Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-*

basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Dieses jetzt zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst somit das bisher für diesen Wirkstoff zugelassene (Teil-)Anwendungsgebiet komplett.

Im Rahmen des letzten Zulassungsverfahrens wurde der Status von Olaparib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens aufgehoben.

Es ergeben sich aufgrund der erweiterten Zulassung und der Aufhebung des Orphan Drug Status folgende Fragestellungen der Nutzenbewertung: Bewertung des Nutzens von Olaparib in dem Anwendungsgebiet, das im Vergleich zu dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet neu ist, sowie erneute Bewertung des Nutzens von Olaparib im bisherigen Anwendungsgebiet. Diese beiden Teilpopulationen sind im vorliegenden Dossier anhand der Daten der zulassungsrelevanten Studien (Studie 19 und SOLO2), die die bestverfügbare Evidenz für die beschriebenen Teilpopulationen darstellen, gemeinsam präsentiert.

Die beiden oben beschriebenen Teilpopulationen ergeben zusammen das komplette neu zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib. Aus medizinisch-wissenschaftlichen Erwägungen sowie unter Berücksichtigung der besonderen Verfahrens- und Zulassungskonstellation, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib für das gesamte neue Anwendungsgebiet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist groß ist die Wahrscheinlichkeit sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“?

Die begleitenden Fragestellungen – Bewertung des Nutzens von Olaparib in dem Anwendungsgebiet, das im Vergleich zu dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet neu ist, sowie erneute Bewertung des Nutzens von Olaparib im bisherigen Anwendungsgebiet– werden durch die o. g. ebenfalls beantwortet, da die beiden Teilanwendungsgebiete zusammen das komplette neu zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib ergeben.

Population

Als geeignete Population wurden ausschließlich Patientinnen betrachtet, welche gemäß zugelassener Indikation mit Olaparib behandelt werden dürften. Dies beinhaltet erwachsene Frauen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie partiell oder vollständig ansprechen.

Intervention

Als Intervention werden sowohl Daten zu Olaparib Tabletten (600 mg Tagesdosis) als auch Olaparib Kapseln (800 mg Tagesdosis) berücksichtigt, da die beiden Darreichungsformen in diesen Dosierungen bei Unterschieden in Bioverfügbarkeit als äquivalent in der Wirksamkeit und Verträglichkeit betrachtet werden.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen des Beratungsgespräches vom 15. September 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-136) „beobachtendes Abwarten“ als zVT benannt. In den Zulassungsstudien Studie 19 und SOLO2 erhielten Patientinnen verblindet Olaparib oder Placebo. Jegliche weitere medizinische Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm der Definition von „beobachtendem Abwarten“.

Endpunkte

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in onkologischen Indikationen sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden für die Zusatznutzenbewertung von Olaparib berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)
  - Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)[1]
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D VAS)[1] und der Subskala zur Erhebung der Symptomatik des Fragebogens FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian), des FOSI (FACT/National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Ovarian Symptom Index)[2]
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des Fragebogens FACT-O

[1] Studie SOLO2.
[2] Studie 19.

- und der abgeleiteten Subskala TOI (Trial Outcome Index)

- Sicherheit:
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE, die zum Tod führen
  - UE mit einem CTCAE-Grad ≥3 (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse)
  - UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)
  - UE nach PT mit CTCAE-Grad ≥3
  - SUE nach SOC und PT
  - UE von speziellem Interesse (UESI)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien gesucht, die oben genannte Population, Intervention und Vergleichstherapie sowie mindestens einen der oben genannten Endpunkte untersuchten.

Datenquellen

Die Identifizierung der herangezogenen Studien erfolgte durch unternehmenseigene Informationsquellen sowie durch Recherchen in medizinischen Datenbanken. Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane durchgeführt, als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern clincaltrials.gov, WHO-ICTRP (Weltgesundheitsorganisation-International Clinical Trials Registry Platform), EU-CTR (European Union Clinical Trials Register) und PharmNet.Bund.

Für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden zwei randomisierte, kontrollierte doppelblinde klinische Studien identifiziert und herangezogen, Studie 19 und SOLO2. Für das Dossier werden die Daten der vorliegenden Studienberichte und zusätzliche berechnete Analysen verwendet.

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht.

Für die beiden im Dossier dargestellten Studien wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Ein für die Ergebnisse eines Endpunkts als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung, sondern diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

Jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurde als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der beschriebenen Operationalisierung gegenübergestellt und verglichen. Aufgrund der stark unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Vergleichsarmen wurden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen berechnet. Alle Effektmaße werden mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden aus Ereigniszeitanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Interaktionen mit einem p-Wert <0,05 wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert. Die Ergebnisse der relevanten Studien wurden in einer qualitativen Evidenzsynthese zusammengefasst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Studie 19 und SOLO2, identifiziert und vollumfänglich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Studie 19 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem high-grade serösen Platin-sensitiven Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomrezidiv, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Die erste Patientin wurde am 28. August 2008 in die Studie eingeschlossen, die Datenerhebung ist nach 8-jähriger Studiendauer mit dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 09. Mai 2016 abgeschlossen.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Rezidiv als Platin-sensitiv eingestuft worden war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-Mutation nicht erforderlich. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung, da Kombination in der Erhaltung nicht möglich ist. Insgesamt wurden

265 Patientinnen in einem Verhältnis 1:1 entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Olaparib oder zur zVT, verblindet durch Placebo-Gabe, mittels Interactive Voice Response System (IVRS) zentral randomisiert (136 Patientinnen zu Olaparib und 129 Patientinnen zu Placebo).

Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum durch den Prüfarzt unter Verwendung von Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.0 festgestellten Progress oder Tod gewählt. Als weitere Endpunkte wurden OS, TFST, TSST, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE definiert.

Eine Behandlung nach dem Progress war per Protokoll nicht definiert. Insgesamt 4,7% der Patientinnen im Placebo-Arm erhielten einen PARP-Inhibitor als erste und 5,4% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als zweite Folgetherapie. Patientinnen im Placebo-Arm erhielten nach Progress ein PARP-Inhibitor im Rahmen anderer Studien.

Die Demografie und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen betrug rund 59 Jahre. Die Mehrheit der Patientinnen (>95%) war kaukasischer Abstammung. Die meisten Patientinnen hatten zu Studienbeginn einen guten Gesundheitszustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance-Status 0, >74%). Im Olaparib-Arm (Placebo-Arm) erhielten 44% (49%) der Patientinnen zwei vorangegangene Chemotherapielinien, während 56% (51%) der Patientinnen drei oder mehr vorangegangene Chemotherapielinien erhielten. Im Placebo-Arm erfuhren etwas mehr Patientinnen (49%) eine Komplettremission unter der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie im Vergleich zum Olaparib-Arm (42%). Die Zeit von der letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung betrug im Mittel rund 40 Tage in beiden Armen.

Die ursprünglich zugelassene Zielpopulation wird im Rahmen der Wiederbewertung im vorliegenden Dossier begleitend betrachtet. Für diesen Zweck wird zusätzlich zu der Gesamtpopulation der Studie 19 auch die Subpopulation der Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen (BRCAm-Population), ergänzend dargestellt.

SOLO2 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioiden Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Alle Patientinnen waren Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Mutation. Die erste Patientin wurde am 06. August 2013 in die Studie eingeschlossen.

Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung, da Kombination in der Erhaltung nicht möglich war. Insgesamt wurden 295 Patientinnen in einem Verhältnis 2:1 entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Olaparib oder zur zVT,

verblindet durch Placebo-Gabe, mittels IVRS/Interactive Web Response System (IWRS) zentral randomisiert (196 Patientinnen zu Olaparib und 99 Patientinnen zu Placebo). Zum Datenschnitt vom 19. September 2016 befanden sich noch 96 Patientinnen unter Studientherapie und 107 Patientinnen in der Nachbeobachtung. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts beträgt somit bis zu drei Jahre.

Der primäre Endpunkt war vergleichbar zur Studie 19, das PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung der RECIST-Kriterien 1.1. Sekundäre Endpunkte beinhalteten PFS2, OS, TFST, TSST, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Auch in dieser Studie war nach einer Progression eine Folgebehandlung per Protokoll nicht definiert. Da Olaparib zu der Zeit schon in vielen Ländern auf dem Markt verfügbar war, erhielten zum Zeitpunkt der Datenanalyse 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste und 5,1% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als zweite Folgetherapie. Diese unbeabsichtigte, aber nachvollziehbare Verzerrung ist bei der Interpretation der Endpunkte, welche nach dem Progress erhoben wurden, zu beachten.

Demografische- und Baseline-Charakteristika zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm waren insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter in beiden Armen betrug 57 Jahre. Die meisten Patientinnen hatten einen guten Gesundheitszustand (ECOG-Performance-Status 0, 81%). Seröse Histologie trat am häufigsten auf (>90%), eine endometrioide Histologie wurde bei 6% der Patientinnen berichtet. Im Olaparib-Arm (Placebo-Arm) hatten 55% (61%) der Patientinnen zwei vorangegangene Chemotherapielinien, während 45% (39%) der Patientinnen drei oder mehr vorangegangene Chemotherapielinien erhielten. Der Anteil an Patientinnen, welche unter der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie eine Komplettremission erfahren haben, lag in beiden Studienarmen bei 47%. Die Zeit von der letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung betrug im Mittel rund 43 Tage.

Die Behandlungsdauer war in beiden Studien patientenindividuell. Die Studientherapie konnte bis zur bestätigten Progression fortgeführt werden bzw. so lange die Patientin nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte. Wenn die Studientherapie aufgrund eines Rezidivs beendet wurde, wurden die Patientinnen anschließend bis zum Versterben nachbeobachtet.

Zusätzlich zu etwas anderen Einschlusskriterien und deutlich unterschiedlicher Datenreife der beiden Studien, befanden sich die Patientinnen in SOLO2 möglicherweise in einem früheren Erkrankungsstadium, da die Patientinnen im Mittel zwei Jahre jünger waren und häufiger nur zwei vorhergehende Chemotherapielinien hatten. Auf der anderen Seite wurden Patientinnen in Studie 19 deutlich häufiger im Rezidiv einer zytoreduktiven Chirurgie (31,7%) unterzogen als in SOLO2 (9,5%). Aufgrund dieser Unterschiede sowie methodischer Limitationen bei nur zwei Studien wurde anstatt einer meta-analytischen, eine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.

Der Abgleich der beiden Studien mit den Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms [QS-OVAR]-Daten) zeigt, dass die Daten der Studie 19 und SOLO2 auf den deutschen Versorgungskontext gut übertragbar sind.

Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm in beiden Studien wurden Ereigniszeitanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, eine potenzielle Verzerrung hierdurch wurde also adäquat berücksichtigt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien als Wirksamkeitsendpunkt vorab definiert und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

Bei finaler Auswertung der Studie 19 nach acht Jahren Studienlaufzeit waren in dieser schwerkranken Population noch 28% der Frauen im Olaparib-Arm am Leben, dieser Anteil ist doppelt so hoch wie im Placebo-Arm, hier sind noch 13% der Patientinnen am Leben. Die Patientinnen verstarben im Median nach weniger als 2,5 Jahren (27,8 Monate im Placebo-Arm versus 29,8 Monate im Olaparib-Arm). Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]; p-Wert: 0,73 [0,55;0,95]; 0,0214). Dies entspricht einem um 27% geringeren Risiko zu versterben im Olaparib-Arm und dies obwohl Patientinnen im Placebo-Arm häufiger PARP-Inhibitoren als Folgetherapie erhalten haben. Der vorteilhafte Effekt von Olaparib zeigt sich auch bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation. Hier zeigte sich ein um rund fünf Monate längeres medianes Gesamtüberleben (34,9 Monate versus 30,2 Monate, HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42;0,93]; 0,0214). Dies entspricht einer Risikoverminderung um 38% zu versterben.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden ersten Auswertung (Datenschnitt zur Analyse des primären Endpunkts PFS nach drei Jahren Studienlaufzeit) zeigen sich in SOLO2 erwartungsgemäß für das Gesamtüberleben numerische aber statistisch nicht signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif anzusehen. Im Olaparib-Arm waren 45 von 196 Patientinnen (23%) verstorben, im Placebo-Arm 27 von 99 Patientinnen (27%). Das HR lag bei 0,80 ([95%-KI]; p-Wert: [0,50;1,31]; 0,4267). Darüber hinaus ist der Endpunkt in SOLO2 möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da mehr als ein Viertel der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten hat. Auf Verlangen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde eine auf Patientenebene gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens der beiden Studien (Studie 19 und SOLO2) durchgeführt. Das mediane Überleben betrug für Patientinnen des Olaparib-Arms 38 Monate, im Placebo-Arm waren es 32 Monate, es ergab sich also ein um sechs Monate verlängertes medianes Überleben unter der Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI] 0,74 [0,59;0,94]).

Diese Analyse unterstützt damit den Beleg einer relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Olaparib.

Die Studien belegen damit eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Eine relevante Lebensverlängerung ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität ist in Anbetracht der Schwere der Erkrankung ein bedeutender, noch nie erreichter Vorteil der Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde a priori in beiden Studien als primärer Studienendpunkt definiert und erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zur vom Prüfarzt diagnostizierten Progression des Ovarialkarzinoms oder zum Tod jeglicher Ursache. In den beiden Studien führte die Erhaltungstherapie mit Olaparib zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS.

In Studie 19 waren zum Zeitpunkt der Auswertung mit rund 66% mehr als doppelt so viele Patientinnen ohne einen weiteren Progress am Leben als im Placebo-Arm (28%). Das mediane PFS betrug 8,4 Monate im Olaparib-Arm und 4,8 Monate im Placebo-Arm und das HR von 0,35 zeigt statistische Signifikanz ([95%-KI]; p-Wert: [0,25;0,49]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung für ein Rezidiv oder Versterben um 65% (Studie 19) und einer Verlängerung des medianen PFS um rund 4 Monate. Bei Patientinnen der Studie 19, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen, wurde der Progress bzw. der Tod im Olaparib-Arm mit 11,2 Monaten im Median um mehr als ein halbes Jahr hinausgezögert im Vergleich zu 4,3 Monaten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10;0,31]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoreduktion ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben von 82%.

Unter Langzeitbehandlung mit der Studienmedikation befanden sich mehr als sechs Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin in Studie 19 noch 14 Patientinnen (10,3%) im Olaparib-Arm und eine Patientin im Placebo-Arm.

In SOLO2 waren zum Zeitpunkt der Auswertung mit rund 45% ebenfalls mehr als doppelt so viele Patientinnen ohne einen weiteren Progress am Leben im Vergleich zu 20% im Placebo-Arm. Das mediane PFS betrug 19,1 Monate im Olaparib-Arm und 5,5 Monate im Placebo-Arm und das HR von 0,30 zeigt statistische Signifikanz ([95%-KI]; p-Wert: [0,22;0,41]; <0,0001). Das entspricht einer Risikoreduktion ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben von 70% und einer Verlängerung des medianen PFS um rund 14 Monate. Der Anteil an Patientinnen in SOLO2, welche sechs Monate nach der letzten Platin-Gabe vor Randomisierung ohne Progress lebten und somit weiterhin als Platin-sensitiv eingestuft werden können, ist im Olaparib-Arm 2,1-fach größer (Anteil progressionsfreier Patientinnen unter Olaparib 82,8% versus Placebo 39,3%). Für diese Patientinnen stehen theoretisch bei einem nachfolgenden Progress weiterhin Platin-haltige Chemotherapien als Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Das progressionsfreie Überleben 2 wurde a priori nur in SOLO2 als sekundärer Studienendpunkt definiert und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zur vom Prüfarzt diagnostizierten zweiten Progression des Ovarialkarzinoms oder zum Tod jeglicher Ursache.

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 64% der Patientinnen im Olaparib-Arm noch keinen zweiten Progress oder Tod erfahren, im Vergleich zu 50% der Patientinnen im Placebo-Arm. Das mediane PFS2 im Placebo-Arm betrug 18,4 Monate und wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht. Auch für diesen Endpunkt liegt ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]; p-Wert von 0,50 [0,34;0,72]; 0,0002) zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. Dies entspricht einer Risikoverminderung für ein zweites Rezidiv oder Versterben um 50%. Auch dieser Endpunkt ist möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie nach dem Progress erhalten hatten.

Da beide Studien ein statistisch signifikant und klinisch relevant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib zeigten, ist eine bisher nicht erreichte patientenrelevante große Verbesserung im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen belegt. Die Patientinnen können unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erfahren, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut um den Progress oder den eigenen Tod und die Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bildet die klinische Relevanz des Krankheitsprogresses ab, da die Initiierung einer weiteren Krebstherapie nicht per Studienprotokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Darüber hinaus ist der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz und direkt patientenrelevant. TFST wurde in beiden Studien erhoben und erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zur Initiierung einer weiteren ersten Folgetherapielinie oder zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt liegt in beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 hatten im Placebo-Arm fast alle Patientinnen (97%) eine Folgetherapie erhalten oder waren verstorben. Im Olaparib-Arm waren es rund drei Viertel (78%, Datenschnitt 09. Mai 2016). Die mediane TFST betrug 13,3 Monate im Olaparib-Arm und 6,7 Monate im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,39 [0,30;0,52]; <0,0001). Dies entspricht einer TFST-Verlängerung um rund sieben Monate sowie einer Risikoverminderung für Initiierung einer ersten Folgetherapie oder Versterben um 61%. Dies bestätigt die Patientenrelevanz des beobachteten PFS-Vorteils, den die Patientinnen unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib erfahren. Bei den Patientinnen, die eine pathogene BRCA-Mutation tragen, zeigten sich

konsistente Ergebnisse zu der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,33 [0,22;0,49]; <0,0001).

In SOLO2 dauerte es im Olaparib-Arm im Median fast zwei Jahre länger als im Placebo-Arm bis die Patientinnen den Endpunkt TFST erreichten (27,9 versus 7,1 Monate; HR [95%-KI]; p-Wert: 0,28 [0,21;0,38]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung für die Initiierung einer ersten Folgetherapie oder zu versterben um 72% und bestätigt genauso wie schon in Studie 19 beobachtet, den PFS-Vorteil, den die Patientinnen unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib erfahren, als patientenrelevant.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte der Olaparib-Erhaltungstherapie auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der ersten nachfolgenden Behandlung. Es ist ein klinisch bedeutsames und patientenrelevantes Therapieziel die nachfolgenden therapeutischen Optionen zu erhalten, insbesondere da beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Therapieoptionen mit jedem weiteren Rezidiv reduzieren. TSST wurde in beiden Studien erhoben und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zur Initiierung einer weiteren zweiten Folgetherapielinie oder zum Tod jeglicher Ursache.

Der beobachtete Vorteil hinsichtlich einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich auch für TSST. Für TSST liegt in beiden Studien ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 hatten zum Zeitpunkt der Auswertung (09. Mai 2016) im Olaparib-Arm 77% der Patientinnen im Vergleich zu 93% im Placebo-Arm den Endpunkt TSST erreicht. Die mediane Zeit bis zum TSST betrug 19,1 Monate im Olaparib-Arm bzw. 14,8 Monate im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,53 [0,40;0,69]; <0,0001). Dies entspricht einer Verlängerung von TSST von vier Monaten und einer Risikoverminderung für Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder Versterben um 47%. Bei den Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen, zeigten sich konsistente Ergebnisse zu der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,43 [0,29;0,64]; <0,0001).

In SOLO2 betrug zum Zeitpunkt der Auswertung das HR 0,37 ([95%-KI]; p-Wert: [0,26;0,53]; <0,0001), die mediane TSST wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht, die Daten sind noch als unreif zu betrachten. Die Verlängerung der TSST entspricht einer Risikoverminderung für Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder Versterben um 63%. Auch dieser Endpunkt ist möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da mehr als 22% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie nach dem Progress erhalten haben.

Da es sich bei den Folgetherapien in der Regel um Chemotherapien handelt, erlebten die Patientinnen eine relevante und wünschenswerte Verzögerung bis zum Einleiten von weiteren zytotoxischen Chemotherapien. Es handelt sich hier um einen Beleg eines patientenrelevanten

Vorteils im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen.

Patientenberichtete Endpunkte

Hinsichtlich der patientenberichteten Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Deskriptiv lässt sich jedoch feststellen, dass die Patientinnen beider Studien zu Studienbeginn eine gute und in beiden Behandlungsarmen vergleichbare patientenberichtete Lebensqualität sowie patientenberichtete Morbidität - gemessen anhand des FACT-O mit den Subskalen TOI und FOSI und der VAS des EQ-5D - zeigten. Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität wurde in beiden Studien keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Skalenwerte der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität waren bereits zu Beginn der Studien hoch und können sich folglich nur schwer verbessern. Auch die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität zeigten in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der vorliegenden Therapiesituation des rezidivierten Ovarialkarzinoms ist das primäre Therapieziel eine Verlängerung des Überlebens verbunden mit einer möglichst langen rezidivfreien, symptomfreien Zeit sowie dem Erhalt der Lebensqualität. Unter Olaparib ist eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zu beobachten, die mit einer stabilen Lebensqualität und ohne Zunahme der patientenberichteten Symptomatik im Vergleich zur zVT einhergeht.

Sicherheit

Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wird und Olaparib wie alle Arzneimittel auch Nebenwirkungen hat. Darüber hinaus ergeben sich durch die sehr gute Wirksamkeit von Olaparib deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten hinsichtlich der UE und damit auch ein erhöhtes Risiko für ein häufigeres Auftreten von UE. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, werden Ereigniszeitenanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigen sich unter der Behandlung mit Olaparib eine höhere UE-Gesamtrate und häufigere UE mit CTCAE-Grad ≥3 als unter Placebo. Hinsichtlich SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine signifikanten Unterscheide zwischen den Behandlungsarmen. Zu den UE, welche in Studie 19 und/oder SOLO2 statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkamen, zählen Fatigue, Husten, Dyspnoe, Anämie, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Geschmackstörungen, Kopfschmerzen und erhöhtes Serumkreatinin. Alle diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Das einzige UE mit CTCAE-Grad ≥3, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Insgesamt ist

das Nebenwirkungsprofil von Olaparib in der Regel von geringer bis mittelschwerer Belastung für die Patientinnen, so dass es nicht zur Verschlechterung der Lebensqualität bzw. zum Therapieabbruch führt und von erfahrenen Gynäkologen und Onkologen gut zu behandeln ist.

Fazit

Zusammenfassend zeigt sich für Patientinnen mit dieser schweren, tödlichen Krebserkrankung, die eine Olaparib Erhaltungstherapie erhalten, ein Beleg für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung der Morbidität sowie eine deutliche Verlängerung der Lebensdauer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die patientenrelevante Verzögerung der Krankheitsprogression ist nicht nur mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern auch mit dem Hinauszögern der Folgetherapien, bei denen es sich in der hier beschriebenen Krankheitssituation in der Regel um Chemotherapien handelt, verbunden. Somit erleben die Patientinnen unter Olaparib eine relevante und wünschenswerte Verzögerung bis zum Einleiten von weiteren zytotoxischen Chemotherapien. Demnach erfahren die Patientinnen einen deutlich längeren Zeitraum, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und sie sich nicht akut um den Progress oder den eigenen Tod sowie die Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen.

Darüber hinaus haben die Patientinnen in dieser - durch die aktive Erhaltungstherapie mit Olaparib verlängerten - Lebenszeit eine vergleichbare Lebensqualität und patientenberichtete Morbidität wie die Patientinnen unter zVT.

Die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden unerwünschten Ereignisse sind zum Großteil leicht bis mittelschwer, führen in der Regel nicht zum Therapieabbruch und sind von erfahrenen Onkologen/Gynäkologen gut behandelbar. Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich eine gute Verträglichkeit von Olaparib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Resultate zum Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten quantifizierend und unter Berücksichtigung der jeweiligen Wahrscheinlichkeit zusammen.

Tabelle 4-1:Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

	Olaparib		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]; p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Studie 19	98/136 (72,1)	29,8	112/129 (86,8)	27,8	0,73 [0,55;0,95]; 0,0214	
Studie 19 BRCAm	49/74 (66,2)	34,9	50/62 (80,6)	30,2	0,62 [0,42;0,93]; 0,0214	
SOLO2	45/196 (23,0)	NE[a]	27/99 (27,3)	NE[a]	0,80 [0,50;1,31]; 0,4267	
Morbidität						
Bestätigter Progress (PFS)						Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Studie 19	60/136 (44,1)	8,4	94/129 (72,9)	4,8	0,35 [0,25;0,49]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	26/74 (35,1)	11,2	46/62 (74,2)	4,3	0,18 [0,10;0,31]; <0,0001	
SOLO2	107/196 (54,6)	19,1	80/99 (80,8)	5,5	0,30 [0,22;0,41]; <0,0001	
Zweiter bestätigter Progress (PFS2)						
SOLO2	70/196 (35,7)	NE	49/99 (49,5)	18,4	0,50 [0,34;0,72]; 0,0002	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)						
Studie 19	106/136 (77,9)	13,3	124/128 (96,9)	6,7	0,39 [0,30;0,52]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	55/74 (74,3)	15,6	59/62 (95,2)	6,2	0,33 [0,22;0,49]; <0,0001	
SOLO2	92/196 (46,9)	27,9	79/99 (79,8)	7,1	0,28 [0,21;0,38]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)						
Studie 19	104/136 (76,5)	19,1	119/128 (93,0)	14,8	0,53 [0,40;0,69]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	53/74 (71,6)	21,4	56/62 (90,3)	15,3	0,43 [0,29;0,64]; <0,0001	
SOLO2	68/196 (34,7)	NE[b]	60/99 (60,0)	18,2	0,37 [0,26;0,53]; <0,0001	

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Patientenberichtete Endpunkte						
FOSI (Zeit bis Verschlechterung)						Kein Zusatznutzen
Studie 19	77/117 (65,8)	2,8	67/115 (58,3)	3,7	1,22 [0,88;1,71]; 0,1579	
Studie 19 BRCAm	45/66 (68,2)	2,8	35/56 (62,5)	3,7	1,15 [0,74;1,81]; 0,4621	
EQ-5D VAS (Zeit bis Verschlechterung)						
SOLO2	113/187 (60,4)	12,5	60/97 (61,9)	5,6	0,77 [0,56;1,06]; 0,0929	
FACT-O (Zeit bis Verschlechterung)						
Studie 19	48/114 (42,1)	10,2	42/111 (37,8)	7,4	0,90 [0,59;1,37]; 0,7338	
Studie 19 BRCAm	24/63 (38,1)	NE	18/53 (34,0)	8,3	0,96 [0,52;1,80]; 0,7282	
SOLO2	91/183 (49,7)	19,4	41/94 (43,6)	16,2	0,98 [0,68;1,44]; 0,8413	
TOI (Zeit bis Verschlechterung)						
Studie 19	54/115 (47,0)	7,5	42/111 (37,8)	7,4	1,12 [0,75;1,69]; 0,6805	
Studie 19 BRCAm	29/64 (45,3)	7,5	21/53 (39,6)	5,1	1,01 [0,58;1,81]; 0,8910	
SOLO2	107/186 (57,5)	12,9	47/95 (49,5)	14,5	1,09 [0,78;1,56]; 0,5512	

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit						
UE						Kein Zusatznutzen
Studie 19	132/136 (97,1)	0,1	119/128 (93,0)	0,3	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	
Studie 19 BRCAm	72/74 (97,3)	0,1	58/62 (93,5)	0,3	1,92[1,34;2,77]; 0,0012	
SOLO2	192/195 (98,5)	0,1	94/99 (94,9)	0,2	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	
SUE						
Studie 19	31/136 (22,8)	67,9	11/128 (8,6)	42,0	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	
Studie 19 BRCAm	19/74 (25,7)	67,9	6/62 (9,7)	42,0	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	
SOLO2	35/195 (17,9)	NE	8/99 (8,1)	NE	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	
Therapieabbruch aufgrund von UE						
Studie 19	8/136 (5,9)	NE	2/128 (1,6)	NE	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	
Studie 19 BRCAm	6/74 (8,1)	NE	0/62	NE	RR[c]: 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010	
SOLO2	21/195 (10,8)	NE	2/99 (2,0)	NE	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
Studie 19	2/136 (1,5)	NE	0/128	NE	RR[c]: 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158	
Studie 19 BRCAm	2/74 (2,7)	NE	0/62	NE	RR[c]: 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513	
SOLO2	1/195 (0,5)	NE	0/99	NE	RR[c]: 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938	
UE mit einem CTCAE-Grad ≥3						
Studie 19	59/136 (43,4)	22,9	28/128 (21,9)	NE	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	
Studie 19 BRCAm	31/74 (41,9)	56,8	11/62 (17,7)	NE	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	
SOLO2	72/195 (36,9)	NE	18/99 (18,2)	NE	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	

a: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten.
b: Mediane TSST im Behandlungsarm mit Olaparib noch nicht erreicht.

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
c: Keine Ereignisse im Placebo-Arm, HR nicht berechenbar, daher wird das RR zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.						
BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress oder Tod, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala						

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen mit einer Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass eine Behandlung von Patientinnen der Zielpopulation mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele einer Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber dem beobachtenden Abwarten bietet. Olaparib erzielte im Vergleich zur zVT eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum ersten und zweiten bestätigten Progress, sowie der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie oder Tod. Auch wenn die Erhaltungstherapie mit Olaparib mit einem häufigeren Auftreten unerwünschter Ereignisse einhergeht als das beobachtende Abwarten, wurde kein negativer Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität und Morbidität beobachtet.

Für die Kategorie **Mortalität** liegt für eine Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Die Ergebnisse in der Kategorie **Morbidität** zu den Endpunkten bestätigter Progress (PFS, PFS2) und Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST, TSST) ergaben **einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, der sich in einer für die Patientinnen spürbaren großen Verzögerung des Progresses sowie des Einsatzes weiterer Folgetherapien und der damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie begründen lässt. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Die Ergebnisse zur **patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität** unterstreichen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als die für die Patientinnen wertvolle Lebenszeit. Es ist bemerkenswert, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung und folglich keine Nebenwirkungen erfahren.

Bei der Betrachtung des Endpunkts **Sicherheit** zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis mittelschwer waren, nicht zum Therapieabbruch führten und von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar waren. Unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Die gleiche Bewertung des Zusatznutzens ergibt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Bei einem großen bis deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit, einem gut behandelbaren Sicherheitsprofil und einer gleichbleibenden Lebensqualität ist insgesamt von einem beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen. Die Patientinnen erhalten mit Olaparib eine wirksame Therapieoption, mit der einige von ihnen über eine sehr lange Zeit mit ihrer unheilbaren Erkrankung lebenswert leben können.

In der **Gesamtschau** der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der unheilbaren Erkrankung ergibt sich gegenüber der zVT, im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, aufgrund:

- einer für die betroffenen Frauen weit mehr als moderaten Verlängerung der Überlebenszeit und
- einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens

ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Olaparib für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

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).

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

Das Ovarialkarzinom (der Eierstockkrebs) gehört mit 3,2% aller bösartigen Neuerkrankungen (ca. 7.250 Patientinnen) im Jahr 2014 in Deutschland zu den seltenen malignen Neubildungen. Betrachtet man jedoch bei Frauen die jährlichen krebsbedingten Sterbefälle, so versterben ca. 5,3% aller Krebsfälle (ca. 5.354 Patientinnen) infolge eines Ovarialkarzinoms [1]. Eierstockkrebs ist damit nach Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Da bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten vorhanden sind, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist [2-4]. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 41% und ist damit im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen gering [1].

Die S3-Leitlinie (Version 2.1, November 2017) hat die neue Klassifikation der WHO der Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane aus dem Jahre 2014 übernommen und fasst Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) als eine Tumorentität zusammen [4]. Die empfohlene Therapie des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst eine zytoreduktive Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorresektion gefolgt von einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie in der Erstlinie. Bei Rezidivierung ist erneut ggf. eine

chirurgische Intervention indiziert und nachfolgend eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie bei Platinsensitivität. Bei Platin-resistenten Rezidiven wird eine Monochemotherapie empfohlen [4]. Die bei einem Ovarialkarzinom indizierten Platin-haltigen oder auch Nicht-Platin-haltigen Chemotherapien sind aggressiv und mit schwerwiegenden Toxizitäten und Belastungen für die Patientinnen verbunden [4].

Das rezidivierte Ovarialkarzinom ist eine unheilbare Erkrankung [5]. Falls eine Rezidivoperation nicht in Frage kommt, steht eine limitierte Anzahl Chemotherapien zur Verfügung. Bevacizumab kann in Kombination mit einer Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie bis zum Progress als Monotherapie gegeben werden. Die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen derzeit PARP-Inhibitoren als einzige therapeutische Option im Rahmen einer Erhaltungstherapie nach erfolgter chemotherapeutischer Behandlung für einige Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiviertem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, die auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben [4, 6, 7]. Olaparib deckt als PARP-Inhibitor den Bedarf für eine neue, effektive Behandlungsmöglichkeit mit einem tolerablen Nebenwirkungsprofil, welche das Auftreten eines Rezidivs hinauszögern bzw. eine erreichte Tumorremission erhalten und somit weitere Chemotherapien hinauszögern.

Fragestellung

Olaparib (Lynparza®) ist zugelassen für erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR) [8]. Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch vollumfänglich das Anwendungsgebiet: Olaparib ist angezeigt als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR) [9]. Aufgrund dessen umfasst das vorliegende Dossier der Nutzenbewertung Daten von Patientinnen unabhängig von einer BRCA-Mutation, sowie begleitend auch Daten von Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen.

Die zVT ergibt sich aus der zugelassenen Indikation und dem Beratungsgespräch beim G-BA [10]:

Beobachtendes Abwarten

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib in der oben definierten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA vergebenen zVT.

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen von Olaparib wird für die Zulassungspopulation bestimmt. Diese umfasst erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen

Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR).

Intervention

Die empfohlene Olaparib-Dosis beträgt:

- entweder 300 mg (zwei Filmtabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (insgesamt 4 Filmtabletten) [8]
- oder 400 mg (acht Hartkapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg (insgesamt 16 Hartkapseln) [9].

Die beiden Darreichungsformen sind in den oben genannten Dosierungen äquivalent in der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Olaparib spätestens acht Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen.

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgespräches am 15. September 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-136) hat der G-BA beobachtendes Abwarten als Vergleichstherapie benannt [10]. Der G-BA definiert Beobachtung bzw. beobachtendes Abwarten als ein Vorgehen bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) regelhaft durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen des behandelnden Arztes [11].

Diesem Vorschlag wird im vorliegenden Dossier gefolgt und der Zusatznutzen von Olaparib entsprechend gegenüber beobachtendem Abwarten dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib erfolgt anhand der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.

Studientypen

Alle in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich im Rahmen von RCT untersuchen. Doppelblinde RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer medizinischen Intervention. Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf der Basis von RCT.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Die im Folgenden und in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung geeignet sind:

Patientenpopulation

Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die aktuell auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR). Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 beschrieben ist das Anwendungsgebiet der Erstzulassung davon vollständig umfasst.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist entweder Olaparib (Filmtabletten) 300 mg (zwei Filmtabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg, oder Olaparib (Hartkapseln) 400 mg (acht Hartkapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg, als Monotherapie für die Erhaltungstherapie.

Da die beiden Darreichungsformen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit aufweisen, dürfen die Tabletten und die Kapseln nicht in einem Verhältnis von 1:1 dosiert werden, sondern sind in der Dosierung 0,75:1 als äquivalent zu betrachten.

Vergleichstherapie

Gemäß der G-BA Beratung vom 15. September 2017 wurde beobachtendes Abwarten als zVT definiert. Entsprechend methodischer Vorgabe RCT zu berücksichtigen, werden nur Studien betrachtet, welche die zVT im Kontrollarm umgesetzt haben.

Die Wahrscheinlichkeit bzw. das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie wird anhand eines direkten Vergleichs gegenüber der zVT quantifiziert.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität, hierzu gehören in der vorliegenden Indikation unter anderem bestätigter erster oder zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2), Zeit bis zur ersten oder zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST), Symptome wie (abdominale) Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Zunahme der Miktionsfrequenz, Ileus, Aszites und Fatigue sowie andere patientenberichtete Endpunkte
- Patientenberichte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
- Unerwünschte Ereignisse

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Studientypen

Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, weil diese, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung mindestens eines der oben genannten patientenrelevanten Endpunktes erlauben.

Publikationstyp

Es werden verfügbare Vollpublikationen, Registereinträge und Ähnliches eingeschlossen, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	E1	**A1**
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidiviertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die zum Zeitpunkt des Studienstarts auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	• Unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Primärdiagnostiziertes Ovarialkarzinom • Ovarialkarzinom nicht epithelialen Ursprungs • Platin-resistentes Rezidiv • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien
	E2	**A2**
Intervention (I)	Olaparib Monotherapie als Erhaltungstherapie: zweimal täglich 400 mg (Hartkapseln) oder zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten)	• Abweichende Dosierungen von Olaparib • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen • Ausschließlich Kombination mit Chemotherapie ohne Erhaltungstherapie • Therapie ohne vorangegangene Chemotherapie
	E3	**A3**
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Beobachtendes Abwarten (bei verblindeten Studien: Placebo)	Aktiv vergleichende Studien
	E4	**A4**
Endpunkte (O)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität (z. B. OS) • Morbidität (z. B. PFS, TFST, Symptome wie Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen usw.) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Sicherheit (z. B. Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse/UE)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E5	**A5**
Studientypen	RCT	Andere Studientypen[a]: • Nicht randomisierte vergleichende Studien • Einarmige Studien • Nicht interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien [case control studies]) usw.) • Einzelfallberichte (case reports)
	E6	**A6**
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
	E7	**A7**
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Reviews; Nachrichtenartikel; Meeting-Abstracts oder –Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.

a: Sollten keine geeignete RCT identifiziert werden, wird eine Ausweitung der Einschlusskriterien auf andere Studientypen in Betracht gezogen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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.

Beschreibung der Suche

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity) verwendet [12]. Für Cochrane wurde kein Filter verwendet, da die Datenbank bereits auf RCT eingeschränkt ist. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Der Prozess zur Selektion geeigneter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (http://ovidsp.ovid.com/) durchgeführt. Es erfolgten keine generellen Einschränkungen bezüglich Sprache oder Jahr.

Je nach Ergebnis der Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Olaparib werden weitere Recherchen für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen in Betracht gezogen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreibung der Suche

Die Studienregistersuche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Um alle verfügbaren Studiendaten zu Olaparib für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können, wurde eine systematische Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien, gemäß der Vorgaben der VerfO [13], in den medizinischen Studienregistern ClinicalTrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Der Prozess zur Selektion von zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die detaillierten, für die einzelnen Studienregister angepassten, Suchstrategien und die aus den Suchen resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dargestellt.

Je nach Ergebnis der Registersuche für das zu bewertende Arzneimittel Olaparib werden weitere Suchen für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen in Betracht gezogen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel identifizierten Studien werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Auf diese Weise identifizierte potenziell relevante Publikationen werden im Volltext gesichtet und erneut nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Personen selektiert. Im Anschluss ist vorgesehen, die als relevant identifizierten Studien mit den schon bekannten Studien abzugleichen und falls zutreffend, dem Studienpool hinzuzufügen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der im vorliegenden Dossier diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Die zur Bewertung notwendigen Informationen und Daten wurden dem jeweiligen Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der VerfO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei folgende Aspekte bewertet [13]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Studientherapie für Patienten und behandelnde Ärzte/Studienpersonal
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Ein als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse eines Endpunkts wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Ein für die Ergebnisse eines Endpunkts als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] 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.

Detailinformationen zu Design und Methodik werden für alle zur Fragestellung relevanten Studien extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart 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

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten aus den randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien, Studie 19 und SOLO2.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Rasse (Weiß; Schwarz oder Afroamerikanisch; Asiatisch; Andere)
- Anzahl aller vorherigen Chemotherapien (2 Chemotherapien; ≥3 Chemotherapien)
- Behandlungen vor Studienbeginn (Chemotherapie, Radiotherapie, Studie 19: Immun-/hormonale Therapie, Andere systemische Krebstherapien, SOLO2: Platin-haltige Therapie in Kombination mit Bevacizumab, Andere Therapie in Kombination mit Bevacizumab, Hormonale Therapie, Andere Prüfpräparate, zytoreduktive Operation nach letzter Progression)
- Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien (2 Chemotherapien; ≥3 Chemotherapien)
- Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)
- Ethnische Abstammung (Jüdisch, Nicht-Jüdisch[6]; Hispanisch, Nicht-Hispanisch[7])
- Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (PR, CR)
- Platinsensitivität (Auftreten des Rezidivs im Zeitfenster von >6 Monate ≤12 oder >12 Monate nach Abschluss der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung)
- ECOG-PS (0, 1, 2, unbekannt)
- Primäre Tumorlokalisation (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritoneal-karzinom, Andere)
- Tumordifferenzierungsgrad (G1 [gut differenziert], G2 [mäßig differenziert], G3 [gering differenziert], G4 [undifferenziert], GX [nicht bewertbar])

[6] Studie 19.
[7] Studie SOLO2.

- BRCA-Status: pathogene BRCA-Mutation (BRCAm, BRCAwt) oder Varianten unklarer Signifikanz (VUS) oder Status fehlend

Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben. Für kategoriale Merkmale werden die beobachteten absoluten Häufigkeiten sowie die relativen Anteile berichtet.

Die Patientencharakteristika werden jeweils für beide Studien dargestellt. Für Studie 19 werden zusätzlich die Patientencharakteristika der Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation (BRCAm) sowie Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation (BRCAwt) dargestellt. In SOLO2 wurde zwecks Zulassung in China eine Kohorte von insgesamt 32 chinesischen Patientinnen mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung nachrekrutiert. Die Daten dieser Kohorte werden der Vollständigkeit halber ebenfalls dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wird nicht von den in der Formatvorlage geforderten Vorgaben zur Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgewichen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den ausgewählten Studien erhoben und sollen für alle dargestellten Populationen berücksichtigt werden:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)
  - Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)[8]
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der EQ-5D VAS[8] und der Subskala zur Erhebung der Symptomatik des Fragebogens FACT-O, des FOSI[9]
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des Fragebogens FACT-O
  - und der abgeleiteten Subskala TOI
- Sicherheit:
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
    - UE

[8] Studie SOLO2.
[9] Studie 19.

- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE, die zum Tod führen
- UE mit einem CTCAE-Grad ≥3
- UE nach SOC und PT
- UE nach PT mit CTCAE-Grad ≥3
- SUE nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse (UESI)

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der im Folgenden beschriebenen Operationalisierung für beide Studien dargestellt, sofern der jeweilige Endpunkt in der Studie erhoben wurde. Die Dauer der Therapie war patientenindividuell. Die medianen Behandlungszeiten zwischen den Interventions- und Vergleichsarmen unterschieden sich in beiden Studien. Um dies bei den Analysen geeignet zu berücksichtigen, werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet, bei stetigen Endpunkten wird hierfür die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um die jeweilige präspezifizierte minimale klinisch relevante Veränderung (MID) betrachtet. Falls zu wenige Ereignisse vorliegen, um das Hazard Ratio (HR) berechnen zu können, wird das Relative Risiko (RR), gegebenenfalls mit Durchführung einer Nullzellenkorrektur, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Alle Effektmaße werden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich im Einzelnen wie nachfolgend beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Das Gesamtüberleben erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Validität des Endpunkts ist gegeben. Praktische wie auch ethische Gegebenheiten und Überlegungen erschweren jedoch die Verwendung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien. Bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen erschwert der unbestimmte Einfluss nachfolgender Therapien die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas [14-16].

Patientenrelevanz

Durch die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der

Onkologie angesehen [17]. Das Gesamtüberleben ist eindeutig ein unbestrittener patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patientinnen [18].

Morbidität

Bestätigter Progress (PFS und PFS2)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt bestätigter Progress umfasst im vorliegenden Dossier das PFS sowie PFS2. PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten ersten Progress nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien oder Eintreten des Todes aus jeglichen Gründen, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Das PFS ist gut quantifizierbar und erfasst den Tumorprogress im Rahmen einer Erhaltungstherapie direkt. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Darüber hinaus ist für die valide Ermittlung des Gesamtüberlebens ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmern als für die Bestimmung des PFS nötig [19]. PFS wird daher häufig, wie auch in der erstmalig zulassungsbegründenden Studie 19 zu Olaparib sowie in SOLO2, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [20]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [21].

Das in SOLO2 zusätzlich erhobene PFS2 dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des zweiten Progresses oder Eintreten des Todes aus jeglichen Gründen, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die Feststellung des Progresses basierte auf der Entscheidung des Arztes ohne Vorgaben durchs Studienprotokoll. Im Prüfbogen wurde lediglich dokumentiert, ob der Arzt den Progress aufgrund einer radiologischen Veränderung oder anhand klinischer Symptomatik bzw. Änderung des Tumormarker Cancer-Antigen 125 **(**CA-125) diagnostiziert hat.

Patientenrelevanz

Das primäre Ziel einer Erhaltungstherapie bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem rezidivierten Ovarialkarzinom ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung. Die Patientenrelevanz liegt dabei im Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Chemotherapie mit für die Patientin belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die Bewertung des Endpunkts bestätigter Progress (im vorliegenden Dossier PFS bzw. PFS2) als eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [22]. In den Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater (SAG) des Komitees für Humanarzneimittel (CHMP) zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien [23]

wird ausgeführt, dass das Gesamtüberleben häufig den wichtigsten und überzeugendsten Endpunkt zum klinischen Nutzen darstellt. Dennoch ist eine Verbesserung des PFS als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt per se anzusehen. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu, unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie[10]. Die Zulassungen von Präparaten in onkologischen Indikationen durch die EMA basieren häufig auch auf einer Verbesserung des PFS, ohne das für die betroffenen Wirkstoffe ein Überlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte [24-27]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die DGHO vertreten in ihrem Diskussionspapier zur Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie eine ähnliche Ansicht. Sie fassen zusammen, dass es „unstrittig ist, dass der Endpunkt Überleben einen hohen patientenrelevanten Nutzen aufweist und ebenfalls ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ [15]. Auch die deutsche Rechtsprechung kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis und beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens [28, 29]. Weiterhin wurde spezifisch für die Indikation Ovarialkarzinom im Rahmen der „2010 Gynecologic Cancer Intergroup consensus conference on ovarian cancer” klargestellt, dass Behandlungen, die das PFS, und damit die Zeit ohne zytotoxische Chemotherapien verlängern, bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von hoher Relevanz seien. Die Experten kamen zu dem Ergebnis, dass das PFS als valider patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung eines Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs anzusehen sei [30]. Eine Einschätzung, die in einer Übersichtsarbeit von 2015 zu Endpunkten klinischer Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom geteilt wird. Hierin wird die Ansicht vertreten, dass das PFS als primärer Endpunkt in klinischen Studien zu bevorzugen sei, weil die Interpretation nicht durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien erschwert wird [16]. Zusätzlich kam eine Meta-Analyse von 37 Studien in der Indikation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom mit einer Gesamtzahl von 15.850 Patientinnen zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung, die das PFS verlängert, das Gesamtüberleben ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit verlängern wird [31]. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit, bestätigt sich dies, wie Abschnitt 4.3 zu entnehmen ist, auch für die Erhaltungstherapie mit Olaparib.

Ein verlängerter Zeitraum bis zum nächsten Progress ist für die Patientin von hoher Relevanz, weil dadurch in der Regel auch das behandlungsfreie Intervall ohne Chemotherapie ausgedehnt werden kann. Gerade diese Zeit zwischen den Therapielinien, in der die Patientin keine belastenden und teils stigmatisierenden Nebenwirkungen durch eine Chemotherapie

[10] „Although OS is generally the most important and convincing clinical benefit endpoint for confirmatory trials, the view is maintained that an improvement in PFS is a less important but still clinically relevant endpoint per se (even in the absence of a documented improvement in OS but provided that there is no detriment in terms of OS). This is justified based on the importance of delaying the onset or worsening symptoms and the need for next–line therapy that are often associated with progression.“ [23]

erfährt, ist für die Patientin wertvoll. Weiterhin ist die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine starke psychosoziale Belastung für die Patientin, die sich bei erneutem Progress wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen muss. Die Furcht vor langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen und daraus resultierendem starkem psychischem und physischem Stress belastet die Patientin sehr [32]. Erfolgsaussichten einer medikamentösen Intervention mit Antidepressiva für psychische Anpassungsstörungen sind bei fortgeschrittener Tumorerkrankung bzw. damit einhergehenden Komplikationen gering [33]. Ein aktueller Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Progress zeigte eindrucksvoll die negativen psychologischen und physischen Auswirkungen eines Progresses. Während die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom vor dem ersten Progress häufiger hoffnungsvoll und bei gut erhaltener körperlicher Aktivität sind, zeichnen sich Patientinnen mit Rezidiv durch starke Beeinträchtigung Ihrer täglichen Aktivitäten und Hoffnungslosigkeit für das zukünftige Leben aus [34]. Deshalb ist der Zeitraum, in dem die Patientin ohne Progress und damit ohne akute Todesängste leben kann, als unmittelbar patientenrelevant zu werten. PFS2 ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte einer initialen Behandlung von Olaparib auf den späteren Krankheitsverlauf und eignet sich für eine Einschätzung, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Beim rezidivierten Ovarialkarzinom ist PFS2 von besonderem Interesse, da im Verlauf der Erkrankung Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und somit die körperliche Belastung sowie die Angst der Patientinnen stetig zunehmen.

Zusammenfassend ist die möglichst lange andauernde Stabilisierung der Erkrankung bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv des Ovarialkarzinoms eines der primären Therapieziele. Ein Progress der Erkrankung stellt darüber hinaus für die Patientinnen eine enorme Belastung dar. Demzufolge ist der bestätigte Progress (PFS bzw. PFS2) ein patientenrelevanter Endpunkt. Zudem erlaubt es eine frühe Abschätzung der Wirksamkeit der Therapie, welche nicht von Folgetherapien verzerrt wird.

Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST und TSST)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt TFST bzw. TSST dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod nach Abschluss der verblindeten Studienbehandlung. Die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen. Die TFST/TSST erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und die Patientin den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie, d. h. zumeist erneute Chemotherapie, eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge rein aus der klinischen Notwendigkeit als Arzt-Patientinnen-Entscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Die verwendeten Chemotherapien der in diesem Dossier dargestellten Studien entsprechen in ihrer Gesamtheit der deutschen Versorgungsrealität: Mehrheitlich erhielten die Patientinnen in Studie 19 und der SOLO2 Platin-haltige Chemotherapien als Folgetherapien, eine Verteilung,

die mit dem deutschen Versorgungsalltag laut Jahresreport der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) übereinstimmt. Häufig verwendete Arzneimittel im Rahmen der Folgetherapien waren außerdem sowohl im Rahmen der Studie 19, SOLO2 und gemäß QS-OVAR jeweils die Chemotherapeutika Gemcitabin und Paclitaxel, in Studie 19 und SOLO2 außerdem Doxorubicin Hydrochlorid [35-38].

Patientenrelevanz

Durch das zunehmende Bedürfnis der Patientinnen nach einer partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapie spielt insbesondere die angemessene Aufklärung der Patientinnen über die möglichen Folgetherapien durch den Arzt eine wichtige Rolle [4]. Bei dieser Folgetherapie handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung um eine zytotoxische, chemotherapeutische Behandlung ggf. in Kombination mit Bevacizumab bzw. mit einer nachfolgender Erhaltungsmonotherapie mit einem PARP-Inhibitor [4]. Die zur Behandlung eines rezidivierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien werden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht und sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien umfassen unter anderem schwerste Hämato- und Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mucositis, Fatigue und Haarausfall (vgl. die Module 2 und 3 des vorliegenden Dossiers). Diese Aspekte der Folgetherapien erfährt die Patientin direkt und sind für die Betroffene von hoher belastender Relevanz, da ihre Lebensqualität z. B. durch die Entstellung aufgrund des Haarverlusts erheblich gemindert und stigmatisierend sein kann. Auch die zeitlichen Einschränkungen sowie ggf. Schmerzen durch die intravenöse Behandlung können die Lebensqualität mindern. Die Patientin muss sich außerdem damit auseinandersetzen, dass sich die Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und ihre Diagnose lebensbedrohlicher wird. Bereits Patientinnen, die noch kein Rezidiv erlitten haben, leiden im Vergleich zu gesunden Kontrollen erheblich nach einer Chemotherapie unter reduzierter Lebensqualität inklusive Neurotoxizität und Schlafproblemen [39]. Der patientenrelevante Einfluss der Diagnose eines Rezidivs zusammen mit der Einleitung einer Folgebehandlung konnte in einer großen prospektiv geplanten Studie (MRC OV05/EORTC 55955) nachgewiesen werden. Mit dem Beginn einer erneuten systemischen Chemotherapie nach Progressdiagnose kam es in der Studie zu einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität jener Patientinnen, bei denen die Therapie sofort eingeleitet wurde, gegenüber jenen Patientinnen, die weiter unter Beobachtung bis zum Auftreten von Symptomatik verblieben [40-42]. Diese Studie zeigt, dass der Beginn einer Folgetherapie häufig mit patientenrelevanten Symptomen assoziiert ist und die Patientin nachfolgend Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität erfahren muss, weshalb die Länge der Chemotherapie-freien Zeit, in der die Patientin keine möglicherweise belastenden Nebenwirkungen erfährt, für die Patientin wertvoll ist.

Der G-BA stellt in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Obinutuzumab in der onkologischen Indikation chronisch lymphatische Leukämie fest, dass die therapiefreie Zeit als patientenrelevant anzusehen sei, weil sie potenziell frei von therapiebedingten Belastungen ist

[43]. In der Erstbewertung von Olaparib bestätigte der G-BA, dass der Endpunkt TFST als patientenrelevant eingestuft werden kann, da der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz sei. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen [44]. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte einer früheren Olaparib-Erhaltungstherapie auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der nachfolgenden Behandlung. Beim rezidivierten Ovarialkarzinom ist die TSST von besonderem Interesse, da im Verlauf der Erkrankung Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen [37].

Zusammenfassend werden aufgrund der Patientenrelevanz einer verzögerten Folgetherapie und damit verbundener therapiebedingter Belastungen die Endpunkte TFST und TSST in diesem Dossier als patientenrelevant angesehen, da sich Folgetherapien direkt auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen auswirken.

Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS und FOSI)

Operationalisierung und Validität

Der validierte krankheitsübergreifende, generische Fragebogen (EQ-5D) erfasst die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und wird auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt [45]. Er wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert [46]. Er besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS) und einem deskriptiven System und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [47]. Die Patientin beurteilt anhand der VAS ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Operationalisierungen in SOLO2 dargestellt:

- Zeit bis zur Verbesserung um die MID
- Zeit bis zur Verschlechterung um die MID

Wenn sich der Wert der VAS bei einem Patienten um mindestens sieben bis zehn Punkte im Vergleich zum Anfangswert verändert, wird dieser Unterschied in der Onkologie wie z. B. beim Ovarialkarzinom als klinisch relevant angesehen [48]. Die verwendete MID in SOLO2 beträgt 7. Das deskriptive System des EQ-5D beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können, jedoch nicht relevant für die Nutzenbewertung sind.

Der FOSI ist definiert als die Summe von acht ausgewählten Items des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-O und deckt patientenberichtete Sorgen über eine zukünftige Verschlechterung, die Zufriedenheit bzgl. QoL, Fatigue und zusätzlich fünf gastrointestinale Symptome ab [49]. Der FACT-O wurde als Ganzes 2001 validiert [50] und gilt als

anerkanntes Instrument zur Erhebung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Ovarialkarzinom [10, 51]. Der FOSI ist ein valides Instrument zur Erhebung der patientenberichteten Symptome in eben dieser Indikation [52]. Die Patientin bewertet beim FOSI ihren Zustand anhand von fünf Kriterien, die von keinen Symptomen (4 Punkte) bis sehr starken Symptomen (0 Punkte) reichen (daraus ergibt sich eine Summe von minimal 0 Punkten und maximal 32 Punkten). Für Studie 19 werden folgende Operationalisierungen dargestellt:

- Zeit bis zur Verbesserung um die MID
- Zeit bis zur Verschlechterung um die MID

Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53], dem nach aktuellem Wissensstand geeignetsten Ansatz, für den FOSI 3 Punkte.

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Mehrheit der Patientinnen zeigt unspezifische Symptome, die unter Umständen nicht immer zweifelsfrei auf die Erkrankung zurückzuführen sind [4]. Nichtsdestotrotz leiden die Patientinnen erheblich unter derartigen Symptomen. Am häufigsten weisen die Patientinnen mit Ovarialkarzinom tumorbedingt Schmerzen im Becken- und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, Blutungen außerhalb der Monatsregel oder nach den Wechseljahren, sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme auf [3, 54, 55]. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [6].

Die EQ-5D VAS gibt den patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand. Daher wird der Endpunkt EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität charakterisiert.

Die Mehrheit der im FOSI berichteten Fragestellungen bezieht sich auf tumorassoziierte Symptome. Dazu gehören unter anderem Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Schmerzen, Völlegefühl und Schmerzen im abdominalen Bereich. Hierbei handelt es sich um patientenrelevante Symptome [10], die die Patientin unmittelbar wahrnimmt, daher wird der Endpunkt FOSI als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität charakterisiert.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O und TOI)

Operationalisierung und Validität

Für die Analyse der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die krankheitsspezifischen Fragebögen FACT-O und TOI verwendet.

Der FACT-O ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen FACT - General (FACT-G) besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, die sogenannte Ovarian Cancer-specific Subscale (OCS), erweitert wurde. Der FACT-O wurde als Ganzes 2001 validiert [50], besteht aus 38 Fragen und gilt als anerkanntes Instrument zur Erhebung der HRQoL in der Indikation Ovarialkarzinom [10, 51]. Die Patientin beurteilt die Fragen anhand einer Skala von 0 bis 4 Punkten, womit sich in der Summe 0 bis 156 Punkte in Studie 19 bzw. aufgrund einer Frage weniger in SOLO2 0 bis 152 Punkte ergeben. Dabei zeigen hohe Werte eine hohe Lebensqualität an.

Der TOI setzt sich aus den Ergebnissen der physischen, funktionellen und ovarspezifischen Subskalen des FACT-O zusammen und wird routinemäßig zur Erhebung der HRQoL im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [56-59].

Für die Skalen FACT-O und TOI werden folgende Operationalisierungen dargestellt:

- Studie 19: Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat;

  SOLO2: Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat.

- Studie 19: Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage

  SOLO2: Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage.

Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FACT-O 15 Punkte, für den TOI 10 Punkte.

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patientinnen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [13, 60]. Auch die EMA gibt Empfehlungen zur Erhebung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien [61].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt UE wurde in den beiden Studien in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) [22, 62] unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Die Darstellung der UE erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA SOC und PT, teilweise unter Einbezug des CTCAE-Grad:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE
  - SUE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE, die zum Tod führen
  - UE mit einem CTCAE-Grad ≥3
  - UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme
  - UE nach PT mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme
  - SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme
  - UESI: Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patienten führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet [63, 64].

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[11] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[12] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[13] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[11] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[12] *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.*
[13] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Von der Durchführung einer Meta-Analyse wird aus folgenden Gründen abgesehen: Im Fall sehr weniger Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar, daher kann die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zu sehr breiten Konfidenzintervallen führen, die möglicherweise keine Aussagen zur Evidenzlage mehr zulassen. Gerade im Fall sehr weniger Studien sollte daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden [63]. Im vorliegenden Fall würde eine Meta-Analyse mit der minimal möglichen Anzahl von zwei Studien (Studie 19 und SOLO2) durchgeführt werden. Die Beobachtungszeiten der Studien unterscheiden sich stark, SOLO2 ist noch laufend. Die chinesische Kohorte SOLO2 weist eine noch kürzere Beobachtungszeit als der Primärstudienteil der SOLO2 auf. Zusätzlich zu der deutlich unterschiedlichen Datenreife der Studien, gab es Unterschiede in den Studieneinschlusskriterien sowie Baselinecharakteristika der Studienpopulationen. Aufgrund dieser medizinischen Gründe sowie methodischen Limitationen wird eine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt, d. h. die Homogenität der Ergebnisse wird diskutiert und die Behandlungseffekte beschrieben. Soweit sinnvoll erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens anhand beider Studien.

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 sowie der darauf basierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation methodischer Faktoren. Solche Analysen ergeben sich z. B. bezüglich des gewählten statistischen Modells, hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

Für das vorliegende Dossier wurden bei einem hohen Verzerrungspotenzial eines Endpunkts möglichst weitere Operationalisierungen analysiert. Für diese zusätzlichen Operationalisierungen wurden verschiedene statistische Analyseverfahren verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Detail im jeweiligen Abschnitt der betreffenden Endpunkte beschrieben.

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.

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 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.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet.

Die Interaktionstests werden entweder aus den vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Subgruppenanalysen werden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt.

Gemäß des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapiers werden p-Werte der Interaktionstests berechnet, sofern „jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind“ [63]. Kleine Gruppen von Patienten mit verschiedenen Subgruppenmerkmalen werden - soweit dies inhaltlich sinnvoll erscheint - zu hinreichend großen Gruppen zusammengefasst. Ein aus diesen Interaktionstests resultierender p-Wert <0,05 wird als Effektmodifikation bezeichnet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen präsentiert und deren Relevanz diskutiert.

Für alle über diese Darstellung hinausgehenden methodischen Aspekte wird entsprechend der primär geplanten Methodik der eingeschlossenen Studien vorgegangen.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter (Kategorien: <65 Jahre; ≥65 Jahre)[14]
- Ländereffekte (alle Länder separat)
- Zentrumseffekte (alle Zentren separat)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien[15] (2 Chemotherapien; ≥3 Chemotherapien) bzw. Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien[16] (2 Platin-haltige Chemotherapien; 3 Platin-haltige Chemotherapien; ≥4 Platin-haltige Chemotherapien)
- Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR oder PR)
- Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (6 bis 12 Monate; >12 Monate)

Die Subgruppenanalysen werden jeweils für alle betrachteten Populationen dargestellt (Gesamtpopulation Studie 19 sowie BRCAm- und BRCAwt-Population, Primärstudie SOLO2 sowie falls methodisch möglich für die chinesische Kohorte der SOLO2).

Dabei handelt es sich um die laut VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Alter, Länder, Zentren sowie die Krankheitsschwere (Anzahl vorheriger Chemotherapien, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, Zeit bis zur Progression nach der

[14] Im Studienbericht der Studie 19 wurde das Alter anhand von drei Subgruppen analysiert (<50 Jahre, ≥50 bis <65 Jahre, ≥65 Jahre). Aufgrund von geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen und wegen der Konsistenz mit der Studie SOLO2 wurden für das vorliegende Dossier die Subgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre betrachtet.
[15] Studie 19.
[16] SOLO2.

vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss). Die Betrachtung einer Subgruppe nach Geschlecht war in der vorliegenden Indikation nicht zutreffend. Zusätzlich zu den durch die VerfO vorgegebenen Subgruppen werden die für die jeweilige Studie für den primären Endpunkt präspezifizierten Subgruppen dargestellt, diese werden im Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[17]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[18], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[19] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[20], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[21].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[22].

---

[17] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

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

[19] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

[20] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

[21] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

[22] *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.*

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Ein indirekter Vergleich war nicht notwendig, da direkt vergleichende Studien vorlagen. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
D0810C00005	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 6 Zyklen von je 28 Tagen oder länger, wenn im Ermessen des Arztes, wenn die Behandlung gut vertragen wurde und zumindest eine stabile Erkrankung vorlag. Studie lief vom 14.08.2007 bis zum 04.11.2011	**Dosiseskalationsphase:** <u>Kapselformulierung:</u> Startdosis: Olaparib 50 mg bd + Gemcitabin 800 mg/m^2 schrittweise Erhöhung auf: 100 und 200 mg Olaparib bd+ Gemcitabin 800 mg/m^2 200 und 400 mg Olaparib bd+ Gemcitabin 1.000 mg/m^2 Applikation von Olaparib jeweils von Tag 1-28 Applikation von Gemcitabin im 1. Zyklus an Tag 1, 8, 15 und 22, in allen folgenden Zyklen an Tag 1, 8 und 15. Bei Nichtvertragen Wechsel zu diskontinuierlicher Behandlung: Olaparib 100 mg bd + Gemcitabin 600 mg/m^2 Olaparib von Tag 1-21, Tag 1-14 oder Tag 1-7, jeweils Rest des Zyklus Behandlungspause. <u>Tablettenformulierung:</u> Startdosis: Olaparib Melt-Extrusion 100 mg einmal täglich (Tag 1-14) + Gemcitabin 600 mg/m^2 schrittweise Erhöhung möglich, auf maximal Olaparib 200 mg bd bzw. Gemcitabin 1.000 mg/m^2 Mögliche Dosierungsintervalle: Olaparib von Tag 1-21,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Tag 1-14 oder Tag 1-7, jeweils Rest des Zyklus Behandlungspause. **Expansionsphase:** Olaparib100 mg bd (Tag 1-14) + Gemcitabin 600 mg/m^2 vs. Gemcitabin 1.000 mg/m^2
D0810C00012	ja	ja	PFS-Primäranalyse abgeschlossen, (erfolgte, nachdem 57 PFS-Ereignisse durch die Prüfärzte erfasst wurden, Cut-off-Datum 15.09.2009) Finale Analyse des OS abgeschlossen (Cut-off-Datum 30.04.2010) Erfassung der Sicherheitsdaten für alle Patienten, die noch Olaparib erhalten, laufend Follow-up des OS laufend	Behandlung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung; danach Follow-up zur Evaluation des OS Möglichkeit des Crossovers von Doxorubicin zu Olaparib, danach Follow-up für die Safety-Analyse für 57 Tage. Studienbeginn 30.07.2008 Letzter Patient eingeschlossen (Erstbehandlung): 03.03.2009	Olaparib 200 mg bd vs. Olaparib 400 mg bd vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg/m^2 i.v.
Studie 19 D0810C00019	ja	ja	abgeschlossen[a]	Kontinuierliche Behandlung bis zum radiologisch bestätigten Progress (nach RECIST); danach Follow-up zur Evaluation des OS Studienbeginn 28.08.2008 Letzter Patient eingeschlossen:	Olaparib 400 mg bd vs. Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				09.02.2010	
D0810C00024	ja	ja	laufend (Geplanter LSLV: 31.12.2018)	Crossover-Studie Hartkapsel-/Filmtabletten - formulierung je zwei Behandlungen pro Kohorte, Reihenfolge ergibt sich aus Randomisierung zur Sequenz Washout-Phase zwischen der ersten und zweiten Behandlung von 6 bis 14 Tagen Im Anschluss Weiterführung der Behandlung mit Olaparib 400 mg bd (Hartkapsel) möglich	**Kohorte 1**: Sequenz 1: Olaparib 50 mg, Hartkapsel gefolgt von Olaparib 25 mg Filmtablette Sequenz 2: Olaparib 25 mg Filmtablette gefolgt von Olaparib 50 mg Hartkapsel **Kohorte 2**: Sequenz 1: Olaparib 100 mg Hartkapsel gefolgt von Olaparib 50 mg Filmtablette Sequenz 2: Olaparib 50 mg Filmtablette gefolgt von Olaparib 100 mg Hartkapsel **Kohorte 3**: Sequenz 1: Olaparib 400 mg Hartkapsel gefolgt von Olaparib 250 mg Filmtablette Sequenz 2: Olaparib 250 mg Filmtablette gefolgt von Olaparib 400 mg Hartkapsel
D0810C00041	ja	ja	PFS-Primäranalyse abgeschlossen (Cut-off-Datum 10.10.2011), inkl. Auswertung der sekundären Endpunkte. Finale Analyse des OS abgeschlossen (Cut-off-Datum 31.01.2014) Erfassung der Sicherheitsdaten für alle Patienten, die Olaparib erhalten	**Kombinationsphase:** Arm A: Olaparib und Chemotherapie-6 Zyklen (min.) à 21 Tage Arm B: Chemotherapie-6 Zyklen à 21 Tage **Erhaltungsphase:** Patientinnen können Olaparib erhalten, so lange sie davon profitieren. Behandlung/	**Kombinationsphase:** Arm A: Olaparib (Hartkapseln) 200 mg bd + Paclitaxel i.v. 175 mg/m^2 und Carboplatin i.v. AUC 4 Arm B: Paclitaxel i.v. 175 mg/m^2 + Carboplatin i.v. AUC 6 **Erhaltungsphase:** Arm A: Olaparib (Hartkapseln) 400 mg bd in Monotherapie Arm B: keine Behandlung

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			abgeschlossen.	Beobachtung bis zum bestätigten Progress der Erkrankung, danach Follow-up bis zum Tod oder der finalen Analyse des OS. Studienbeginn 12.02.2010	
SOLO2 D0816C00002 ENGOT-Ov21	ja	ja	laufend	Kontinuierliche Behandlung bis zum bestätigten Progress (nach RECIST); danach Follow-up zur Evaluation des OS	Olaparib 300 mg bd (Filmtablette) vs. Placebo
D0816C00014	nein	ja	laufend	Kontinuierliche Behandlung bis zum bestätigten Progress (nach RECIST); danach Follow-up zur Evaluation des OS Studienbeginn: 08.06.2017	Olaparib 300 mg bd (Filmtablette) vs. Placebo
SOLO1 D0818C00001 GOG-3004	nein	ja	laufend	Kontinuierliche Behandlung für bis zu 2 Jahre oder bis zum radiologisch bestätigten Progress (nach RECIST) Nach 2 Jahren ist eine Verlängerung der Behandlung möglich, wenn die Patientinnen eine stabile Erkrankung oder einen radiologisch bestätigten Progress aufweisen und eine	Olaparib 300 mg bd (Filmtablette) vs. Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Weiterbehandlung nach Ansicht des Prüfarztes im besten Interesse des Patienten ist. Patientinnen, die keine Anzeichen der Erkrankung zeigen, sollten die Einnahme nicht fortsetzen.	
D081AC00001	nein	ja	abgeschlossen	**Teil A:** Crossover-Studie 3 Behandlungen, dazwischen 5-14 Tage Washout-Phase **Teil B:** Kontinuierliche Behandlung so lange wie die Patienten von der Behandlung profitieren oder bis zum radiologisch bestätigten Progress der Erkrankung Study Assessment für 6 Monate Follow-up-Assessment 30 Tage nach Ende der Olaparib-Behandlung Olaparib konnte nach Ende von Teil B weiter eingenommen werden. Studie lief vom 04.07.2013 bis zum 23.04.2014	**Teil A:** Olaparib 400 mg (Hartkapsel), nüchtern Olaparib 400 mg (Hartkapsel), nach Standardfrühstück Olaparib 400 mg (Hartkapsel), nach Frühstück mit hohem Fettgehalt jeweils 5-14 Tage Pause zwischen den Behandlungen **Teil B:** Olaparib 400 mg (Hartkapsel)
D0816C00004	nein	ja	**Teil A:** abgeschlossen (Cut-off-Datum	**Teil A**: Crossover-Studie 2 Behandlungen, dazwischen	**Teil A:** Olaparib 2x150 mg (Filmtablette), nüchtern Olaparib 2x150 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			01.04.2014) **Teil B:** abgeschlossen (Cut-off-Datum 01.04.2014) **Teil C:** laufend (Geplanter LSLV: 31.12.2018)	5-14 Tage Washout-Phase **Teil B**: Im Anschluss an Teil A mit 5-14 Tagen washout. 5 Tage Behandlung **Teil C**: Im Anschluss an Teil B Kontinuierliche Behandlung so lange wie die Patienten von der Behandlung profitieren oder bis zum radiologisch bestätigten Progress der Erkrankung. Study assessment für 12 Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten in Teil C Follow-up-assessment 30 Tage nach der letzten Olaparib-Dosis	(Filmtablette), nach Frühstück mit hohem Fettgehalt **Teil B**: Olaparib 300 mg bd (Filmtablette) **Teil C:** Olaparib 300 mg bd (Filmtablette)
SOLO3 D0816C00010	nein	ja	laufend	Behandlung bis zum Progress, danach 30 Tage Safety Follow-up, Follow-up zum 2. Progress und Survival Follow-up Bei Abbruch der Behandlung vor Progress, 30 Tage Safety Follow-up, dann Off-Treatment Follow-up bis zum Progress,	Olaparib 300 mg bd (Filmtablette) vs. Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Gemcitabin)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				dann Follow-up zum 2. Progress und Survival Follow-up Bei Weiterbehandlung trotz Progress, 30 Tage Safety Follow-up nach Behandlungsabbruch, dann Follow-up bis zum 2. Progress und Survival Follow-up.	
a: Finale Datenauswertung abgeschlossen. AUC: Area Under the Curve, bd: Zweimal täglich, i.v.: Intravenös, LSLV: Last Subject Last Visit, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 15. März 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D0810C00005	**Dosiseskalationsphase:** • **A5**: Keine RCT (nicht randomisiert) **Expansionsphase (randomisiert):** • **A1:** Patientenpopulation außerhalb der in diesem Dossier zu betrachtenden Indikation - Patienten mit Pankreaskarzinom • **A2:** Intervention nicht adäquat, keine Anwendung als Monotherapie in der Erhaltungstherapie
D0810C00012	• **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat (pegyliertes liposomales Doxorubicin)
D0810C00024	• **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in allen Studienarmen (Vergleich zwischen Hartkapsel- und Filmtablettenformulierung von Olaparib in unterschiedlicher Reihenfolge)
D0810C00041	**Kombinationsphase:** • **A2:** Nicht diesem Dossier entsprechende zulassungskonforme Anwendung von Olaparib 200 mg bd in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (keine Monotherapie als Erhaltungstherapie) • **A1:** Patientenpopulation nicht adäquat (keine Platin-basierte Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Monate erlaubt) • **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat (Paclitaxel+Carboplatin) **Erhaltungsphase:** • **A1:** Patientenpopulation nicht adäquat (in Arm A haben die Patientinnen keine Platin-basierte Chemotherapie innerhalb der letzten acht Wochen erhalten, Vortherapie mit Olaparib+Carboplatin+Paclitaxel nicht zulassungskonform, da keine Monotherapie)
D0816C00014	• **A7:** keine Ergebnisse
D0818C00001 GOG-3004 (SOLO1)	• **A1:** Patientenpopulation nicht adäquat (Patientinnen in der Primärtherapie)
D081AC00001	**Teil A:** • **A2**: Intervention nicht adäquat (400 mg Olaparib einmal täglich) • **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in beiden Studienarmen (Vergleich von Olaparib, eingenommen in nüchternem Zustand, mit Olaparib, eingenommen nach einem Standardfrühstück bzw. nach einem Frühstück mit hohem Fettgehalt) **Teil B:** • **A5:** keine RCT, entweder weitere Einnahme von Olaparib oder Ausscheiden aus der Studie • **A3:** keine Kontrollgruppe
D0816C00004	**Teil A:** • **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat, kein Vergleich zwischen Olaparib und Beobachtung, Olaparib in beiden Studienarmen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	(Vergleich von Olaparib, eingenommen in nüchternem Zustand, mit Olaparib, eingenommen nach einem Frühstück mit hohem Fettgehalt) **Teil B:** • **A5:** keine RCT • **A3:** keine Kontrollgruppe **Teil C:** • **A5:** keine RCT • **A3:** keine Kontrollgruppe
SOLO3 (D0816C00010)	• **A3:** Vergleichstherapie nicht adäquat (Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Gemcitabin) • **A7:** laufend, noch keine Ergebnisse verfügbar
bd: Zweimal täglich, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 3. April 2018 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Olaparib ergab insgesamt 459 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 95) wurden die verbleibenden 364 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 351 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 13 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies

führte zum begründeten Ausschluss von 3 weiteren Publikationen (Abbildung 1, Anhang 4-C).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 10 relevante Publikationen [65-74] zu zwei randomisierten kontrollierten Studien (Studie 19 und SOLO2). Für das Dossier werden die Daten der vorliegenden Studienberichte verwendet.

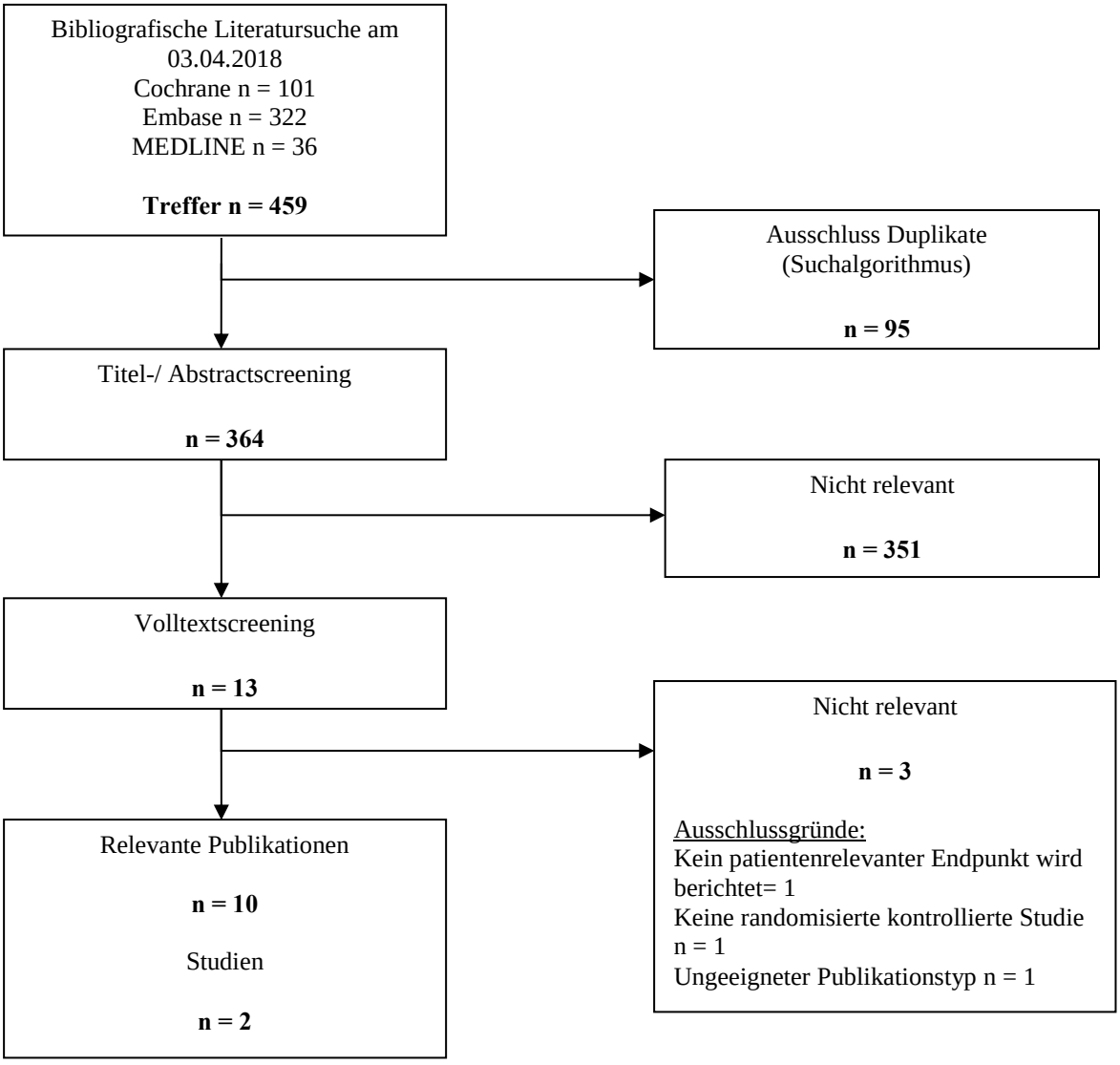


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)**
Studie 19 (D0810C00019)	ClinicalTrials.gov [NCT00753545] [75] WHO ICTRP [ACTRN12609000159257] [76] WHO ICTRP [EUCTR2008-003439-18-GB] [77] EU CTR [2008-003439-18] [78] PharmNet.Bund [2008-003439-18] [79]	ja	ja	abgeschlossen[b]
SOLO2 (D0816C00002)	ClinicalTrials.gov [NCT00753545] [80] WHO ICTRP [EUCTR2013-001211-75-GB] [81] WHO ICTRP [JPRN-JapicCTI-132359] [82] EU CTR [2008-003439-18] [83]	ja	ja	PFS: abgeschlossen OS: laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Finale Datenauswertung abgeschlossen.

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, WHO: Weltgesundheitsorganisation

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 15. März 2018.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-6: 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)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
Studie 19 D0810C00019	ja	ja	nein	ja [20, 36, 38, 84-86]	ja [75-79]	ja [67-74]
SOLO2 D0816C00002	ja	ja	nein	ja [35, 85, 87-90]	ja [80-83]	ja [65, 66]
Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2, wird in Tabelle 4-7 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Interventionen an (Tabelle 4-8).

Eine ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation folgt in Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 für Studie 19 und in Tabelle 4-11 für SOLO2.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 19	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patientinnen mit Platin-sensitivem, high-grade serösem Ovarial-karzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien und einem Ansprechen auf die aktuell abgeschlossene Platin-haltige Chemotherapie	Randomisiert: 265 Patientinnen Olaparib: 400 mg Olaparib zweimal täglich zur oralen Einnahme/ Tagesdosis 800 mg Gesamtstudien-population: 136 Patientinnen Placebo: Placebo-Präparat zweimal täglich zur oralen Einnahme Gesamtstudien-population: 129 Patientinnen	Screening-Phase: 28 Tage für Voruntersuchungen Behandlung: Randomisierung und Therapiestart (innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der letzten Platin-haltigen Chemotherapie-Dosis) Therapiedauer: bis zum bestätigten Progress entsprechend RECIST-Kriterien (Version 1.0) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums oder solange die Patientin, nach Meinung des Prüfarztes, von der Therapie profitiert Nachbeobachtung: Nach Absetzen der	Ort: 82 Studienzentren in 16 Ländern in Australien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Großbritannien, Ukraine und USA Zeitraum: Erste Patientin eingeschlossen: 28.08.2008; Finaler Datenschnitt am 09.05.2016 Datenschnitt primäre PFS-Analyse sowie Lebensqualität: 30.06.2010 Finaler Datenschnitt OS, Zeit bis zur folgenden Chemotherapie sowie unerwünschte Ereignisse (UE):	Primärer Endpunkt: PFS Patientenrelevante weitere Endpunkte: OS, TFST (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod), TSST (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod), patientenberichtete Morbidität (FOSI), patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI), unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				verblindeten Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patientinnen bis zum Versterben und ggf. bis zu einem bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progress)	09.05.2016 Es ist keine weitere Analyse geplant.	
SOLO2	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo)	Erwachsene Patientinnen mit Platin-sensitivem, high-grade serösem oder endometrioidem Ovarial-karzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien, einem Ansprechen auf die aktuell abgeschlossene Platin-haltige Chemotherapie und pathogene BRCA-Mutation	<u>Randomisiert:</u> Primärstudie: 295 Patientinnen Weitere 32 Patientinnen wurden zeitverzögert in einer separaten chinesischen Kohorte randomisiert. <u>Olaparib:</u> 300 mg Olaparib zweimal täglich zur oralen Einnahme/ Tagesdosis 600 mg Primärstudie: 196 Patientinnen Chinesische Kohorte:	<u>Pre-screening bei unbekannten BRCA-Status:</u> Periode zwischen 3. Zyklus der Platin-haltigen Chemotherapie und Tag -28 <u>Screening-Phase:</u> 28 Tage für Voruntersuchungen <u>Behandlung:</u> Randomisierung und Therapiestart (innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der	<u>Ort:</u> Primärstudie: 119 Studienzentren in 16 Ländern: in Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, und USA Chinesische Kohorte: 13 Studienzentren in China	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante weitere Endpunkte:</u> OS, PFS2, TFST (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod), TSST (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod), patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS), patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			22 Patientinnen <u>Placebo:</u> Placebo-Präparat zweimal täglich zur oralen Einnahme Primärstudie: 99 Patientinnen Chinesische Kohorte: 10 Patientinnen	letzten Platin-haltigen Chemotherapie-Dosis) <u>Therapiedauer:</u> bis zum bestätigten Progress entsprechend RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder dem Erfüllen eines anderen Abbruchkriteriums oder solange die Patientin, nach Meinung des Prüfarztes, von der Therapie profitiert <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Absetzen der verblindeten Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patientinnen bis zum Versterben und ggf. bis zu einem bestätigten Progress (wenn	<u>Zeitraum:</u> Primärstudie: Erste Patientin eingeschlossen: 06.08.2013; laufende Studie Datenschnitt: 19.09.2016 Chinesische Kohorte: Erste Patientin eingeschlossen: 07.04.2015; laufende Studie Datenschnitt: 16.01.2017	(FACT-O, TOI), unerwünschte Ereignisse (UE),

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Therapieabbruch vor Progress)		

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OS: Gesamtüberleben, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 19	400 mg Olaparib (8 x 50 mg Hartkapseln) zweimal täglich zur oralen Einnahme	8 Placebo-Kapseln zweimal täglich zur oralen Einnahme	• Die Studienteilnehmerinnen erhielten mindestens zwei Platin-basierte Chemotherapien vor Studieneinschluss; darüber hinaus konnten auch nicht Platin-haltige Therapien gegeben werden. • Nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie mussten die Patientinnen mindestens 6 Monate rezidivfrei gewesen sein, d. h. es musste ein Platin-sensitives Rezidiv vorliegen. • Die letzte Chemotherapie vor Studienbeginn musste Platin-basiert sein und die Patientinnen sollten mindestens 4 Zyklen erhalten haben sowie eine CR oder PR unter dieser Therapie erreicht haben.
SOLO2	600 mg Olaparib (2 x 150 mg Filmtabletten) zweimal täglich zur oralen Einnahme	2 Placebo-Filmtabletten zweimal täglich zur oralen Einnahme	• Die Studienteilnehmerinnen erhielten mindestens zwei Platin-basierte Chemotherapien vor Studieneinschluss; darüber hinaus konnten auch nicht Platin-haltige Therapien gegeben werden. • Nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie mussten die Patientinnen mindestens 6 Monate rezidivfrei gewesen sein, d. h. es musste ein Platin-sensitives Rezidiv vorliegen. • Die letzte Chemotherapie vor Studienbeginn musste Platin-basiert sein und die Patientinnen sollten mindestens 4 Zyklen erhalten haben sowie eine CR oder PR unter dieser Therapie erreicht haben.
CR: Vollständiges Ansprechen, PR: Partielles Ansprechen			

Im vorliegenden Dossier werden zusätzlich zur Gesamtpopulation zwei Subpopulationen der Studie 19 dargestellt: Zum einen die Subpopulation der Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen und zum anderen die Subpopulation der Patientinnen, die keine pathogene BRCA-Mutation tragen oder bei denen es unklar ist, in wie weit deren Mutation pathogen ist (BRCAwt-Population). Hierbei umfasst die BRCAm-Population der Studie 19 insgesamt 136 Patientinnen, von denen 74 dem Olaparib- und 62 dem Placebo-Arm

zugewiesen wurden. In der BRCAwt-Population wurden 57 Patientinnen dem Olaparib- und 61 Patientinnen dem Placebo-Arm zugewiesen. Patientinnen mit unbekanntem BRCA-Status (insgesamt 11 Patientinnen) werden analog zum Studienbericht in keiner der Subpopulationen erfasst, da diese Gruppe nicht eindeutig einer dieser Subpopulationen zuzuordnen ist. Diese Patientinnen werden ausschließlich in der Gesamtpopulation berücksichtigt. Einen Überblick gibt Tabelle 4-9. Im Folgenden werden die Baselinecharakteristika und die Ergebnisse jeweils für alle drei Populationen dargestellt.

Tabelle 4-9: BRCA-Status der Gesamtpopulation der Studie 19 – RCT

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) n (%)	**Placebo Gesamtpopulation (N=129) n (%)**
BRCAm (Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation)	74 (54,4)	62 (48,1)
BRCAwt (Patientinnen mit BRCA Wildtyp oder VUS)	57 (41,9)	61 (47,3)
BRCA-Status fehlend	5 (3,7)	6 (4,7)
BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, VUS: Varianten unklarer Signifikanz		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation sowie Teilpopulationen nach BRCA-Status, FAS)

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)
BRCAm	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
BRCAwt	60,8(11,69)	62,1 (7,82)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Gesamtpopulation	30 (22,1)	20 (15,5)
BRCAm	19 (25,7)	16 (25,8)
BRCAwt	10 (17,5)	1 (1,6)
50 ≤Jahre <65		
Gesamtpopulation	61 (44,9)	74 (57,4)
BRCAm	38 (51,4)	35 (56,5)
BRCAwt	20 (35,1)	37 (60,7)
≥65 Jahre		
Gesamtpopulation	45 (33,1)	35 (27,1)
BRCAm	17 (23,0)	11 (17,7)
BRCAwt	27 (47,4)	23 (37,7)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Gesamtpopulation	130 (95,6)	126 (97,7)
BRCAm	70 (94,6)	61 (98,4)
BRCAwt	55 (96,5)	59 (96,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	1 (0,8)
BRCAm	2 (2,7)	0
BRCAwt	0	1 (1,6)
Asiatisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)
Andere		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	0
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwt	1 (1,8)	0

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Gesamtpopulation	136 (100)	129 (100)
BRCAm	74 (100)	62 (100)
BRCAwt	57 (100)	61 (100)
Radiotherapie		
Gesamtpopulation	9 (6,6)	9 (7,0)
BRCAm	7 (9,5)	6 (9,7)
BRCAwt	2 (3,5)	3 (4,9)
Immun-/hormonale Therapie		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	14 (10,9)
BRCAm	12 (16,2)	9 (14,5)
BRCAwt	9 (15,8)	4 (6,6)
Andere systemische Krebstherapien		
Gesamtpopulation	5 (3,7)	11 (8,5)
BRCAm	2 (2,7)	6 (9,7)
BRCAwt	3 (5,3)	5 (8,2)
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Gesamtpopulation	44 (32,4)	40 (31,0)
BRCAm	24 (32,4)	18 (29,0)
BRCAwt	20 (35,1)	21 (34,4)
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	63 (48,8)
BRCAm	26 (35,1)	29 (46,8)
BRCAwt	32 (56,1)	35 (57,4)
≥3		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	66 (51,2)
BRCAm	48 (64,9)	33 (53,2)
BRCAwt	25 (43,9)	26 (42,6)

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	84[a] (65,1)
BRCAm	37 (50,0)	41 (66,1)
BRCAwt	36 (63,2)	43[a] (70,5)
≥3		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	45 (34,9)
BRCAm	37 (50,0)	21 (33,9)
BRCAwt	21 (36,8)	18 (29,5)
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	43,2 (44,08)	40,0 (11,17)
BRCAm	38,7 (16,54)	41,3 (11,58)
BRCAwt	39,8 (10,21)	39,5 (10,34)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Jüdisch		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	17 (13,2)
BRCAm	14 (18,9)	14 (22,6)
BRCAwt	6 (10,5)	3 (4,9)
Nicht-Jüdisch		
Gesamtpopulation	115 (84,6)	112 (86,8)
BRCAm	60 (81,1)	48 (77,4)
BRCAwt	51 (89,5)	58 (95,1)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Gesamtpopulation	79 (58,1)	66 (51,2)
BRCAm	38 (51,4)	28 (45,2)
BRCAwt	37 (64,9)	36 (59,0)
CR		
Gesamtpopulation	57 (41,9)	63 (48,8)
BRCAm	36 (48,6)	34 (54,8)
BRCAwt	20 (35,1)	25 (41,0)

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Platinsensitivität[b]: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Gesamtpopulation	53 (39,0)	54 (41,9)
BRCAm	28 (37,8)	26 (41,9)
BRCAwt	23 (40,4)	24 (39,3)
>12 Monate		
Gesamtpopulation	83 (61,0)	75 (58,1)
BRCAm	46 (62,2)	36 (58,1)
BRCAwt	34 (59,6)	37 (60,7)
ECOG-PS: n (%)		
0		
Gesamtpopulation	110 (80,9)	95 (73,6)
BRCAm	62 (83,8)	45 (72,6)
BRCAwt	45 (78,9)	45 (73,8)
1		
Gesamtpopulation	23 (16,9)	30 (23,3)
BRCAm	11 (14,9)	15 (24,2)
BRCAwt	10 (17,5)	14 (23,0)
2		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	0	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)
Unbekannt		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Gesamtpopulation	119 (87,5)	109 (84,5)
BRCAm	65 (87,8)	54 (87,1)
BRCAwt	50 (87,7)	49 (80,3)
Eileiterkarzinom		
Gesamtpopulation	3 (2,2)	3 (2,3)
BRCAm	1 (1,4)	2 (3,2)
BRCAwt	2 (3,5)	1 (1,6)
Primäres Peritonealkarzinom		
Gesamtpopulation	14 (10,3)	16 (12,4)
BRCAm	8 (10,8)	6 (9,7)
BRCAwt	5 (8,8)	10 (16,4)
Andere		
Gesamtpopulation	0	1 (0,8)
BRCAm	0	0
BRCAwt	0	1 (1,6)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Gesamtpopulation	0	0
BRCAm	0	0
BRCAwt	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Gesamtpopulation	36 (26,5)	34 (26,4)
BRCAm	17 (23,0)	15 (24,2)
BRCAwt	15 (26,3)	16 (26,2)
G3 (gering differenziert)		
Gesamtpopulation	97 (71,3)	89 (69,0)
BRCAm	55 (74,3)	46 (74,2)
BRCAwt	41 (71,9)	41 (67,2)
G4 (undifferenziert)		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	4 (3,1)
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwt	1 (1,8)	4 (6,6)
GX (nicht bewertbar)		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	0	0

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Datenquellen: [20, 38, 84].		
a: Aufgrund eines fehlenden Startdatums der ersten Platin-haltigen Chemotherapielinie wurde bei einer Patientin nur eine der zwei Platin-haltigen Chemotherapielinien im letzten Studienbericht/Zusatzanalyse dargestellt. Dies führt zu Inkonsistenzen zwischen verschiedenen Studienberichten. Alle Patientinnen haben mindestens zwei vorangegangene Platin-haltige Chemotherapien erhalten.		
BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primärstudie sowie chinesische Kohorte, FAS)

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	57,0 (9,20)	56,6 (8,90)
Chinesische Kohorte	50,6 (8,42)	47,4 (9,29)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Primärstudie	38 (19,4)	25 (25,3)
Chinesische Kohorte	11 (50,0)	7 (70,0)
50 ≤Jahre <65		
Primärstudie	118 (60,2)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	2 (20,0)
≥65 Jahre		
Primärstudie	40 (20,4)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	1 (10,0)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Primärstudie	173 (88,3)	91 (91,9)
Chinesische Kohorte	0	0
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Asiatisch		
Primärstudie	22 (11,2)	7 (7,1)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Andere		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	108 (55,1)	60 (60,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	87 (44,4)	39 (39,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Primärstudie	196 (100)	99 (100)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Radiotherapie		
Primärstudie	27 (13,8)	16 (16,2)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Platin-haltige Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	33 (16,8)	19 (19,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Hormonale Therapie		
Primärstudie	9 (4,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Andere Prüfpräparate		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Primärstudie	18 (9,2)	10 (10,1)
Chinesische Kohorte	5 (22,7)	1 (10,0)

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	110 (56,1)	62 (62,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	85 (43,4)	37 (37,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	41,8 (12,65)[a]	43,6 (44,87)
Chinesische Kohorte	38,6 (11,33)	44,1 (18,04)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Lateinamerikanisch		
Primärstudie	10 (5,1)	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Nicht-Lateinamerikanisch		
Primärstudie	186 (94,9)	98 (99,0)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Primärstudie	105 (53,6)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	8 (36,4)	5 (50,0)
CR		
Primärstudie	91 (46,4)	47 (47,5)
Chinesische Kohorte	14 (63,6)	5 (50,0)
Platinsensitivität[b]: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Primärstudie	79 (40,3)	40 (40,4)
Chinesische Kohorte	12 (54,5)	6 (60,0)
>12 Monate		
Primärstudie	117 (59,7)	59 (59,6)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	4 (40,0)

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
ECOG-PS: n (%)		
0		
Primärstudie	162 (82,7)	77 (77,8)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	5 (50,0)
1		
Primärstudie	32 (16,3)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	6 (27,3)	5 (50,0)
2		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Primärstudie	162 (82,7)	86 (86,9)
Chinesische Kohorte	21 (95,5)	10 (100)
Eileiterkarzinom		
Primärstudie	13 (6,6)	4 (4,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Primäres Peritonealkarzinom		
Primärstudie	18 (9,2)	9 (9,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	**Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)**
Tumordifferenzierungsgrad, n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Primärstudie	16 (8,2)	6 (6,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
G3 (gering differenziert)		
Primärstudie	167 (85,2)	85 (85,9)
Chinesische Kohorte	18 (81,8)	10 (100)
G4 (undifferenziert)		
Primärstudie	5 (2,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
GX (nicht bewertbar)		
Primärstudie	7 (3,6)	5 (5,1)
Chinesische Kohorte	2 (9,1)	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0

Datenquellen: [35, 88].

a: Basierend auf n=195.
b: Platinsensitivität: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung.

CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), FAS: Full Analysis Set, k. A.: Keine Angabe, PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studiendesign

Studie 19

Studie 19 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Eingeschlossen in Studie 19 wurden erwachsene Patientinnen mit einem high-grade serösen Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der

aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Studie 19 wurde weltweit in 16 Ländern und 82 Studienzentren durchgeführt. In Deutschland haben acht Zentren an der Studie teilgenommen.

Nach Abschluss einer 28-tägigen Screening Phase und bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 265 Patientinnen mittels interaktivem Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS)[23] in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und die verblindete Studientherapie begonnen (136 Olaparib und 129 Placebo). Die Studientherapie musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie begonnen werden. Die Patientinnen nahmen an jedem Behandlungstag oral zweimal täglich (morgens und abends) entweder 8 x 50 mg Olaparib-Hartkapseln (400 mg) oder 8 Placebo-Hartkapseln ein. Die Verblindung der Studientherapie war gewährleistet durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Therapiearmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Hartkapseln.

Die Studientherapie konnte bis zur bestätigten Progression fortgeführt werden oder so lange die Patientin nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte. Wenn die Studientherapie aufgrund eines Rezidivs beendet wurde, wurden die Patientinnen anschließend bis zum Versterben nachbeobachtet. Ein Crossover zu Olaparib war nicht erlaubt. In einigen Studienzentren waren PARP-Inhibitoren als Folgetherapie verfügbar und wurden auch bei einigen Patientinnen eingesetzt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Wenn ein Therapieabbruch aus anderen Gründen erforderlich war und noch kein Rezidiv diagnostiziert wurde, wurden die Patientinnen weiterhin bis zum Auftreten eines Rezidivs für das PFS und nachfolgend auch bis zum Versterben im Rahmen der Studie nachbeobachtet.

Die erste Patientin wurde am 28. August 2008 in Studie 19 eingeschlossen.

Der Datenschnitt für die primäre PFS-Analyse erfolgte am 30. Juni 2010. Dieser Datenschnitt wurde für die Auswertung des PFS sowie der patientenberichteten Endpunkte aus dem Lebensqualitätsfragebogen FACT-O herangezogen. Nach diesem primären Datenschnitt wurden keine weiteren Daten zum PFS sowie zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben, den UE sowie zu TFST und TSST basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 09. Mai 2016. Zu diesem

[23] Wie bereits in der ersten Nutzenbewertung zu Olaparib (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166) ausgeführt, kam es zu fehlerhaften Angaben im IVRS und daraus resultierend zu einer Randomisierung anhand falscher Stratifizierungsmerkmale. Abweichungen zwischen IVRS und den im Case Report Form (CRF) erhobenen Daten sind nicht gleichbedeutend mit einem Randomisierungsbruch. Die im IVRS fehlerhaften Angaben wurden im Rahmen der Qualitätssicherung für die Datenerfassung im CRF korrigiert. Sämtliche Analysen wurden wie im SAP präspezifiziert auf Basis dieser korrigierten Daten durchgeführt. Die Stratifizierungsmerkmale wurden qualitätsgesichert und korrekt erhoben und sind in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen eingeflossen, ohne einen differentiellen Effekt zu zeigen. Damit liegen mit den Analysen aus der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie belastbare Ergebnisse vor.

Zeitpunkt befanden sich noch 14 Patientinnen im Olaparib-Arm und eine Patientin im Placebo-Arm unter Studientherapie.

SOLO2

SOLO2 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in SOLO2 wurden erwachsene Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioiden Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Alle Patientinnen waren Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Mutation. SOLO2 wurde weltweit in 16 Ländern in 119 Studienzentren durchgeführt. In Deutschland haben elf Zentren an der Studie teilgenommen.

Patientinnen deren BRCA-Mutationsstatus vor der Studie unbekannt war, wurden zwischen dem dritten Zyklus der Platin-haltigen Chemotherapie und vor dem eigentlichen Screening auf Vorhandensein einer pathogenen BRCA Mutation getestet. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Eine vorherige Behandlung mit Bevacizumab war - außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung – erlaubt. Die Kombination von Bevacizumab und Olaparib in der Erhaltungstherapie war nicht möglich.

Nach Abschluss einer 28-tägigen Screening Phase und bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen mittels IVRS randomisiert und die verblindete Studientherapie begonnen. Die Studientherapie musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie begonnen werden. Die Patientinnen nahmen an jedem Behandlungstag oral zweimal täglich entweder 2 x 150 mg Olaparib-Filmtabletten (300 mg) oder 2 Placebo-Filmtabletten ein (Tabelle 4-8). Die Verblindung der Studientherapie war gewährleistet durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Therapiearmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Filmtabletten.

Die Studientherapie konnte bis zur bestätigten Progression fortgeführt werden oder so lange die Patientin nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte. Wenn die Studientherapie aufgrund eines Rezidivs beendet wurde, wurden die Patientinnen anschließend bis zum Versterben nachbeobachtet. Ein Crossover zu Olaparib war nicht erlaubt. Nach Beendigung der Studientherapie war die Weiterbehandlung dem behandelnden Arzt freigestellt, so dass auch eine weitere Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erfolgen konnte. Während der Durchführung der SOLO2 war Olaparib bereits zugelassen, weitere PARP-Inhibitoren waren vor dem verwendeten Datenschnitt im Rahmen von klinischen Studien verfügbar. Die Folgetherapien werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 aufgeführt.

Wenn ein Therapieabbruch aus anderen Gründen erforderlich war und noch kein Rezidiv diagnostiziert wurde, wurden die Patientinnen weiterhin bis zum Auftreten eines Rezidivs für das PFS und nachfolgend auch bis zum Versterben im Rahmen der Studie nachbeobachtet.

Die erste Patientin wurde am 06. August 2013 in die PrimärSOLO2 eingeschlossen. Zum Datenschnitt 19. September 2016 befanden sich noch 96 Patientinnen unter Studientherapie und 107 Patientinnen in der Nachbeobachtung. Die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts beträgt somit bis zu drei Jahre. Die Studie ist noch laufend.

Der Datenschnitt für die primäre PFS-Analyse erfolgte am 19. September 2016. Dieser Datenschnitt wurde ebenfalls für die Auswertung aller Endpunkte verwendet, da derzeit noch keine weiteren Datenschnitte vorliegen. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist bei einer endpunktbezogenen Datenreife von 60% geplant.

In einer zeitverzögert randomisierten Kohorte wurden 32 (22 Olaparib; 10 Placebo) ausschließlich chinesische Patientinnen eingeschlossen (Chinesische Kohorte). Die erste Patientin wurde am 07. April 2015 eingeschlossen. Zum Datenschnitt am 16. Januar 2017 befanden sich noch 10 Patientinnen unter Studientherapie und 16 Patientinnen in der Nachbeobachtung.

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die deutschen und europäischen Leitlinien für die Therapie des Ovarialkarzinoms sind weitestgehend konform, so dass innerhalb der europäischen Zentren eine äquivalente Versorgung der Patientinnen angenommen werden kann [4, 6, 7]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren ist davon auszugehen, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht. Die Studiencharakteristika wurden mit Daten der QS-OVAR verglichen. Hierbei handelt es sich um Datenerhebungen deutscher Kliniken, die einen Einblick in den deutschen Versorgungkontext geben. Über 75% der Patientinnen in den Studien befanden sich analog zur QS-OVAR in der Altersstufe ≥50 Jahre. Die meisten Patientinnen in den beiden Studien weisen bei der Rezidivdiagnose wie in der QS-OVAR den Tumordifferenzierungsgrad G3 auf, der zweithäufigste Grad ist jeweils G2. Allerdings muss beachtet werden, dass in der QS-OVAR zwei zusätzliche Stufen des Gradings verwendet wurden, in die jedoch nur wenige Patientinnen eingeteilt wurden. In beiden Studien sowie der QS-OVAR wiesen >60% der Patientinnen einen Tumordifferenzierungsgrad von G >1 auf. Hinsichtlich des ECOG-PS sind beide Studien mit der QS-OVAR vergleichbar. Auch wenn in der QS-OVAR mehr Patientinnen einen ECOG-PS 2 aufwiesen (14% versus <2%), so hat die Mehrheit der Patientinnen in der QS-OVAR wie in den beiden Studien den ECOG-PS 0 oder 1. Bezüglich der Ausprägung der Platinsensitivität (hinsichtlich des Zeitraums des Ansprechens bis zum Auftreten des Rezidivs/Progress frühestens nach zwölf Monaten [Platin-sensitiv] bzw. frühestens innerhalb von sechs bis zwölf Monaten [partiell Platin-sensitiv]) sind die beiden Studien ebenfalls mit der QS-OVAR[24] vergleichbar. Das Verhältnis Platin-sensitiv zu partiell Platin-sensitiv unter allen Patientinnen beträgt ca. 3:2. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie 19 und SOLO2 Primärstudie sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studien wurden entsprechend der Vorgaben

[24]Sowohl Zweitlinien-Chemotherapie als auch Drittlinien-Chemotherapie (Patientenkollektiv 2012). Platinsensitivität ist definiert als Zeitdauer zwischen Abschluss der Platin-haltigen Therapie (letzter Platingabe + 21 Tage) und Auftreten des Rezidivs/Progress.

von ICH/GCP (Good Clinical Practise) durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und –validität in der Studie, wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert, es wurden Audits durchgeführt und ein externes unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee war involviert, um die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen.

Studienpopulation

Studie 19

Für eine Teilnahme an der Studie 19 mussten die Patientinnen mindestens zwei vorherige Platin-basierte Chemotherapien erhalten haben, nach der Beendigung der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie für sechs Monate oder länger rezidivfrei gewesen sein (Definition für Platinsensitivität) und auf die aktuell abgeschlossene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (CR oder PR nach RECIST und/oder der Gynecologic Cancer InterGroup [GCIG]). Die erste Dosis der Studienmedikation musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Applikation der Platin-haltigen Chemotherapie erfolgen.

Insgesamt 265 Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 1:1 der Behandlung mit Olaparib (136 Patientinnen) und Placebo (129 Patientinnen) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:

- Ethnische Abstammung (Jüdisch versus Nicht-Jüdisch)
- Platinsensitivität: Zeit bis Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung (6 bis 12 Monate versus ≥12 Monate)
- Ansprechen auf die aktuell abgeschlossene Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR versus PR).

Im Folgenden werden die demografischen Merkmale der Gesamtpopulation beschrieben, in eckigen Klammern sind jeweils die Ergebnisse der Subpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus (Gesamtpopulation [BRCAm, BRCAwt]) angegeben.

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter und Rasse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm bei Betrachtung der Gesamtpopulation. Die Patientinnen im Olaparib-Arm waren im Mittel 58,9 Jahre [57,6 Jahre, 60,8 Jahre] alt und damit etwa gleichaltrig wie die Patientinnen im Placebo-Arm (58,5 Jahre [55,5 Jahre, 62,1 Jahre]). Zudem waren die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen zu über 90% weiß (Olaparib: 95,6% [94,6%, 96,5%] versus Placebo: 97,7% [98,4%, 96,7%]).

Die Patientinnen wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf, im Olaparib-Arm hatten 80,9% [83,8%, 78,9%] der Patientinnen einen ECOG-PS von 0, im Placebo-Arm waren es 73,6% [72,6%, 73,8%] der Patientinnen. Bis auf wenige Patientinnen, bei denen der ECOG-PS unbekannt oder 2 ist, weisen alle weiteren Patientinnen einen ECOG-PS von 1 auf.

Bei Betrachtung der Vorbehandlungen erhielten 55,9% [64,9%, 43,9%] der Patientinnen im Olaparib-Arm vor Studieneinschluss mehr als zwei Chemotherapien. Demgegenüber hatte ein etwas geringerer Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm (51,2% [53,2%, 42,6%]) zuvor mehr als zwei Chemotherapien erhalten. Auch bei einer Einschränkung auf vorherige Platin-haltige Chemotherapien war der Anteil mit mehr als zwei vorherigen Therapien im Olaparib-Arm etwas höher (Olaparib: 44,1% [50,0%, 36,8%] versus Placebo: 34,9% [33,9%, 29,5%]).

Die Stratifizierungsvariablen waren aufgrund der Randomisierung in der Gesamtstudienpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert.

Bezüglich der ethnischen Abstammung waren 15,4% [18,9%, 10,5%] der Patientinnen im Olaparib-Arm und 13,2% [22,6%, 4,9%] im Placebo-Arm jüdischer Abstammung, dies ist aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit für eine pathogene BRCA-Mutation in der jüdischen Bevölkerung von Relevanz.

Im Olaparib-Arm hatten 58,1% [51,4%, 64,9%] und im Placebo-Arm 51,2% [45,2%, 59,0%] der Patientinnen nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung ein PR. Ein komplettes Ansprechen wiesen 41,9% [48,6%, 35,1%] der Patientinnen im Olaparib-Arm und 48,8% [54,8%, 41,0%] der Patientinnen im Placebo-Arm auf.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung (Platinsensitivität) lag für 39,0% [37,8%, 40,4%] der Patientinnen im Olaparib- und für 41,9% [41,9%, 39,3%] der Patientinnen im Placebo-Arm zwischen 6 und 12 Monaten. Für 61,0% [62,2%, 59,6%] des Olaparib-Arms und 58,1% [58,1%, 60,7%] des Placebo-Arms betrug die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss mehr als 12 Monate.

Bezüglich der Stratifizierungsvariablen ist anzumerken, dass durch die Adjustierung der Analysen nach den Stratifizierungsvariablen eine mögliche Unausgewogenheit durch die statistische Auswertung zusätzlich berücksichtigt wird.

SOLO2

Für eine Teilnahme an der SOLO2 mussten die Patientinnen mindestens zwei vorherige Platin-basierte Chemotherapien erhalten haben, nach Beendigung der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie für sechs Monate oder länger rezidivfrei gewesen sein (Definition für Platinsensitivität) und auf die aktuell abgeschlossene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (CR oder PR nach RECIST und/oder CA-125). Alle Patientinnen sollten laut Einschlusskriterien eine BRCA-Mutation der Keimbahn aufweisen. Die erste Dosis der Studienmedikation musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Applikation der Platin-haltigen Chemotherapie erfolgen.

Insgesamt 295 Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 2:1 der Behandlung mit Olaparib (196 Patientinnen) und Placebo (99 Patientinnen) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:

- Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR versus PR)
- Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung (6 bis 12 Monate versus ≥12 Monate).

Im Folgenden werden die demografischen Merkmale der Gesamtpopulation beschrieben.

Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter und Rasse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm. Die Patientinnen im Olaparib-Arm waren im Mittel 57 Jahre alt und damit etwa gleichaltrig wie die Patientinnen im Placebo-Arm (56,6 Jahre). Zudem waren die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen zu etwa 90% weiß (Olaparib: 88,3% versus Placebo: 91,9%).

Bei Betrachtung der Vorbehandlungen erhielten 44,4% der Patientinnen im Olaparib-Arm vor Studieneinschluss mehr als zwei Chemotherapien. Demgegenüber hatte ein etwas geringerer Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm (39,4%) zuvor mehr als zwei Chemotherapien erhalten. Auch bei einer Einschränkung auf vorherige Platin-haltige Chemotherapien war der Anteil mit mehr als zwei vorherigen Therapien im Olaparib-Arm etwas höher (Olaparib: 43,4% versus Placebo: 37,4%).

Die Stratifizierungsvariablen waren zwischen beiden Behandlungsgruppen gut balanciert. Im Olaparib-Arm hatten 53,6% und im Placebo-Arm 52,5% der Patientinnen nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung ein PR. Ein komplettes Ansprechen wiesen 46,4% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 47,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung (Platinsensitivität) lag für 40,3% der Patientinnen im Olaparib- und für 40,4% der Patientinnen im Placebo-Arm zwischen 6 und 12 Monaten. Für 59,7% des Olaparib-Arms und 59,6% des Placebo-Arms betrug die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss mehr als 12 Monate.

In der zeitverzögert randomisierten chinesischen Kohorte wurden insgesamt 32 Patientinnen in einem Verhältnis von 2:1 der Behandlung mit Olaparib (22 Patientinnen) und Placebo (10 Patientinnen) zugeteilt. Mit einem medianen Alter von 47,5 Jahren waren die Patientinnen in dieser Kohorte jünger als in der Hauptstudie (56% waren jünger als 50 Jahre). Alle Patientinnen waren Asiatinnen. Nur eine der chinesischen Patientinnen erhielt Bevacizumab. Die Patientinnen in der chinesischen Kohorte wiesen ein kürzeres Ansprechen auf die vorletzte Platin-haltige Therapie auf und hatten nach der letzten Platin-haltigen Therapie häufiger ein komplettes Ansprechen (59%) im Vergleich zur Primärstudie (47%). Aufgrund der Unterschiede in der Versorgung der Patientinnen ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zweifelhaft. Die Daten dieser Kohorte werden der Vollständigkeit halber dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 19	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 19

Bei der Phase-II-Studie 19 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis1:1 mithilfe eines zentralen IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der ethnischen Abstammung (pathogene BRCA-Mutationen sind häufiger in der jüdischen Bevölkerung), entsprechend des rezidivfreien Intervalls nach dem Abschluss der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (>6 Monate ≤12 versus ≥12 Monate) sowie gemäß dem Therapieansprechen auf die aktuelle abgeschlossene Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR versus PR).

Bei der Randomisierung von Patientinnen wurden an den Studienzentren zum Teil fehlerhafte Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren in das IVRS eingegeben. Diese Fehler wurden im Rahmen des Monitorings für eine strikte und detaillierte Qualitätssicherung durch Vergleich der Patienten-Quelldaten identifiziert und im Case Report Form (CRF) entsprechend korrigiert. Ziel einer stratifizierten Randomisierung ist die Gleichverteilung der Stratifizierungsvariablen in den Behandlungsgruppen, um zufallsbedingte Abweichungen auszuschließen. Selbst wenn es zu Abweichungen im Rahmen der stratifizierten Randomisierung gekommen ist (d. h. Patientinnen in der „falschen“ Stratifizierungsgruppe randomisiert wurden), bleibt das Grundprinzip der Randomisierung davon unberührt und führt zu einer Gleichverteilung der Variablen zwischen den beiden Behandlungsgruppen, so

wie in der Studie beobachtet werden konnte. Die Analysen der Studiendaten wurden wie im SAP präspezifiziert gemäß den CRF-Daten durchgeführt. Dies entspricht der Intention einer Phase-II-Studie, die Patienten gemäß ihren tatsächlichen Krankheitsmerkmalen zu betrachten und ermöglicht beispielsweise eine bessere Planung von Subgruppenanalysen in der folgenden Phase-III-Studie, aber auch die Identifikation von Subpopulationen, bei denen sich die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Therapie von den anderen Patienten unterscheidet.

Die Studientherapie war für die gesamte Studiendauer (Behandlungsphase und Nachbeobachtung) verblindet und weder den Patientinnen noch dem Zentrumspersonal bekannt. Die identische Verpackung und Aussehen der Prüfmedikation sicherte die Verblindung der Studientherapie für Patientinnen, Ärzte und Zentrumspersonal. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen stattfinden. Eine Offenlegung der Studientherapie führte zwingend zum Abbruch der Studientherapie, die Patientinnen sollten jedoch nach Möglichkeit für das Gesamtüberleben und PFS weiterbeobachtet werden.

Der häufigste Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um nach dem Progress eine spätere Therapieentscheidung für die Patientin treffen zu können. Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Prototoll definiert und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die nachfolgenden Interventionen patientenindividuell zu entscheiden. Die Patientinnen konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten.

Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 erfolgte zu jeder Visite, üblicherweise liegen die Ergebnisse dem Prüfarzt innerhalb weniger Tage vor. In der deutschen Leitlinie wird empfohlen, einen alleinigen Anstieg des Tumormarkers nicht zur Grundlage einer Therapieentscheidung heranzuziehen und bei Rezidivverdacht aufgrund des CA-125-Wertes das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin zu diskutieren [4]. Dieser Empfehlung wurde in der Studie gefolgt. Bei einem deutlichen Anstieg des CA-125-Wertes (2× höher als zu Baseline; bzw. 2× höher als der obere Normwert) ohne einhergehende Progresssymptome, sollte die CA-125-Messung nach mehr als sieben Tagen wiederholt werden. War der CA-125-Wert der Wiederholungsmessung erhöht, war eine radiologische Beurteilung auch außerhalb vorgesehener Visiten möglich. Erst wenn ein Krankheitsprogress radiologisch bestätigt wurde, wurde ein Progress diagnostiziert und die Studienmedikation abgesetzt. Eine eventuelle Beeinflussung der Patientin hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität durch die Kenntnis der CA-125-Ergebnisse ist so gut wie ausgeschlossen, da Lebensqualitätsfragebögen nicht zu ungeplanten Visiten durchgeführt wurden und die Patientin in so einer Situation einen nächsten Lebensqualitätsfragebogen erst beim Therapieabbruch ausfüllen würde.

Per Protokoll der Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht vorgesehen.

Da für Studie 19 keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

SOLO2

Bei der Phase-III-Studie SOLO2 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Länge des rezidivfreien Intervalls nach dem Abschluss der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (6< Monate ≤12 versus ≥12 Monate) sowie gemäß dem Therapieansprechen auf die aktuell abgeschlossene Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR versus PR).

Die Analysen wurden wie im SAP präspezifiziert anhand der Angaben, die bei Randomisierung mittels IVRS gemacht wurden, durchgeführt. Dies entspricht der Intention einer Phase-III-Studie, die Patientinnen gemäß ihren zu Studieneinschluss erhobenen Merkmalen zu betrachten.

Die Studientherapie war für die gesamte Studiendauer (Behandlungsphase und Nachbeobachtung) verblindet und weder den Patientinnen noch dem Zentrumspersonal bekannt. Die identische Verpackung und Aussehen der Prüfmedikation sicherte die Verblindung der Studientherapie für Patientinnen, Ärzte und Zentrumspersonal. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen stattfinden. Eine Offenlegung der Studientherapie führte zwingend zum Abbruch der Studientherapie, die Patientinnen sollten jedoch nach Möglichkeit für das Gesamtüberleben und PFS weiterbeobachtet werden.

Die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 erfolgte zu jeder Visite, üblicherweise liegen die Ergebnisse dem Prüfarzt innerhalb weniger Tage vor. In der deutschen Leitlinie wird empfohlen, einen alleinigen Anstieg des Tumormarkers nicht zur Grundlage einer Therapieentscheidung heranzuziehen und bei Rezidivverdacht aufgrund des CA-125-Wertes das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin zu diskutieren [4]. Dieser Empfehlung wurde in der Studie gefolgt. Ein Anstieg des CA-125-Wertes sollte gemäß der lokal üblichen Vorgehensweise weiterverfolgt werden. Erst wenn ein Krankheitsprogress radiologisch bestätigt wurde, wurde ein Progress diagnostiziert. Eine eventuelle Beeinflussung der Patientin hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität durch die Kenntnis der CA-125-Werte ist unwahrscheinlich, da die Progressionsbeurteilung anhand anderer, für die Patientinnen nachvollziehbarer, Kriterien getroffen wird. Da PFS2 auch mittels Anstieg des CA-125-Wertes diagnostiziert werden konnte, ist hier von einer erhöhten Unsicherheit auszugehen, diese wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Da für SOLO2 keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Lebensqualität		UE
	Gesamt-überleben	PFS	PFS2	TFST	TSST	EQ-5D VAS	FOSI	FACT-O	TOI	
Studie 19	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja[a]	nein	ja[a]	ja[a]	ja

a: Nur in der Primärstudie, für die chinesische Kohorte liegen keine patientenberichteten Endpunkte vor.

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trail Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: An manchen Studienzentren wurden parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 nach Absetzen der Studientherapie oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die in Studie 19 Placebo eingenommen haben, konnten somit eine weitere Studienteilnahme und die Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor als Folgetherapie angeboten werden. Dies erfolgte erst nach Abschluss der Behandlung. Insbesondere für einen objektiven Endpunkt wie OS geht kein erhöhtes Verzerrungspotenzial hiervon aus.

ITT: Intention to Treat, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 19

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache. Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch leben, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die Endpunkterheber ebenso wie die Patientinnen waren in der Regel in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder wenn die Patientin dies ausdrücklich wünschte, vorgesehen. Der häufigste Grund für eine Offenlegung der Studientherapie nach dem Progress war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine spätere Therapieentscheidung für die Patientin zu treffen. Die weiteren Behandlungsmöglichkeiten nach Absetzen der Studientherapie waren nicht im Prototoll definiert, und es lag im Ermessen des behandelnden Arztes, die weiteren Interventionen patientenindividuell auszuwählen. Die Patientinnen konnten somit nachfolgend sowohl etablierte als auch experimentelle Therapien im Rahmen von klinischen Studien erhalten.

In Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt (09. Mai 2016) bei 19 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 43 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet. An elf Studienzentren wurden parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. Dies führte dazu, dass 10,1% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie

erhielten. Aus dem Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (Full Analysis Set, [FAS]) berechnet. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde in einer adjustierten Cox-Regression geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patientinnen, die Placebo erhielten, genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich mutmaßlich zuungunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib aus. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

SOLO2

Der Endpunkt Gesamtüberleben, wurde analog zur Studie 19 definiert.

Die Endpunkterheber ebenso wie die Patientinnen waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Auch hier war der häufigste Grund für eine Entblindung nach Progress, die anstehende Entscheidung über die Folgetherapie. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt bei 46 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 40 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet. Zum Zeitpunkt der Auswertung haben 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste und 5,1% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als zweite Folgetherapie erhalten.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde in einer adjustierten Cox-Regression geschätzt. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten SOLO2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Studie 19 Gesamtpopulation	136	98 (72,1)	29,8	129	112 (86,8)	27,8	0,73[a] [0,55;0,95]	0,0214
Studie 19 BRCAm-Population	74	49 (66,2)	34,9	62	50 (80,6)	30,2	0,62[a] [0,42;0,93]	0,0214
Studie 19 BRCAwt-Population	57	45 (78,9)	24,5	61	57 (93,4)	26,6	0,84[a] [0,57;1,25]	0,3975
SOLO2 Primärstudie	196	45 (23,0)	NE[b]	99	27 (27,3)	NE[b]	0,80[b,c] [0,50;1,31]	0,4267
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	10	1 (10,0)	NE	2,45[c] [0,39;46,90]	0,3984

Datenquellen: [35, 36, 88].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, zum Datenschnitt befanden sich noch 141 Patientinnen im Olaparib-Arm und 62 Patientinnen im Placebo-Arm unter Beobachtung, diese wurden zum Datenschnitt zensiert.
c: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht

In Studie 19, welche zum Zeitpunkt der Datenauswertung bis zu acht Jahre lange Beobachtungszeiten aufwies, sind 98 von 136 Patientinnen (72%) im Olaparib-Arm und 112 von 129 Patientinnen (87%) im Placebo-Arm, also 15% weniger Patientinnen im Olaparib-Arm verstorben. Entsprechend der Erwartungen für dieses schwer erkrankte Kollektiv verstarben die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen relativ schnell. Nach nur weniger als 2,5 Jahren war die mediane Überlebenszeit erreicht, die im Olaparib-Arm um 2 Monate länger war als im Placebo-Arm (29,8 versus 27,8 Monate). Der beobachtete Behandlungsunterschied für das Gesamtüberleben war statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,73 [0,55;0,95]; 0,0214) und entspricht einer Risikoverminderung um 27% zu versterben.

Der vorteilhafte Effekt von Olaparib zeigt sich auch in den Behandlungseffekten der beiden Subpopulationen. Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen, scheinen in beiden Behandlungsarmen eine etwas bessere Prognose aufzuweisen. In der BRCAm-Population zeigte sich ein um 5 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (34,9 Monate versus 30,2 Monate, HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42;0,93]; 0,0214). Dies entspricht einer Risikoverminderung um 38%.

In SOLO2, welche mit bis zu drei Jahren Beobachtung deutlich kürzere Beobachtungszeiten aufwies als Studie 19, wurde zum Zeitpunkt der Auswertung das mediane Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich das Gesamtüberleben unter Olaparib anders entwickelt als in Studie 19. Im Olaparib-Arm sind 45 von 196 Patientinnen (23%) verstorben, im Placebo-Arm 27 von 99 Patientinnen (27%). Das HR lag numerisch zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,50;1,31]; 0,4267), die Daten sind als unreif zu betrachten. Eine weitere Auswertung des Gesamtüberlebens ist per Protokoll geplant, sobald ca. 60% der Patientinnen in der Studie verstorben sind. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens könnte die Tatsache, dass PARP-Inhibitoren mittlerweile in vielen Ländern verfügbar sind, eine wichtige Rolle spielen. So ist der Auswertung zu Folgetherapien zu entnehmen, dass bei aktuellem Datenschnitt bereits 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste und 5,1% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als zweite Folgetherapie erhalten haben, was eventuell zu einer Unterschätzung des positiven Effektes von Olaparib auf das Gesamtüberleben führt.

In der kleinen, separat ausgewerteten chinesischen Kohorte sind nach einer noch kürzeren Beobachtung von maximal 21 Monaten zum Datenschnitt 5 von 22 Patientinnen im Olaparib-Arm und eine Patientin von insgesamt 10 Patientinnen im Placebo-Arm verstorben, das mediane Überleben ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Da die Daten als unreif zu betrachten sind und deren Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland fraglich ist, werden diese der Vollständigkeit halber dargestellt, aber nicht weiter für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

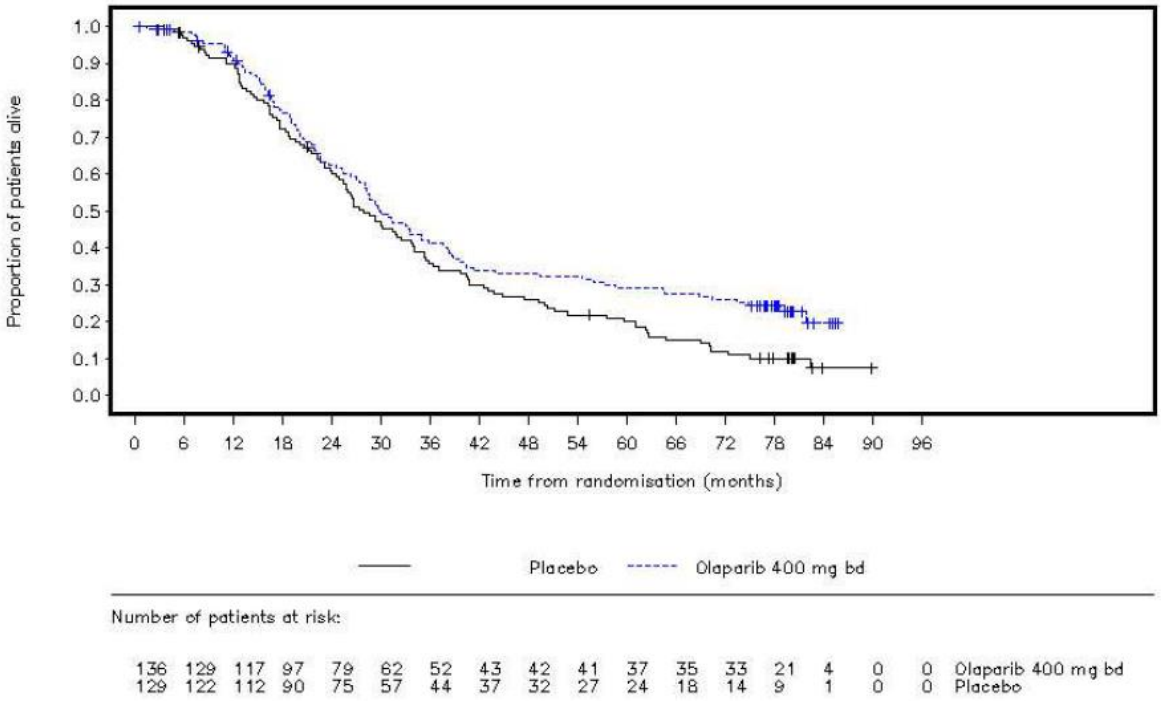


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016)

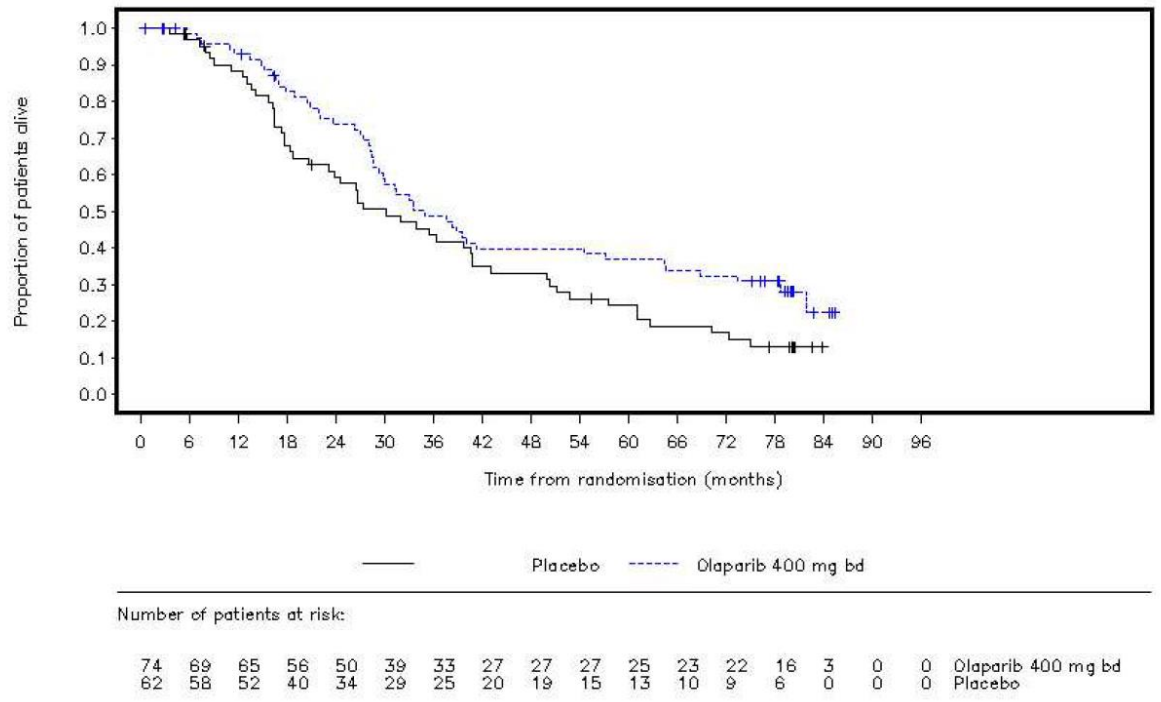


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016)

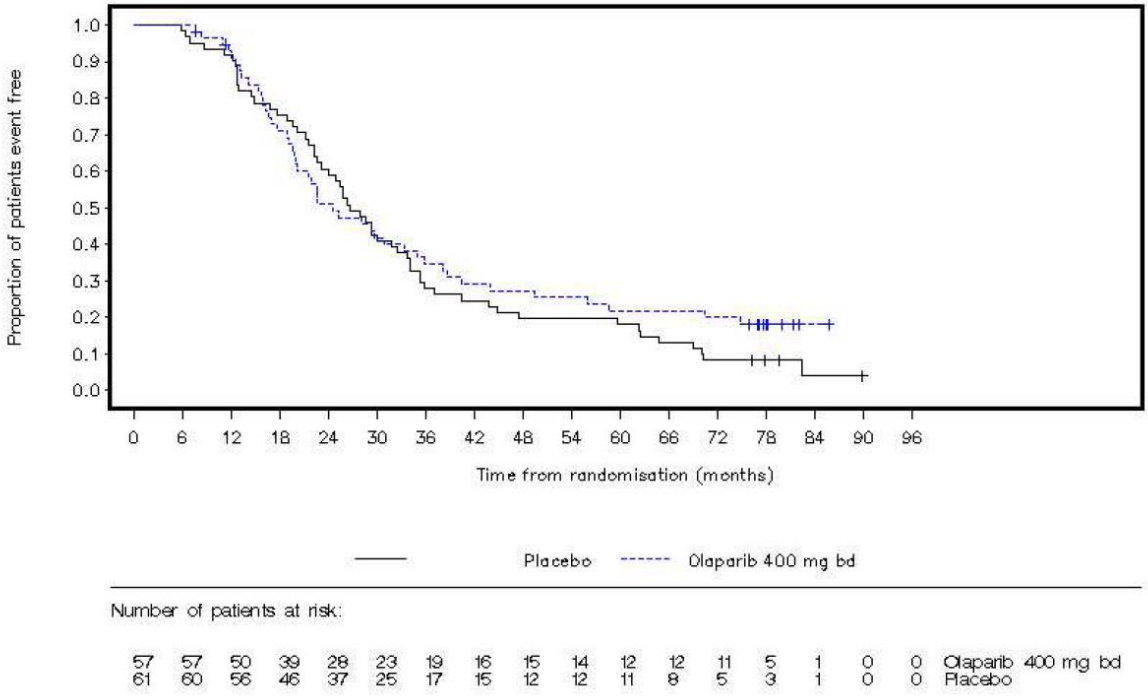


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016)

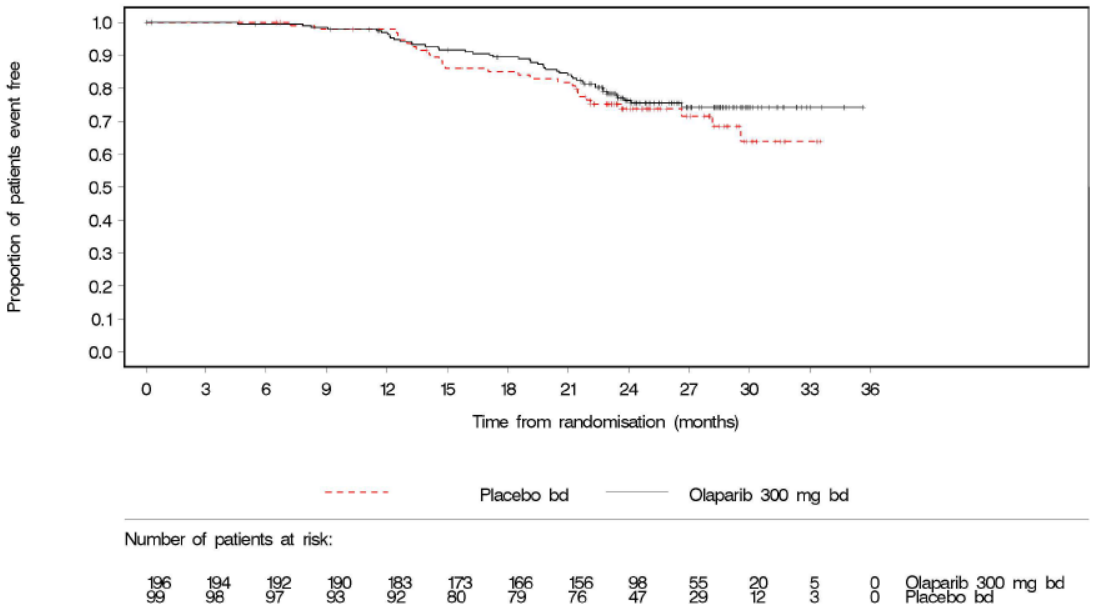


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

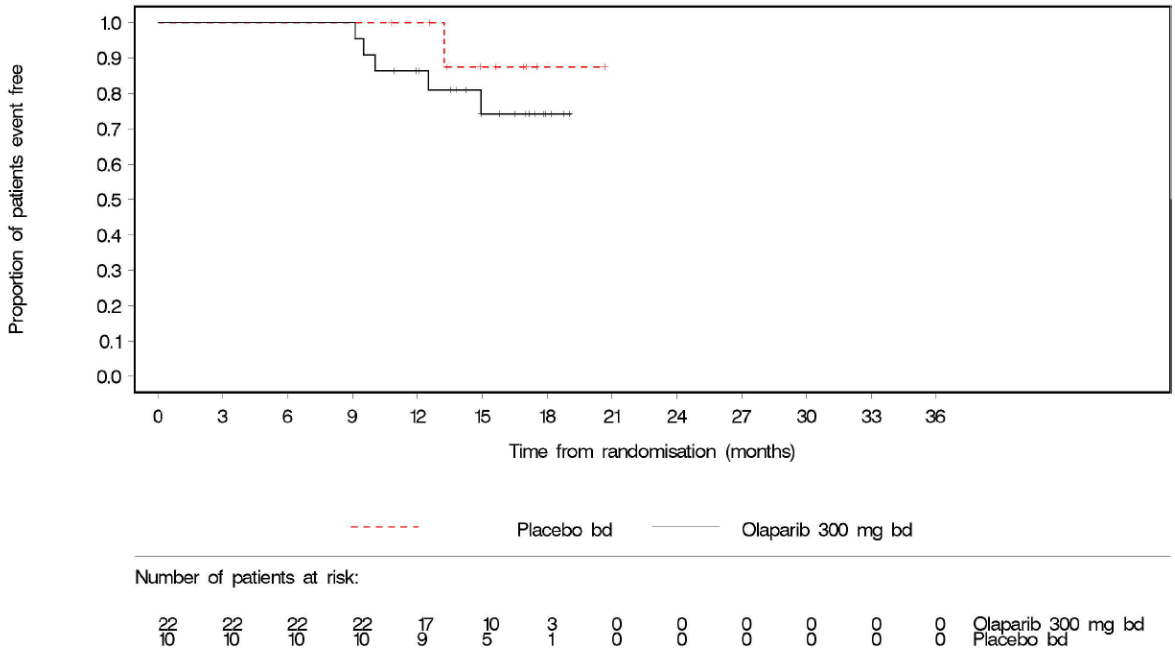


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.017)

Die EMA hat im Rahmen der Bewertung eine auf Patientenebene gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens der beiden Studien angefordert. Die Ergebnisse dieser Analyse werden der Vollständigkeit halber dargestellt und die Einschränkungen diskutiert.

Die unterschiedliche Datenreife hinsichtlich des Gesamtüberlebens der beiden Studien ist ein limitierender Faktor: Während in Studie 19 bei bis zu 8-jähriger Beobachtungszeit bei etwa drei Viertel der Patientinnen ein Ereignis eingetreten ist, ist in SOLO2 aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer von bis zu drei Jahren bei etwa einem Viertel der Patientinnen ein Ereignis eingetreten. Darüber hinaus befanden sich die Patientinnen in SOLO2 möglicherweise in einem früheren Erkrankungsstadium, da das durchschnittliche Alter der Patientinnen zwei Jahre niedriger als in Studie 19 ist sowie eine höhere Anzahl Patientinnen zwei vorhergehende Chemotherapielinien hatte. Auf der anderen Seite wurden Patientinnen in Studie 19 deutlich häufiger im Rezidiv einer zytoreduktiven Chirurgie (31,7%) unterzogen als in SOLO2 (9,5%). Aufgrund der geringen Datenreife in SOLO2, sowie der Unterschiede in der Population ist eine Schätzung des Effekts mittels einer Metaanalyse auf der Studienebene nicht mit hinreichender Sicherheit möglich.

Für die gepoolte Gesamtüberleben-Analyse wurden hingegen individuelle Patientendaten zusammengelegt und ausgewertet. Die Analyse erfolgte mit denselben Datenschnitten wie oben dargestellt [85]. Das mediane Überleben beträgt in dieser Analyse für Patientinnen des Olaparib-Arms 38 Monate, im Placebo-Arm 32 Monate, es ergab sich also ein um sechs Monate verlängertes medianes Überleben unter der Behandlung mit Olaparib. Das HR [95%-KI] ist 0,74 [0,59;0,94] und beruht auf einer nach Studie stratifizierten Analyse,

adjustiert für objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Bei dieser Art von Analyse existiert kein statistisches Maß für die Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien. Daher kann keine Maßzahl zur Einschätzung der Heterogenität angegeben werden.

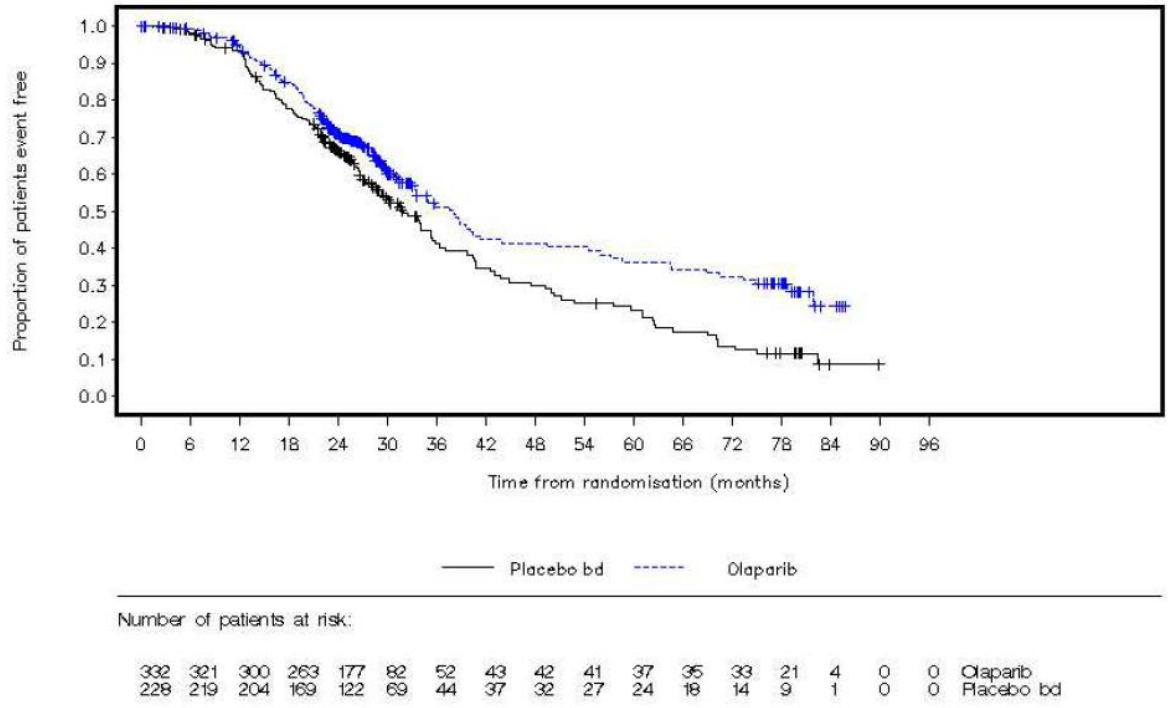


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Gepoolte Analyse, Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 09.05.2016 und SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

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 Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS, PFS2)

Tabelle 4-17: Operationalisierung der Endpunkte PFS und PFS2

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C00019)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2 (D0816C00002)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse nach dem ersten Progress (PFS): Progress (radiologisch, CA-125 oder symptomatisch) oder Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CA-125: Cancer Antigen 125, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod						

Studie 19

Das PFS war in Studie 19 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien, Version 1.0; Beurteilung durch den Prüfarzt/Radiologen) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Patientinnen, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) für die statistische Analyse zensiert.

Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch den gegenüber der Studientherapie verblindeten Radiologen/Prüfarzt nach RECIST-Kriterien beurteilt. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des Progresses durch ein zweites unabhängiges, verblindetes und zentrales Reviewverfahren nach RECIST-Kriterien. Diese Beurteilung wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Eine Entblindung vor der finalen Analyse des PFS war per Protokoll nur vorgesehen, wenn diese in einem medizinischen Notfall oder anderen wichtigen medizinischen Gründen aus Sicht des Arztes erforderlich war oder die Patientin dies ausdrücklich wünschte. Bis zum PFS-Datenschnitt (30. Juni 2010) ist im Olaparib-Arm vor einer Progression lediglich die Entblindung einer Patientin durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei vier Patientinnen entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war. Nach bestätigter Progression wurde die Studientherapie von sieben Patientinnen im Olaparib-Arm und von 23 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet [20]. Im Falle einer Entblindung durfte die Studientherapie nicht mehr fortgesetzt werden. Die Ereignisse waren stets objektiv zu bewerten.

Für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) das HR mit dazugehörigen 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten

Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS daher als „niedrig“ bewertet.

SOLO2

Das PFS war in SOLO2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien, Version 1.1; Beurteilung durch den Prüfarzt/Radiologen) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Patientinnen, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) für die statistische Analyse zensiert.

Das PFS2 war in SOLO2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der zweiten Krankheitsprogression definiert anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses, CA-125-Messung) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Patientinnen, die bei dem definierten Datenschnitt noch lebten und keinen zweiten Progress hatten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung für die statistische Analyse zensiert.

Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch den gegenüber der Studientherapie verblindeten Radiologen/Prüfarzt nach RECIST-Kriterien beurteilt. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des Progresses durch ein zweites unabhängiges, verblindetes und zentrales Reviewverfahren nach RECIST-Kriterien. Diese Beurteilung wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Die Endpunkterheber ebenso wie die Patientinnen waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen vorgesehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt der Primärstudie ist im Olaparib-Arm vor einer Progression lediglich die Entblindung einer Patientin durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei keiner Patientin entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war. Nach bestätigter Progression wurde die Studientherapie von 45 Patientinnen mit Olaparib-Behandlung und von 40 Patientinnen mit Placebo Einnahme entblindet [35]. In der chinesischen Kohorte wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt keine Entblindung vorgenommen.

Für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) das HR mit dazugehörigen 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten

Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für die Endpunkte bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Für PFS liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als „niedrig“ bewertet.

Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen zuungunsten von Olaparib hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung haben 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhalten. Bei der Beurteilung eines PFS2 war dem behandelnden Arzt freigestellt, mittels welcher Methodik die Diagnose gestellt wird. Der Arzt beurteilte also den Progress gemäß seinem üblichen Vorgehen. Es war also möglich, dass der zweite Progress neben radiologischer Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA-125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses jedoch umstritten ist. Dieses geschah für rund 4% der Patientinnen beider Behandlungsarme, so dass von keiner wesentlichen Beeinflussung der Aussagesicherheit auf Basis des Beurteilungsverfahrens ausgegangen werden kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 dennoch als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für bestätigter erster/zweiter Progress oder Tod (PFS/PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	60 (44,1)	8,4	129	94 (72,9)	4,8	0,35[a] [0,25;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18[a] [0,10;0,31]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	32 (56,1)	7,4	61	44 (72,1)	5,5	0,54[a] [0,34;0,85]	0,0075
SOLO2 Primärstudie	196	107 (54,6)	19,1	99	80 (80,8)	5,5	0,30[b] [0,22;0,41]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	14 (63,6)	13,8	10	7 (70,0)	5,5	0,44[b] [0,17;1,19]	0,0776
PFS2								
SOLO2 Primärstudie	196	70 (35,7)	NE	99	49 (49,5)	18,4	0,50[b,c] [0,34;0,72]	0,0002
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	10	4 (40,0)	17,3	0,84[b,c] [0,22;3,97]	0,8022

Datenquellen:[35, 38, 87, 88].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
c: Medianes PFS2 im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod

In den beiden Studien führte die Behandlung mit Olaparib zu einer deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verzögerung bis zur Progression des Ovarialkarzinoms oder Tod.

In Studie 19 hatten zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts 60 Patientinnen (44,1%) des Olaparib-Arms einen Progress oder verstarben, im Placebo-Arm waren es 94 Patientinnen (72,9%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,35 [0,25;0,49]; <0,0001) und entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 65%. Im Olaparib-Arm verstarb eine Patientin ohne vorher einen Krankheitsprogress erlitten zu haben, alle anderen Ereignisse waren Progresse, so dass dieses Ergebnis in erster Linie die Morbidität widerspiegelt. Wie für dieses schwer erkrankte Kollektiv zu erwarten war, erlitten

die Patientinnen im Placebo-Arm einen frühen Progress oder verstarben sehr schnell, im Median bereits nach 4,8 Monaten. Unter der Behandlung mit Olaparib konnte diese für Patientinnen wertvolle Zeit um rund vier Monate hinausgezögert, also fast verdoppelt werden. Der vorteilhafte Effekt zeigte sich auch in beiden Subpopulationen der Studie 19. Bei den Patientinnen, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen, wurde der Progress bzw. der Tod im Olaparib-Arm mit 11,2 Monaten im Median um mehr als ein halbes Jahr hinausgezögert im Vergleich zu 4,3 Monaten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10;0,31]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 82%. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sowie die PFS-Beurteilung durch das zentrale, verblindete und unabhängige Komitee (BICR) sind konsistent mit der Primäranalyse.

Mehr als sechs Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin in die Studie befanden sich noch 14 Patientinnen (10,3%) im Olaparib-Arm und nur eine Patientin im Placebo-Arm unter Langzeitbehandlung mit der Studienmedikation. Von den Patientinnen, die diese lange Zeit überlebten und unter der Behandlung mit Olaparib kein Progress entwickelten, wiesen sieben Patientinnen eine pathogene BRCA-Mutation (9,5% aller BRCAm), sechs Patientinnen keine klar pathogene BRCA-Mutation (10,5% aller BRCAwt) auf und bei einer Patientin ist der BRCA-Status unbekannt.

In SOLO2 hatten zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts 107 Patientinnen (54,6%) im Olaparib-Arm einen Progress oder verstarben, im Placebo-Arm hatten 80 Patientinnen (80,8%) ein entsprechendes Ereignis (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,30 [0,22;0,41]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung um 70%. Wie in Studie 19 verstarb nur eine Patientin im Olaparib-Arm ohne vorher einen Krankheitsprogress erlitten zu haben, so dass auch dieses Ergebnis vorwiegend die Morbidität widerspiegelt. Die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod betrug im Olaparib-Arm 19,1 Monate und war damit fast 14 Monate länger als im Placebo-Arm mit 5,5 Monaten. Der Anteil an Patientinnen, welche sechs Monate nach der letzten Chemotherapie vor Randomisierung ohne Progress lebte und somit weiterhin als Platin-sensitiv eingestuft werden kann, ist im Olaparib-Arm 2,1-fach höher (Anteil progressionsfreier Patientinnen unter Olaparib 82,8% versus Placebo 39,3%). Für diese Patientinnen stehen theoretisch bei einem nachfolgenden Progress weiterhin Platin-haltige Chemotherapien als Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Der Anteil der Patientinnen, die auch noch nach zwei Jahren ohne Progress am Leben war, ist unter Olaparib 2,8-fach höher im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sowie PFS-Beurteilung durch das BICR sind konsistent mit der Primäranalyse. Die gemäß BICR-Beurteilung längere mediane Zeit im Olaparib-Arm resultiert aus der Tatsache, dass nach dem Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für den primären Endpunkt keine weiteren Befunde an das BICR versendet wurden. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der für alle zensierten Patientinnen mit Progress laut Prüfarzt, aber ohne zeitgleich diagnostizierten Progress durch das BICR angenommen wurde, dass bei der nächsten Progressbeurteilung nach 12 Wochen durch das BICR ebenfalls ein Progress diagnostiziert wird. Das mediane PFS lag bei dieser Analyse bei 19,6 Monaten im Olaparib-Arm und 5,5 Monaten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,26 [0,19;0,35]; <0,0001). Diese

Analyse bestätigt die Robustheit der primären Analyse durch den Prüfarzt. Hinsichtlich der chinesischen Kohorte der SOLO2 zeigen sich konsistente Ergebnisse zur Gesamtstudie.

Die Erfassung der Daten bis zu einem weiteren Progress bzw. Tod erfolgte nur in SOLO2, während in Studie 19 die Patientinnen nach Erreichen des primären Endpunkts nur für das Gesamtüberleben weiter beobachtet wurden.

Für PFS2 liegt in SOLO2 ebenfalls ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,34;0,72]; 0,0002) zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. Im Olaparib-Arm hatten 70 Patientinnen (35,7%) einen zweiten Progress oder verstarben, wohingegen dies für 49 Patientinnen (49,5%) im Placebo-Arm der Fall war. Dies entspricht einer Risikoverminderung um 50%. Lediglich für 4% der Patientinnen beider Behandlungsarme dokumentierte der Prüfarzt nur eine Erhöhung der CA-125-Werte als Erklärung für eine PFS2-Diagnose. Es ist zwar anzunehmen, dass diese Patientinnen auch unter Symptomen litten, jedoch wurden diese nicht dokumentiert. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von PFS2 beträgt im Placebo-Arm 18,4 Monate. Das mediane PFS2 im Olaparib-Arm wurde noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten. Da jedoch nach 18 Monaten im Olaparib-Arm immer noch 71,8% der Patientinnen (52,4% im Placebo-Arm) ohne zweiten Progress waren [35], ist auch bei den medianen Zeiten von einem deutlichen Vorteil der Behandlung mit Olaparib auszugehen. Auch in Anbetracht der Tatsache, dass 22 Patientinnen (22,2%) des Placebo-Arms einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten, ist die beobachtete Verlängerung der Zeit bis zum zweiten Progress bemerkenswert. Hinsichtlich der chinesischen Kohorte der SOLO2 zeigen sich konsistente Ergebnisse zur Gesamtstudie.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 8 bis Abbildung 12) und des PFS2 (Abbildung 13 und Abbildung 14). Die Kurven des Olaparib und Placebo-Arms separieren sich frühzeitig und der Vorteil für die Olaparib-Erhaltungstherapie bleibt in beiden Studien über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

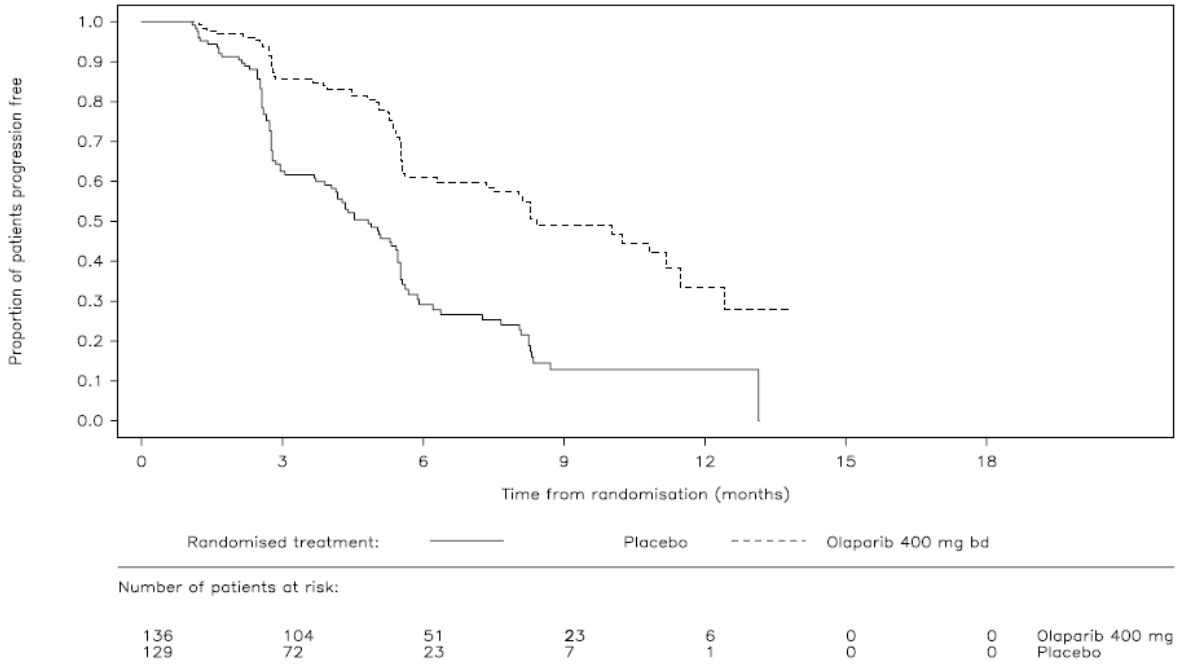


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

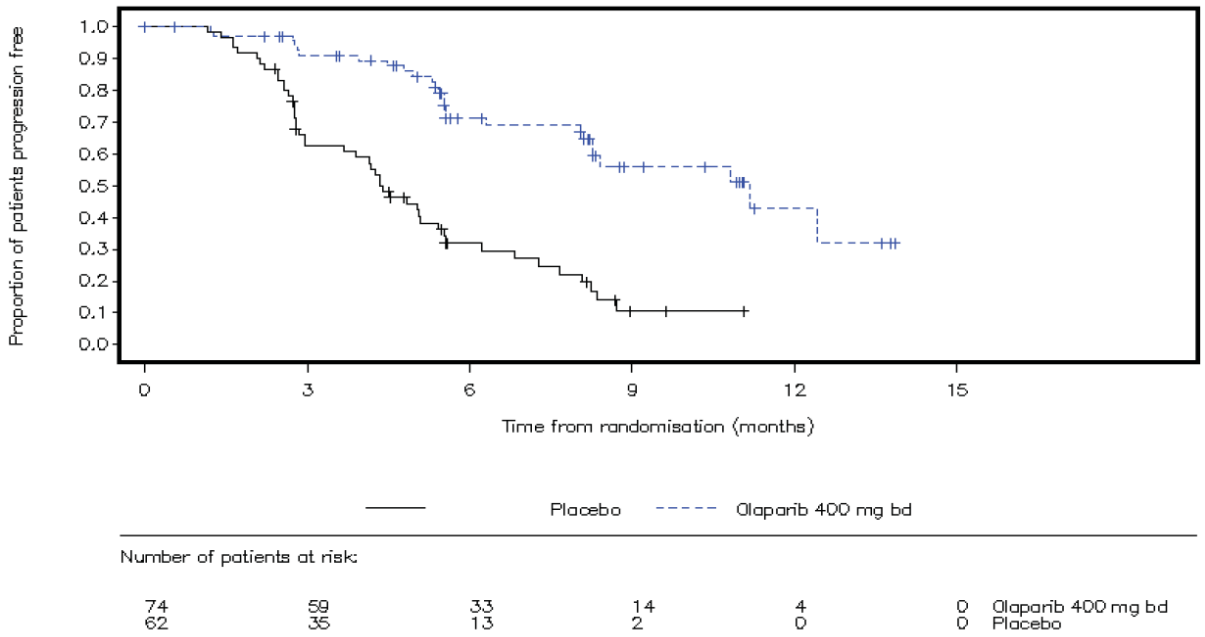


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

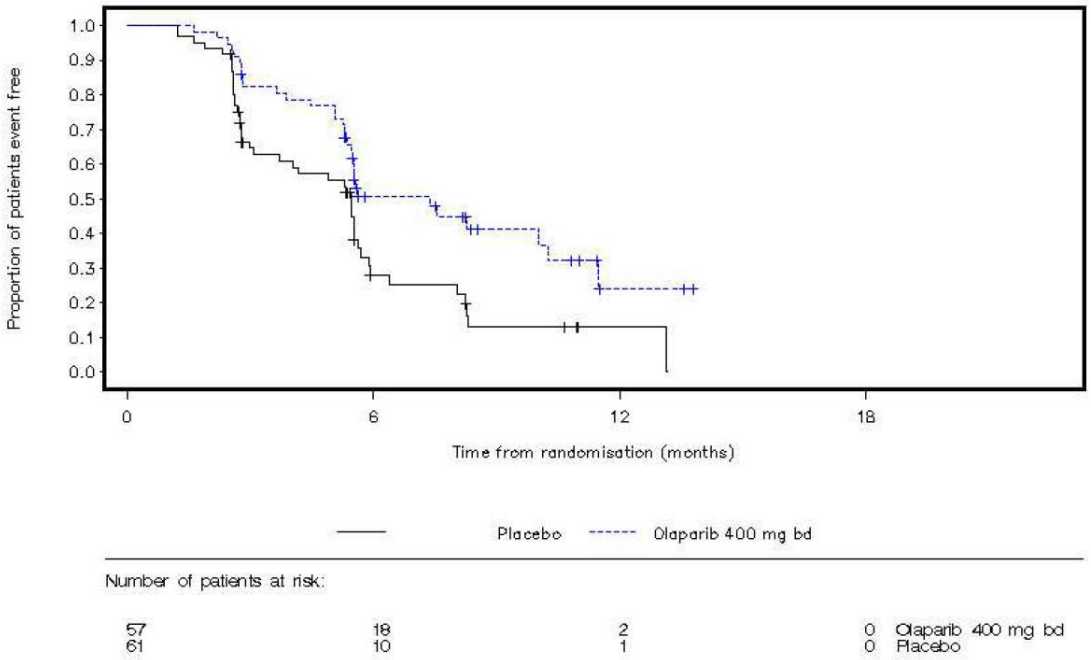


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

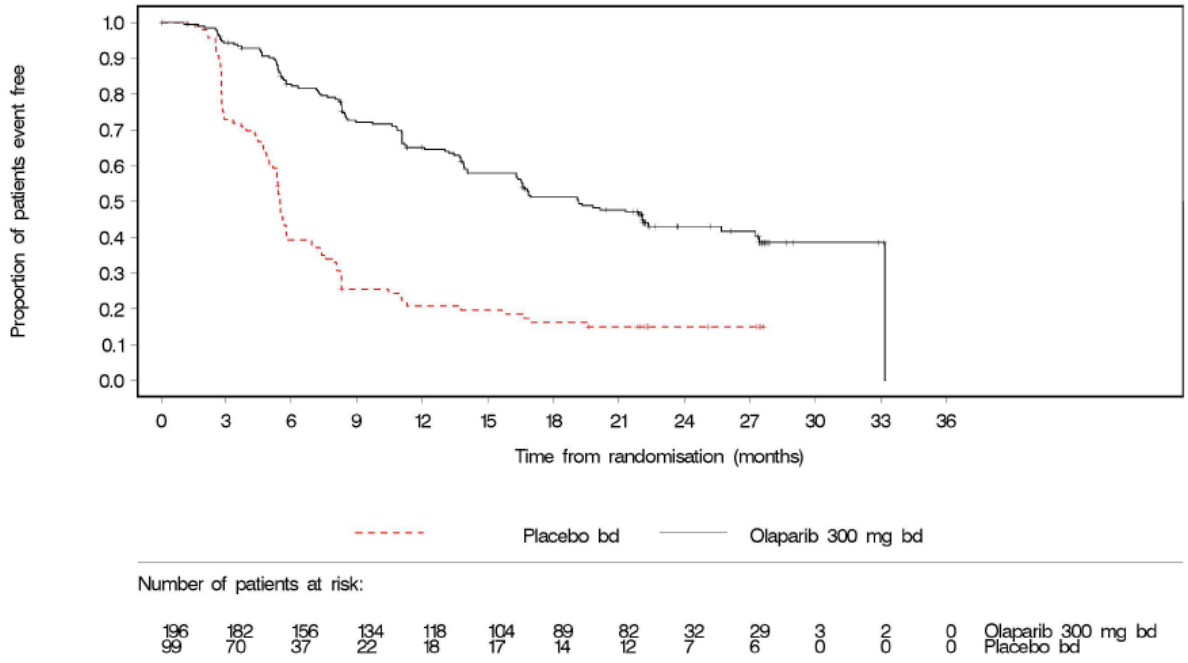


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

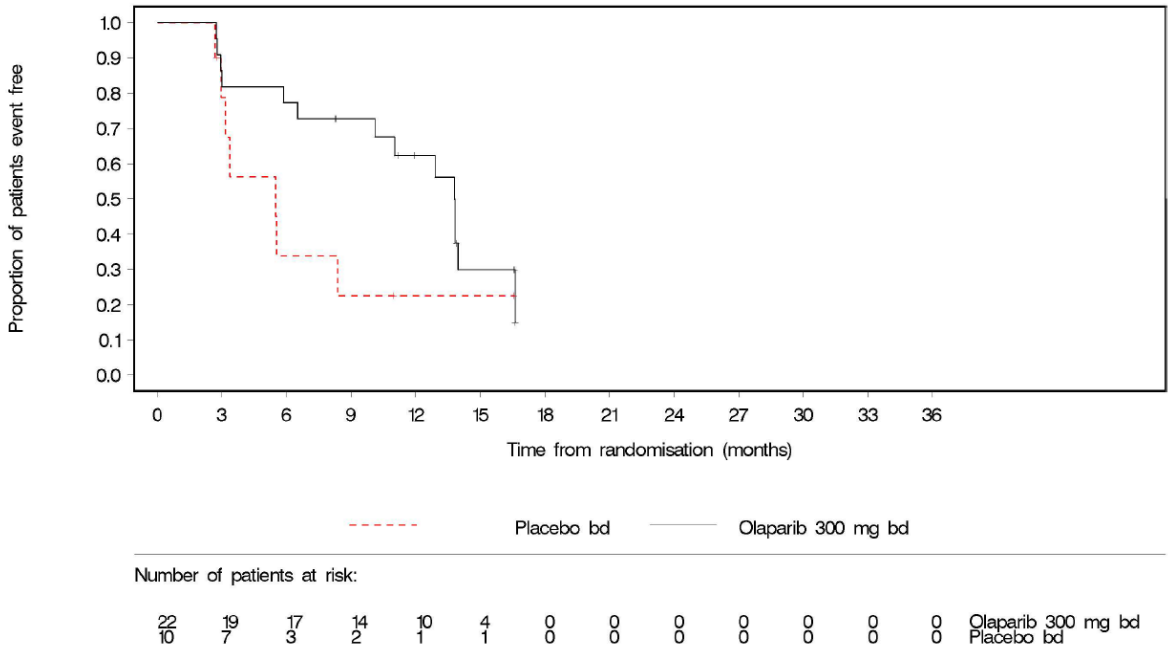


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017)

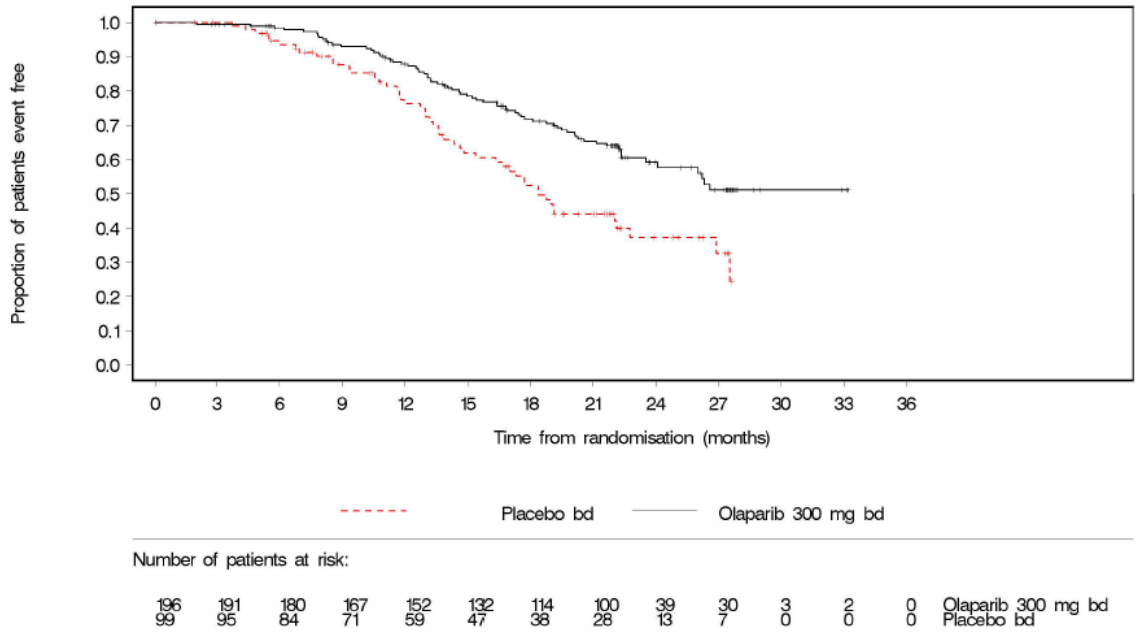


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

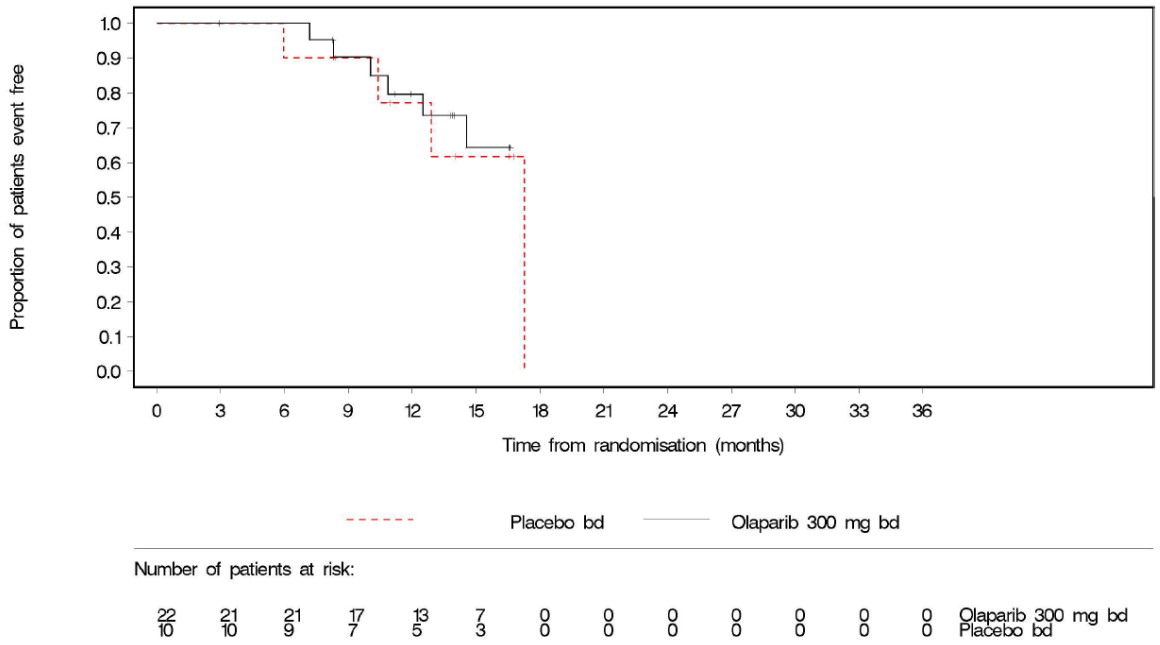


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017)

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PFS-Beurteilung des BICR)

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	133	54 (40,6)	k. A.	127	81 (63,8)	k. A.	0,39[a] [0,28;0,56]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	22 (29,7)	k. A.	60	36 (60,0)	k. A.	0,22[a] [0,12;0,40]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	55	30 (54,5)	6,1	61	41 (67,2)	5,5	0,57[a] [0,35;0,92]	0,0220
SOLO2 Primärstudie	196	81 (41,3)	30,2	99	70 (70,7)	5,5	0,25[b] [0,18;0,35]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	10	5 (50,0)	5,6	0,39[b] [0,12; 1,32]	0,0988

Datenquellen: [20, 35, 38, 88].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: Evaluable for BICR Analysis set.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie

BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, k. A.: Keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS: Progressionsfreies Überleben

Die als Sensitivitätsanalyse präsentierte Beurteilung des PFS durch das BICR bestätigt die Ergebnisse des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Der Unterschied im Olaparib-Arm der SOLO2 Studie zwischen dem medianen PFS nach Beurteilung des Prüfarztes und dem medianen PFS nach BICR liegt daran, dass nach festgestellter Progression durch den Prüfarzt keine weiteren Bilder zur Beurteilung des Progresses an das BICR gingen, d. h. bei abweichender Beurteilung eines Progresses durch das BICR die Patientinnen für die Erhebung durch das BICR zensiert wurden. Die Analyse des PFS nach BICR wurde dadurch bereits bei einer Datenreife von 51% durchgeführt, während das PFS nach Beurteilung des Prüfarztes bei 63% Datenreife analysiert wurde [91].

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 Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST, TSST)

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Endpunkte TFST und TSST

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C00019)	Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2 (D0816C00002)	Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TFST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TSST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

ITT: Intention to Treat, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Studie 19

Die TFST und die TSST erfassen die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie oder Tod. TFST/TSST dokumentieren den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde.

Die TFST/TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zum Datenschnitt zensiert.

Die Post-hoc-Analyse der TFST/TSST basierte auf dem Safety Set. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen im Cox-Modell waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für die Endpunkte TFST und TSST erfolgte somit eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Für TFST liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass manche Patientinnen im Placebo-Arm nach dem ersten Progress einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten, was zu Verzerrungen zuungunsten des Olaparib-Arms hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

SOLO2

Die TFST und die TSST erfassen die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten klinisch bestätigten Progress mit der Notwendigkeit für eine Folgetherapie oder Tod. TFST/TSST dokumentieren den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde.

Die TFST/TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten/zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zum Datenschnitt zensiert.

Die präspezifizierte Analyse der TFST/TSST basierte auf der ITT-Population (FAS). Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen im Cox-Modell waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Für die Endpunkte TFST und TSST erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Für TFST liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm nach dem ersten Progress einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten, was zu Verzerrungen zuungunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TFST								
Studie 19	136	106 (77,9)	13,3	128	124 (96,9)	6,7	0,39[a] [0,30;0,52]	<0,0001

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation								
Studie 19 BRCAm-Population	74	55 (74,3)	15,6	62	59 (95,2)	6,2	0,33[a] [0,22;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	12,9	61	60 (98,4)	6,9	0,45[a] [0,30;0,66]	<0,0001
SOLO2 Primärstudie	196	92 (46,9)	27,9	99	79 (79,8)	7,1	0,28[b] [0,21;0,38]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	11 (50,0)	15,3	10	7 (70,0)	5,5	0,42[b] [0,16;1,15]	0,0694
TSST								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	104 (76,5)	19,1	128	119 (93,0)	14,8	0,53[a] [0,40;0,69]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	53 (71,6)	21,4	62	56 (90,3)	15,3	0,43[a] [0,29;0,64]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	17,0	61	59 (96,7)	14,7	0,63[a] [0,43;0,94]	0,0226
SOLO2 Primärstudie	196	68 (34,7)	NE	99	60 (60,6)	18,2	0,37[b,c] [0,26;0,53]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	10	2 (20,0)	NE	1,78[b,d] [0,44;11,78]	0,4621

Datenquellen: [35, 36, 88].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: Safety Set.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
c: Mediane TSST im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.
d: Mediane TSST in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) repräsentiert die klinische Relevanz eines Progresses, da die Entscheidung für eine Folgetherapie nicht per Protokoll vorgegeben wurde, sondern aufgrund klinischer Notwendigkeit basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes in der Abstimmung mit der Patientin erfolgte. Darüber hinaus ist der Beginn einer Folgetherapie als solches für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz, und demnach nicht nur als Bestätigung der klinischen Relevanz eines Progresses anzusehen, sondern direkt patientenrelevant.

Für TFST liegt in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 wurde dieser Endpunkt zum Zeitpunkt der Analyse des Gesamtüberlebens beurteilt, also fast sechs Jahre nach der Primäranalyse des PFS. Im Olaparib-Arm ist bei 106 (77,9%) und im Placebo-Arm bei 124 Patientinnen (96,9%) ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) eingetreten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,39 [0,30; 0,52]; <0,0001). Von den Patientinnen, die diesen Endpunkt erreicht haben, bekamen 91 Patientinnen im Olaparib-Arm (66,9%) und 111 Patientinnen im Placebo-Arm (86,0%) eine Folgetherapie verordnet. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war erwartungsgemäß eine Platin-haltige Chemotherapie sowie Doxorubicin und Paclitaxel, die häufig schwere Nebenwirkungen verursachen.

In SOLO2 ist zum Zeitpunkt der Auswertung im Olaparib-Arm bei 92 Patientinnen (46,9%) und im Placebo-Arm bei 79 Patientinnen (79,8%) ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) eingetreten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,28 [0,21; 0,38]; <0,0001). Von den Patientinnen, die diesen Endpunkt erreicht haben, bekamen insgesamt 89 Patientinnen im Olaparib-Arm (45,4%) und 77 Patientinnen im Placebo-Arm (77,8%) eine Folgetherapie verordnet. Aufgrund der kürzeren Studienlaufzeit im Vergleich zu Studie 19 sowie aufgrund des PFS-Vorteils im Vergleich zum Placebo-Arm wurde im Olaparib-Arm das mediane TFST noch nicht erreicht. Am häufigsten verordnete Folgetherapie war vergleichbar zur Studie 19 eine Platin-haltige Therapie sowie Paclitaxel, Gemcitabin oder Doxorubicin. Da sich im Verlauf der Studie bereits ein PARP-Inhibitor auf dem Markt befand, erhielten im Placebo-Arm 22 Patientinnen (22,2%) einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie.

Die erste Folgetherapie (in der Regel ist dies eine Chemotherapie) oder der Tod konnte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo um sieben Monate (in Studie 19) bzw. 21 Monate (in SOLO2) verzögert werden. Dies entspricht einer Risikoverminderung um 61% bzw. 72% und bestätigt den PFS-Vorteil, den die Patientinnen unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib erfahren. Hinsichtlich der beiden Subpopulationen der Studie 19 sowie der chinesischen Kohorte der SOLO2 zeigten sich konsistente Ergebnisse zu der Gesamtpopulation bzw. der Primärstudie.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 15 bis Abbildung 19). Die Kurven des Olaparib- und Placebo-Arms separieren sich sehr schnell und der Vorteil für die Olaparib-Erhaltungstherapie bleibt in beiden Studien über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) ermöglicht die Untersuchung längerfristiger Effekte einer früheren Olaparib-Erhaltungstherapie auf den späteren Krankheitsverlauf sowie auf den Behandlungserfolg der ersten nachfolgenden Behandlung. Im Wissen, dass im Verlauf der Erkrankung Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auftreten und sich die Abstände zwischen den konsekutiven Therapien entsprechend verkürzen, ist der Erhalt, also kein negativer Einfluss auf die folgenden therapeutischen Optionen, ein klinisch bedeutsames und patientenrelevantes Therapieziel.

Der beobachtete Benefit in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie bleibt auch für TSST erhalten. Für TSST liegt in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. In der Gesamtpopulation der Studie 19 ist im Olaparib-Arm bei 104 (76,5%) und im Placebo-Arm bei 119 Patientinnen (93,0%) ein Ereignis (zweite Folgetherapie oder Tod) eingetreten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,53 [0,40; 0,69]; <0,0001). In Studie 19 bekamen 61 Patientinnen im Olaparib-Arm (44,9%) und 84 Patientinnen im Placebo-Arm (65,1%) eine zweite Folgetherapie verordnet. Die zweite Folgetherapie oder der Tod konnte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo im Median um etwas mehr als vier Monate (Studie 19) verzögert werden. Am häufigsten verordnete zweite Folgetherapie war erwartungsgemäß - wie auch im Fall der ersten Folgetherapie - eine Platin-haltige Chemotherapie sowie Paclitaxel oder Doxorubicin, die Therapien darstellen, die häufig schwere Nebenwirkungen verursachen. Bei der Bewertung des Endpunkts ist auch die Tatsache von besonderer Relevanz, dass 5% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhalten haben. Hinsichtlich der beiden Subpopulationen der Studie 19 zeigten sich konsistente Ergebnisse zur Gesamtpopulation.

In SOLO2 ist im Olaparib-Arm bei 68 (34,7%) und im Placebo-Arm bei 60 Patientinnen (60,6%) ein Ereignis (zweite Folgetherapie oder Tod) eingetreten. Das HR zeigt statistische Signifikanz (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,37 [0,26; 0,53]; <0,0001). In SOLO2 wurde die mediane TSST noch nicht erreicht, die Daten sind also als unreif zu betrachten. Die Verlängerung der TSST entspricht einer Risikoverminderung um 47% in Studie 19 bzw. 63% in SOLO2. Die zweite Folgetherapie war wiederum am häufigsten eine Platin-haltige Chemotherapie. Auch hier ist für die Beurteilung der Daten wichtig zu realisieren, dass dieser Vorteil erreicht wurde trotz der Tatsache, dass 22 Patientinnen (22,2%) im Placebo-Arm ein PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie erhielten.

In der chinesischen Kohorte der SOLO2 wurde bei acht von 22 Patientinnen im Olaparib-Arm und zwei von zehn Patientinnen im Placebo-Arm TSST beobachtet. Die mediane Ereigniszeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten.

Die Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TSST (Abbildung 20 bis Abbildung 24). Die Kurven des Olaparib- und Placebo-Arms separieren sich sehr schnell und der Vorteil im Olaparib-Arm bleibt in beiden Studien über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

Eine genaue Darstellung der ersten und zweiten Folgetherapien ist für Studie 19 in Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25, für SOLO2 in Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 gegeben.

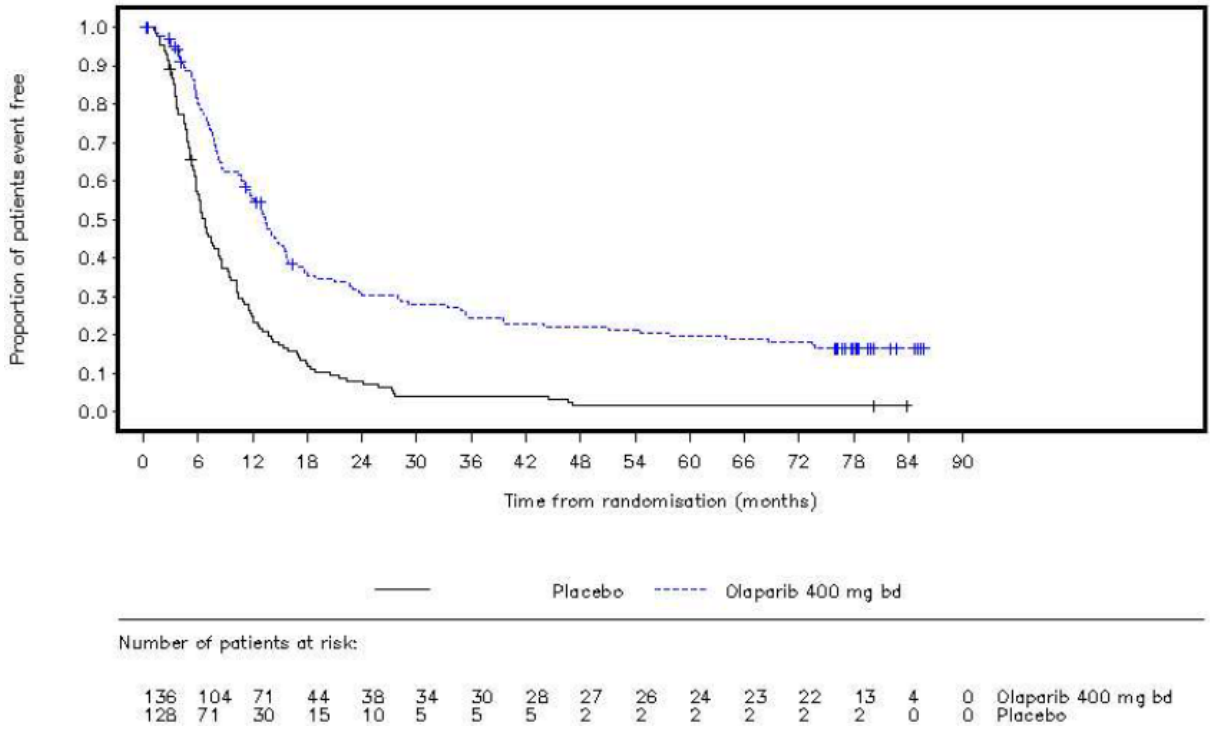


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, Gesamtpopulation, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

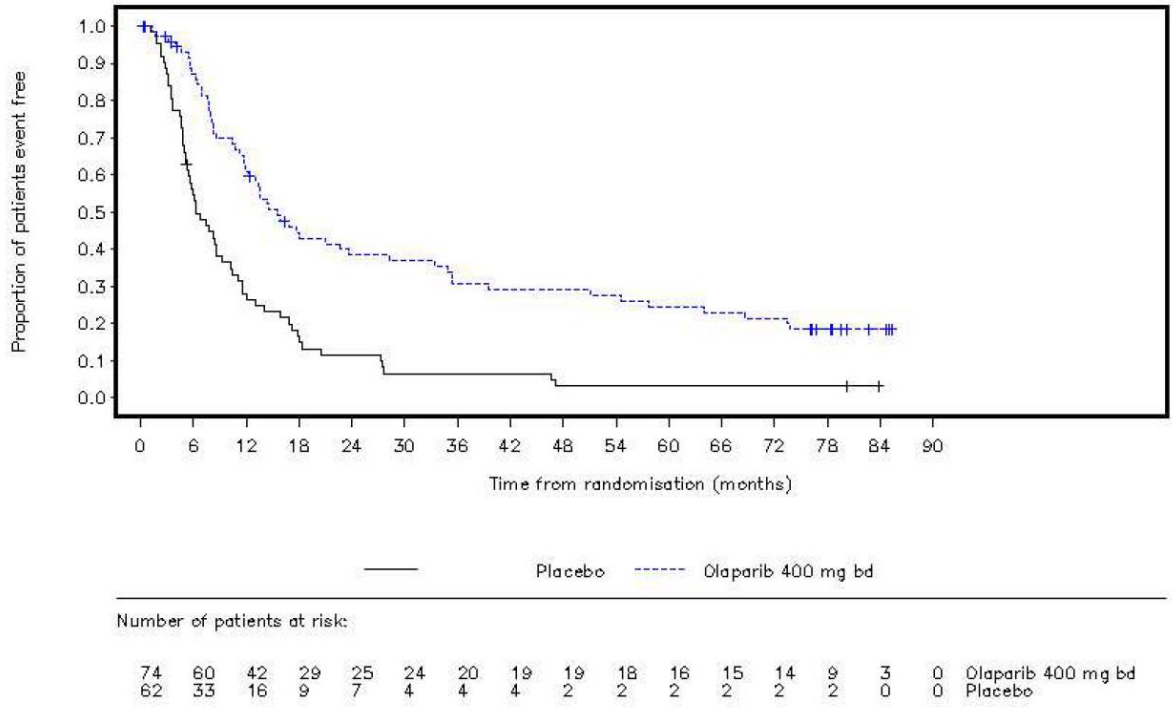


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, BRCAm, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

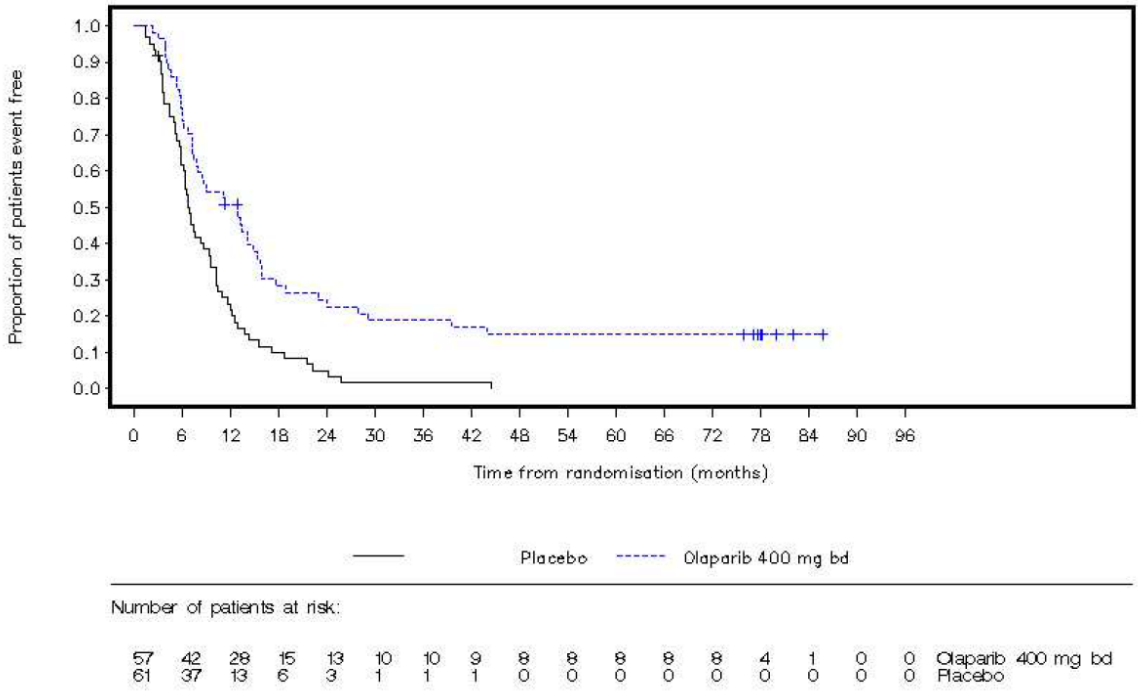


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (Studie 19, BRCAwt, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

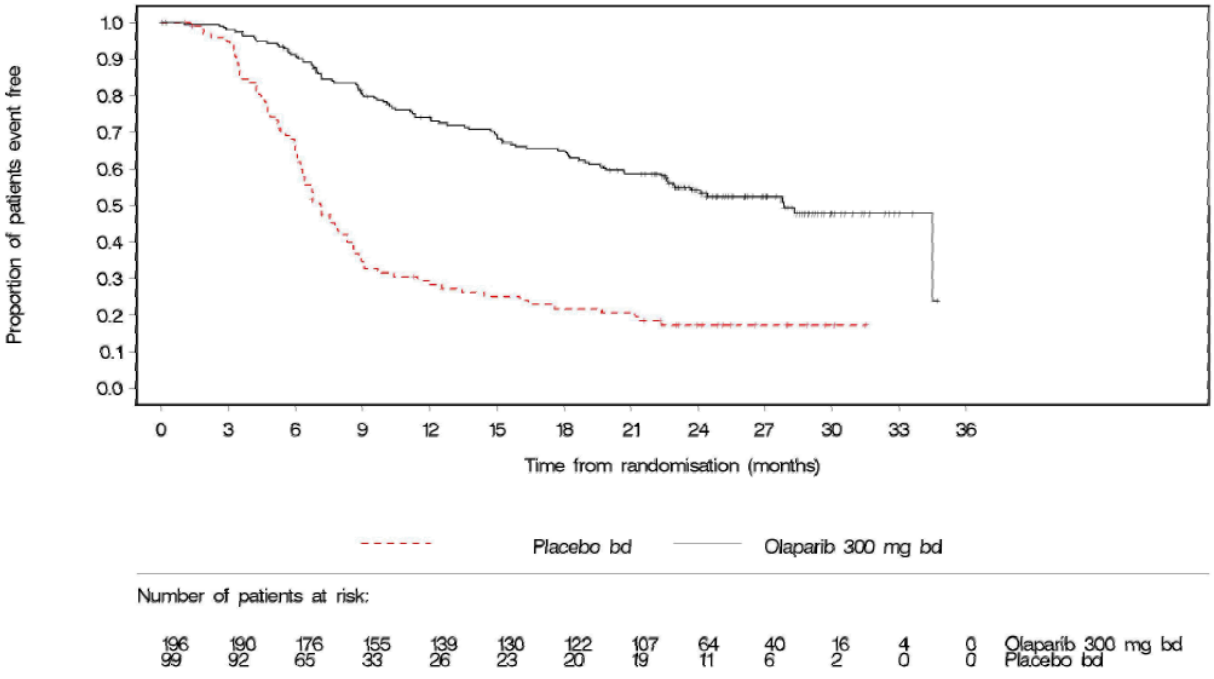


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

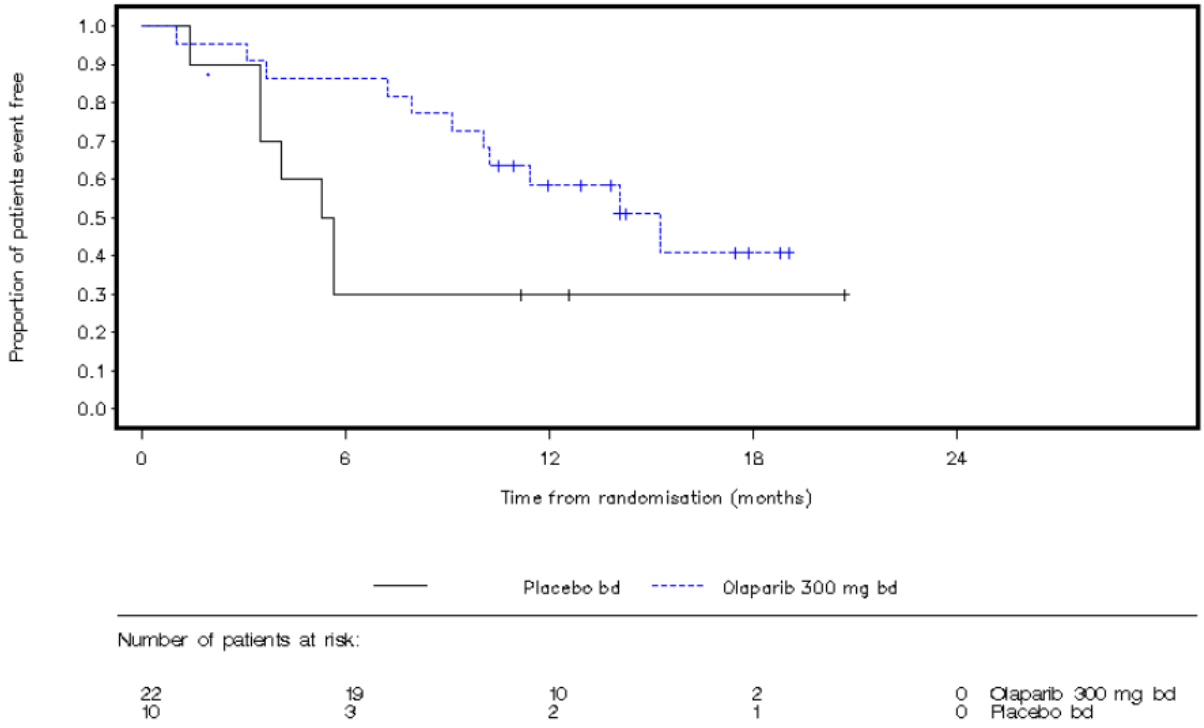


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für TFST (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017)

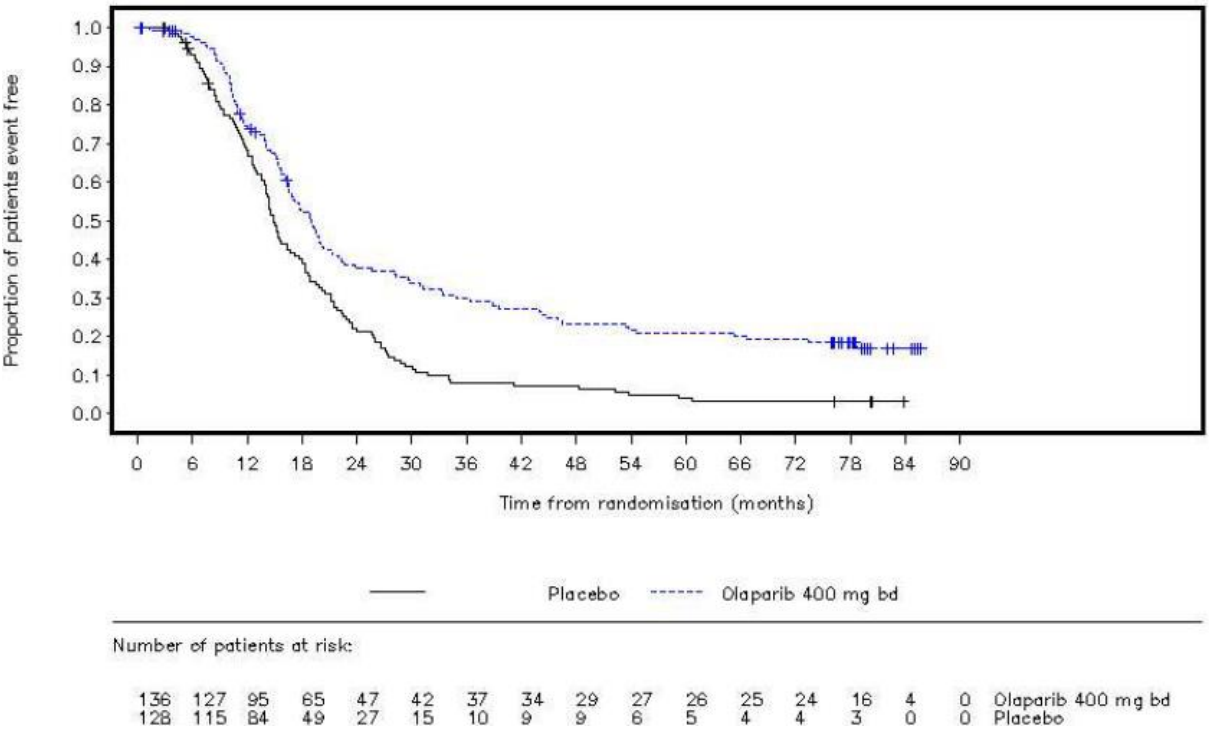


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, Gesamtpopulation, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

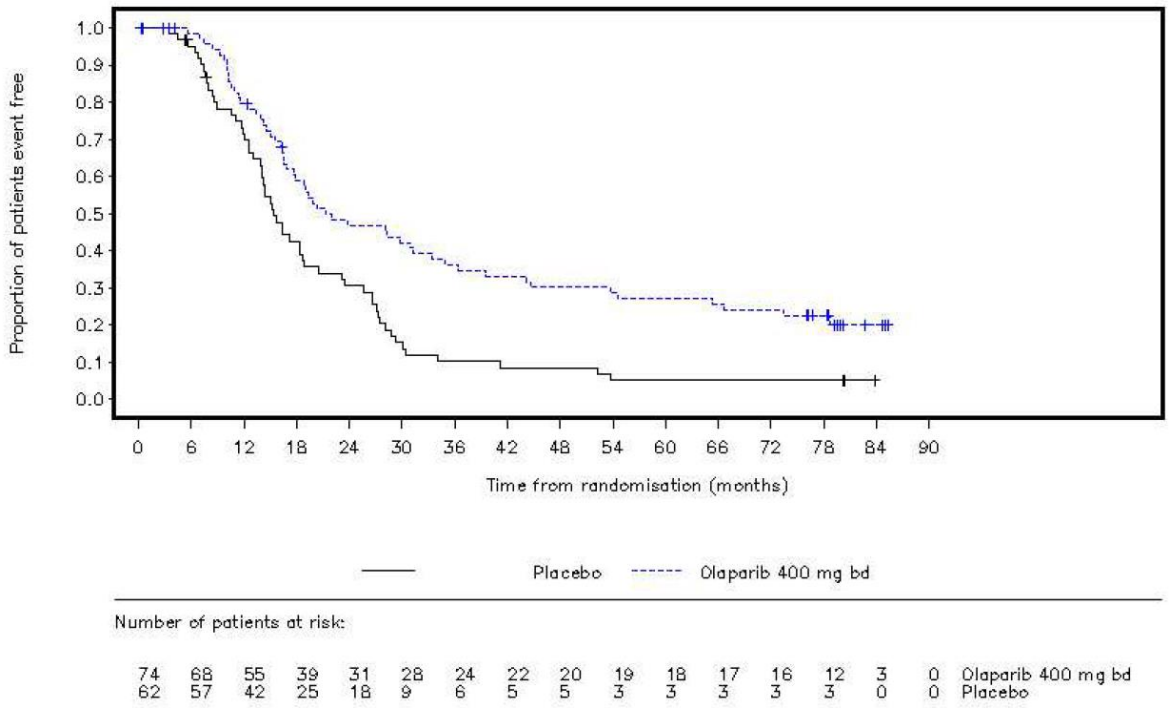


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, BRCAm, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

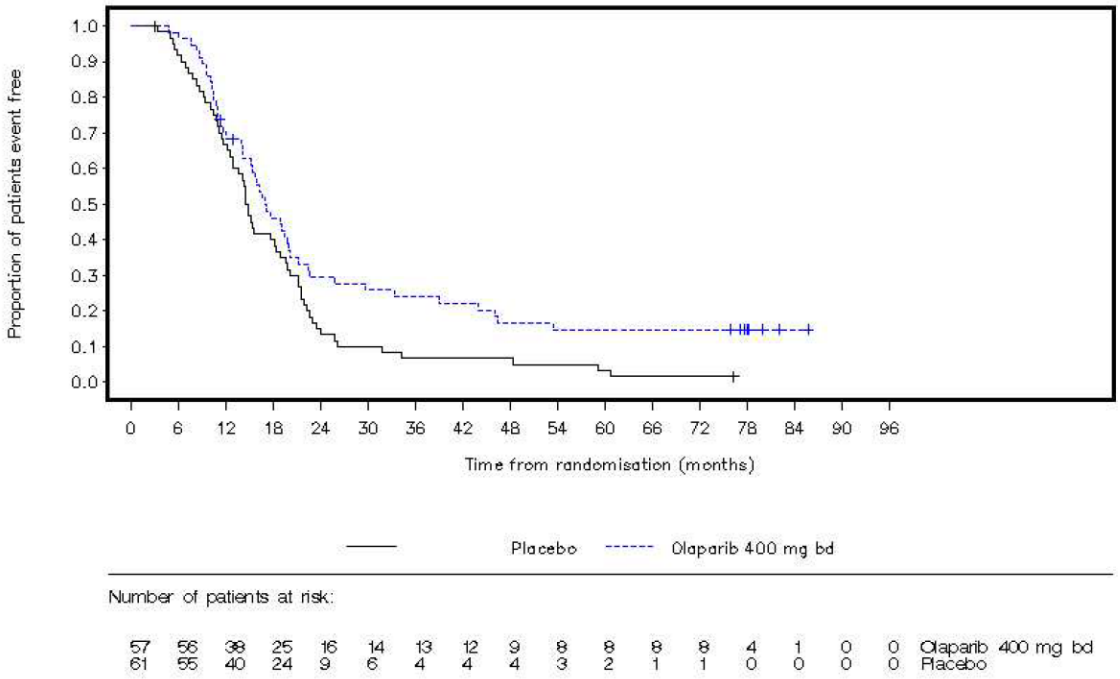


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (Studie 19, BRCAwt, Safety-Set, Datenschnitt: 09.05.2016)

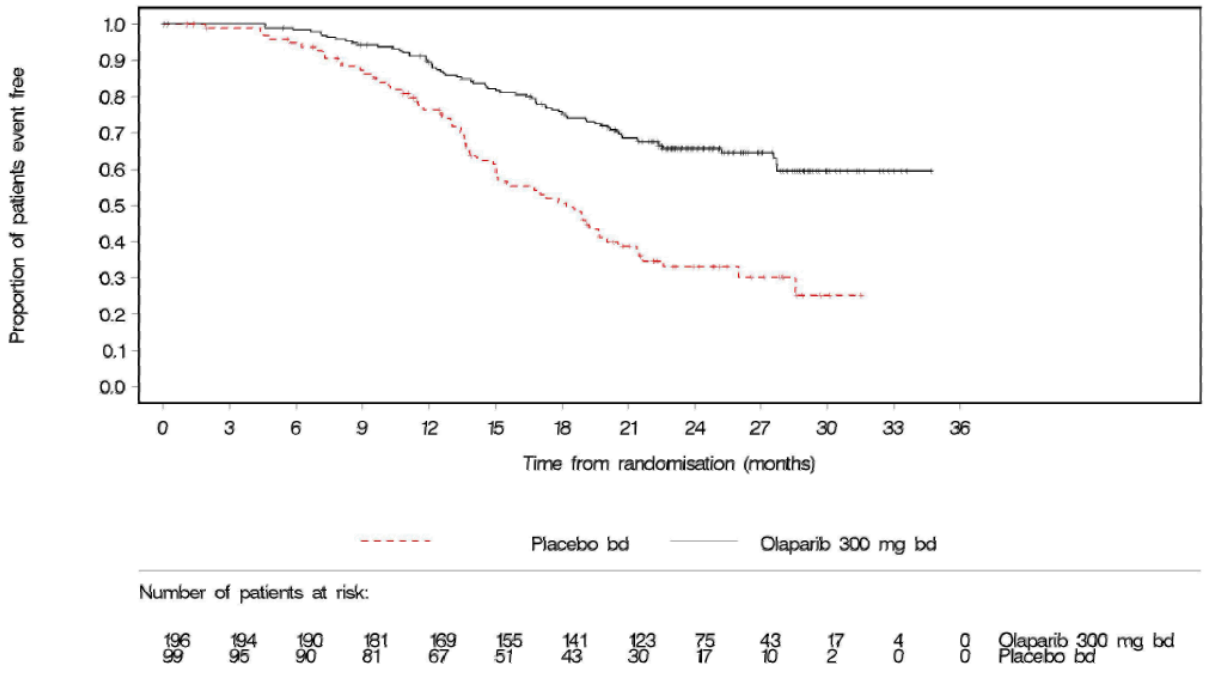


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

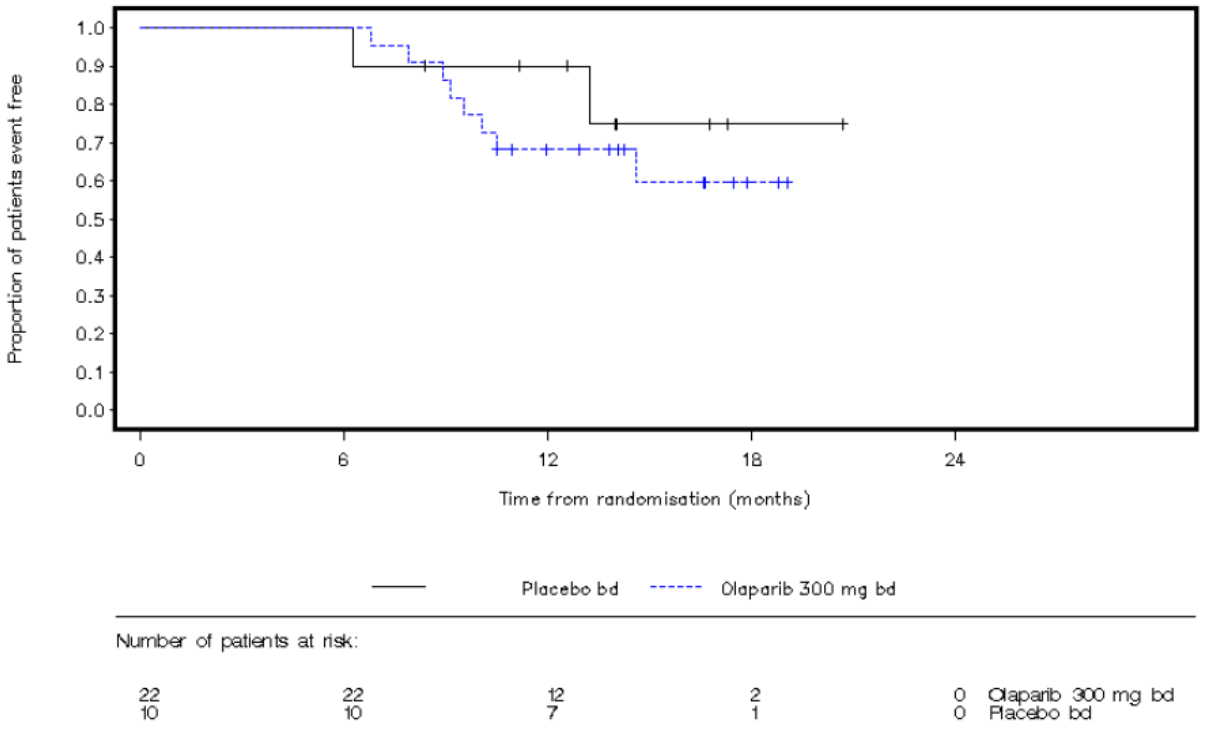


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für TSST (SOLO2, chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 16.01.2017)

Tabelle 4-24: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, Studie 19

Folgende Therapien	**Olaparib (N=136) n (%)**	**Placebo (N=129) n (%)**
Erste Folgetherapie		
Jegliche Folgetherapie	91 (66,9)	111 (86,0)
Platin-haltige Chemotherapie	53 (39,0)	42 (32,6)
Therapien, die Bevacizumab enthalten	4 (2,9)	4 (3,1)
Andere Chemotherapien (nicht Platin-basiert und nicht in Kombination mit Bevacizumab)	27 (19,9)	52 (40,3)
PARP-Inhibitor	0	6 (4,7)
Hormonelle Therapie	5 (3,7)	2 (1,6)
Andere Therapien	5 (3,7)	12 (9,3)
Zweite Folgetherapie		
Jegliche Folgetherapie	61 (44,9)	84 (65,1)
Platin-haltige Therapie	23 (16,9)	28 (21,7)
Therapien, die Bevacizumab enthalten	2 (1,5)	6 (4,7)
Andere Chemotherapien (nicht Platin-basiert und nicht in Kombination mit Bevacizumab)	31 (22,8)	38 (29,5)
PARP-Inhibitor	0	7 (5,4)
Hormonelle Therapie	3 (2,2)	4 (3,1)
Andere Therapien	6 (4,4)	2 (1,6)

Datenquelle: [36].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: FAS.

FAS: Full Analysis Set, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase

Tabelle 4-25: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, Studie 19, Auflistung der Wirkstoffe

Folgende Therapien	**Olaparib (N=136) n (%)**	**Placebo (N=129) n (%)**
Erste Folgetherapie		
Bevacizumab	6 (4,4)	4 (3,1)
Capecitabin	0	1 (0,8)
Carboplatin	46 (33,8)	39 (30,2)
Cetuximab	1 (0,7)	0
Chlorambucil	1 (0,7)	0
Cisplatin	7 (5,1)	5 (3,9)
Cyclophosphamid	3 (2,2)	1 (0,8)
Cytarabin	1 (0,7)	0
Daunorubicin	1 (0,7)	0
Docetaxel	2 (1,5)	1 (0,8)
Domperidon	0	1 (0,8)
Doxorubicin	4 (2,9)	13 (10,1)
Doxorubicin Hydrochlorid	26 (19,1)	35 (27,1)
Etoposid	3 (2,2)	3 (2,3)
Fluorouracil	2 (1,5)	1 (0,8)
Gemcitabin	7 (5,1)	9 (7,0)
Gemcitabin Hydrochlorid	1 (0,7)	3 (2,3)
Prüfpräparat	5 (3,7)	14 (10,9)
Letrozol	2 (1,5)	1 (0,8)
Olaparib	0	4 (3,1)
Ondansetron	0	1 (0,8)
Oxaliplatin	1 (0,7)	0
Paclitaxel	17 (12,5)	16 (12,4)
Pemetrexed	0	1 (0,8)
Tamoxifen	2 (1,5)	1 (0,8)
Tamoxifen Citrat	1 (0,7)	0
Temozolomid	0	1 (0,8)
Temsirolimus	1 (0,7)	0
Topotecan	7 (5,1)	10 (7,8)
Topotecan Hydrochloride	0	1 (0,8)
Trabectedin	0	1 (0,8)

Folgende Therapien	**Olaparib (N=136) n (%)**	**Placebo (N=129) n (%)**
Zweite Folgetherapie		
Anastrozol	0	1 (0,8)
Antineoplastische Präparate	0	1 (0,8)
Bevacizumab	3 (2,2)	8 (6,2)
Capecitabine	1 (0,7)	0
Carboplatin	14 (10,3)	23 (17,8)
Chlorphenamin	0	1 (0,8)
Cisplatin	8 (5,9)	5 (3,9)
Cyclophosphamid	2 (1,5)	4 (3,1)
Dexamethasone	0	1 (0,8)
Docetaxel	2 (1,5)	0
Doxorubicin	2 (1,5)	3 (2,3)
Doxorubicin Hydrochlorid	11 (8,1)	9 (7,0)
Etoposid	0	1 (0,8)
Gemcitabin	4 (2,9)	12 (9,3)
Gemcitabin Hydrochlorid	5 (3,7)	3 (2,3)
Prüfpräparat	6 (4,4)	5 (3,9)
Irinotecan	1 (0,7)	2 (1,6)
Letrozol	2 (1,5)	0
Mitoxantron	0	2 (1,6)
Nab-Paclitaxel	2 (1,5)	0
Olaparib	0	3 (2,3)
Andere antineoplastische Präparate	1 (0,7)	0
Oxaliplatin	1 (0,7)	1 (0,8)
Paclitaxel	18 (13,2)	17 (13,2)
Pazopanib	0	1 (0,8)
Placebo	3 (2,2)	0
Ranitidin	0	1 (0,8)
Tamoxifen	1 (0,7)	3 (2,3)
Temozolomid	0	1 (0,8)
Thalidomid	0	1 (0,8)
Topotecan	3 (2,2)	10 (7,8)
Trabectedin	2 (1,5)	1 (0,8)

Datenquelle: [38].
Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: FAS.
FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-26: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, SOLO2

Folgende Therapien	**Olaparib** **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)** **n (%)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)** **n (%)**
Erste Folgetherapie		
Jegliche Folgetherapie Primärstudie Chinesische Kohorte	 89 (45,4) 9 (40,9)	 77 (77,8) 7 (70,0)
Platin-haltige Therapie Primärstudie Chinesische Kohorte	 54 (27,6) 6 (27,3)	 24 (24,2) 4 (40,0)
Davon in Kombination mit Bevacizumab Primärstudie Chinesische Kohorte	 3 (1,5) 1 (4,5)	 2 (2,0) 0
Andere Therapien, die Bevacizumab enthalten Primärstudie Chinesische Kohorte	 6 (3,1) 0	 4 (4,0) 0
Andere Chemotherapien (nicht Platin-basiert und nicht in Kombination mit Bevacizumab) Primärstudie Chinesische Kohorte	 21 (10,7) 2 (9,1)	 23 (23,2) 2 (20,0)
PARP-Inhibitor Primärstudie Chinesische Kohorte	 5 (2,6) 0	 22 (22,2) 1 (10,0)
Hormonelle Therapie Primärstudie Chinesische Kohorte	 2 (1,0) 0	 1 (1,0) 0
Andere in Entwicklung befindliche Therapien Primärstudie Chinesische Kohorte	 1 (0,5) 0	 3 (3,0) 0
Zweite Folgetherapie		
Jegliche Folgetherapie Primärstudie Chinesische Kohorte	 46 (23,5) 4 (18,2)	 41 (41,4) 1 (10,0)
Platin-haltige Therapie Primärstudie Chinesische Kohorte	 11 (5,6) 4 (18,2)	 7 (7,1) 0
Davon in Kombination mit Bevacizumab Primärstudie Chinesische Kohorte	 2 (1,0) 0	 2 (2,0) 0

Folgende Therapien	**Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22) n (%)**	**Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10) n (%)**
Andere Therapien, die Bevacizumab enthalten		
Primärstudie	5 (2,6)	4 (4,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Andere Chemotherapien (nicht Platin-basiert und nicht in Kombination mit Bevacizumab)		
Primärstudie	24 (12,2)	19 (19,2)
Chinesische Kohorte	0	0
PARP-Inhibitor		
Primärstudie	0	5 (5,1)
Chinesische Kohorte	0	0
Hormonelle Therapie		
Primärstudie	2 (1,0)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	0	1 (10,0)
Andere in Entwicklung befindliche Therapien		
Primärstudie	2 (1,0)	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0

Datenquelle: [35].
Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.
FAS: Full Analysis Set, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase

Tabelle 4-27: Erste und zweite folgende Therapie aus RCT, SOLO2, Auflistung der Wirkstoffe

Folgende Therapien	**Olaparib Primärstudie (N=196)**	**Placebo Primärstudie (N=99)**
Erste Folgetherapie		
Anastrozol	1 (0,5)	0
Azacitidin	0	1 (1,0)
Bevacizumab	9 (4,6)	6 (6,1)
Carboplatin	49 (25,0)	33 (33,3)
Cediranib	2 (1,0)	0
Cisplatin	7 (3,6)	7 (7,1)
Cyclophosphamid	5 (2,6)	1 (1,0)
Cytarabin	1 (0,5)	0
Docetaxel	2 (1,0)	1 (1,0)

Folgende Therapien	**Olaparib Primärstudie (N=196)**	**Placebo Primärstudie (N=99)**
Doxorubicin	7 (3,6)	6 (6,1)
Doxorubicin Hydrochlorid	25 (12,8)	20 (20,2)
Etoposid	0	1 (1,0)
Fludarabin	1 (0,5)	0
Gemcitabin	14 (7,1)	14 (14,1)
Gemcitabin Hydrochlorid	3 (1,5)	2 (2,0)
Prüfpräparat	2 (1,0)	7 (7,1)
Ipilimumab	1 (0,5)	0
Letrozole	1 (0,5)	0
Nivolumab	1 (0,5)	0
Olaparib	4 (2,0)	18 (18,2)
Oxaliplatin	3 (1,5)	3 (3,0)
Paclitaxel	11 (5,6)	11 (11,1)
Tamoxifen	1 (0,5)	0
Tamoxifen Citrat	0	1 (1,0)
Topotecan	1 (0,5)	4 (4,0)
Topotecan Hydrochlorid	1 (0,5)	1 (1,0)
Trabectedin	2 (1,0)	4 (4,0)
Treosulfan	0	1 (1,0)
Zweite Folgetherapie		
Abirateron	0	1 (1,0)
Bevacizumab	7 (3,6)	6 (6,1)
Carboplatin	7 (3,6)	7 (7,1)
Cisplatin	5 (2,6)	2 (2,0)
Cyclophosphamid	3 (1,5)	2 (2,0)
Docetaxel	2 (1,0)	0
Doxorubicin	1 (0,5)	2 (2,0)
Doxorubicin Hydrochlorid	6 (3,1)	3 (3,0)
Exemestan	0	1 (1,0)
Gemcitabin	4 (2,0)	4 (4,0)
Gemcitabin Hydrochlorid	2 (1,0)	2 (2,0)
Prüfpräparat	2 (1,0)	2 (2,0)
Letrozol	2 (1,0)	1 (1,0)
Olaparib	0	5 (5,1)

Folgende Therapien	**Olaparib Primärstudie (N=196)**	**Placebo Primärstudie (N=99)**
Oxaliplatin	1 (0,5)	0
Paclitaxel	17 (8,7)	11 (11,1)
Pazopanib	1 (0,5)	0
Pembrolizumab	0	1 (1,0)
Tamoxifen	2 (1,0)	0
Topotecan	1 (0,5)	3 (3,0)
Topotecan Hydrochlorid	1 (0,5)	1 (1,0)
Trabectedin	1 (0,5)	2 (2,0)
Vinorelbin Ditartrat	1 (0,5)	0
Datenquelle: [35]. Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS. FAS: Full Analysis Set		

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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS, FOSI)

Tabelle 4-28: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Für den Symptomindex des FACT-O, den FOSI, werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FOSI 3 Punkte. Erhebungszeitraum war Baseline bis Absetzen der Studienmedikation.
SOLO2	Der EQ-5D ist ein von der EuroQoL Group entwickeltes, standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bewerten können. Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung um die MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung um die MID zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt 7 [48]. Erhebungszeitraum war Baseline bis Beginn einer Folgetherapie oder Tod. Für die chinesische Kohorte wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben.

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FOSI						
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, ITT: Intention to Treat, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Studie 19

Die patientenberichtete Morbidität wurde in Studie 19 anhand der Symptomskala FOSI des Fragebogens FACT-O (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.5) erhoben.

Der FOSI ist definiert als die Summe von acht ausgewählten FACT-O Items zur Symptomatik.

Der FACT-O Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Beginn der Studie sowie bei jeder Studienvisite (alle vier Wochen) bis zum Absetzen der Studienbehandlung ausgefüllt. Wenn die Studientherapie vor Diagnose eines Rezidivs abgesetzt wurde, erfolgte die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität weiterhin, bis eine Progression anhand der RECIST-Kriterien bestätigt wurde. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug für den FOSI zu Baseline 86% im Olaparib-Arm und 89% im Placebo-Arm. Die Rücklaufquoten waren zu Anfang der Studie hoch und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Eine Rücklaufquote von mindestens 70% lag während der ersten 3-4 Monaten der Studie vor [92].

Die Analysen der Morbidität gemäß FOSI wurden auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Morbidität gemäß FOSI wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53], dem nach aktuellem Wissensstand geeignetsten Ansatz, beträgt die MID für die Analysen des FOSI drei Punkte. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren jeweils die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen

Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war jedoch während des Erfassungszeitraums des FACT-O Fragebogens (bis zur Progression) nur in einem medizinischen Notfall oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin erlaubt. Bis zum Auswertungszeitpunkt für die Lebensqualität (30. Juni 2010) ist im Olaparib-Arm vor einer Progression lediglich die Entblindung einer Patientin durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei vier Patientinnen entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war [20].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

SOLO2

Der EQ-5D VAS wurde von den Patientinnen zu Beginn der Studie sowie an Tag 29 der Studienteilnahme ausgefüllt. Danach sollte der Fragebogen von allen Patientinnen ungeachtet eines Progresses zwei Jahre lang alle 12 Wochen für 24 Monate oder bis zur Analyse des primären Endpunkts bestätigter erster Progress oder Tod (PFS), je nachdem was zuerst eintrat, ausgefüllt werden. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS war hoch und betrug innerhalb der Primärstudie zu Baseline 95% im Olaparib-Arm und 98% im Placebo-Arm. Zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten nach Baseline lagen die Rücklaufquoten in beiden Armen zu allen Visiten ausgenommen der Erhebung nach 20 Monaten über 70% [87].

Die Analysen des EQ-5D VAS wurden auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der VAS wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren jeweils die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Morbidität durch die Patientinnen, auf das Resultat

auswirken. Eine Entblindung war jedoch während des Erfassungszeitraums des EQ-5D VAS (bis zur Progression) nur in einem medizinischen Notfall oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin erlaubt. Bis zum Auswertungszeitpunkt für die Morbidität (19. September 2016) ist im Olaparib-Arm vor Progression lediglich eine Therapieentblindung durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei keiner Patientin entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war[35].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten SOLO2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Für die patientenberichtete Morbidität gemessen anhand der Symptomskala des FACT-O, des FOSI, sowie der EQ-5D VAS werden die Ausgangswerte zu Baseline der Studie in Tabelle 4-30 dargestellt. Hohe Werte auf der Skala von 0-32 (FOSI) bzw. von 0-100 (EQ-5D VAS) zeigen eine niedrige Krankheitslast an.

Tabelle 4-30: Ausgangswerte der patientenberichteten Morbidität (FOSI, EQ-5D VAS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala Studie	Olaparib			Placebo		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
FOSI						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	117	26,14 (3,412)	129	115	25,43 (3,808)
Studie 19 BRCAm-Population	74	66	25,87 (3,411)	62	56	24,80 (4,123)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	26,47 (3,478)	61	55	26,10 (3,495)
EQ-5D VAS						
SOLO2 Primärstudie	196	187	75,6 (17,63)	99	97	77,2 (15,62)

Datenquellen: [20, 35, 38, 84, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala

In beiden Studien zeigten die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn eine vergleichbare Krankheitslast gemessen anhand des FOSI bzw. der EQ-5D VAS. Mit einem mittlerem Ausgangswert des FOSI von 26,14 Punkten im Olaparib-Arm und 25,43 Punkten im Placebo-Arm bzw. bei der EQ-5D VAS von 75,6 im Olaparib-Arm und 77,2 im Placebo-Arm lagen die Baselinewerte im Mittel in einem hohen Bereich. Die hohen Werte der patientenberichteten Morbidität zeigen eine niedrige Krankheitslast zu Beginn der Studien an.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung für die patientenberichtete Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	100	20 (20,0)	NE	99	17 (17,2)	NE	0,92[a] [0,48;1,78]	0,8664
Studie 19 BRCAm-Population	58	14 (24,1)	NE	48	9 (18,8)	NE	0,93[a] [0,40;2,27]	0,9994
Studie 19 BRCAwt-Population	40	6 (15,0)	NE	47	8 (17,0)	NE	0,71[a] [0,23;2,05]	0,6126
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	154	68 (44,2)	NE	83	30 (36,1)	NE	1,14[b] [0,75;1,78]	0,6090

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NE: Nicht erreicht, VAS: Visuelle Analogskala

Für die patientenberichtete Morbidität gemessen anhand der Skala FOSI wurde in der Gesamtpopulation und den beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 0,92 ([95%-KI]; p-Wert: [0,48;1,78]; 0,8664) auf. Anhand der Skala EQ-5D VAS wurde in SOLO2 mit einem HR von 1,14 ([95%-KI]; p-Wert: [0,75;1,78]; 0,6090) ebenfalls keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Werte auf der Symptomskala waren bereits zu Beginn der Studien sehr hoch, so dass eine Verbesserung nur schwer zu erreichen wäre.

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität werden anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen FOSI (Abbildung 25 bis Abbildung 27) und EQ-5D VAS (Abbildung 28) veranschaulicht.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die patientenberichtete Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	117	77 (65,8)	2,8	115	67 (58,3)	3,7	1,22[a] [0,88;1,71]	0,1579
Studie 19 BRCAm-Population	66	45 (68,2)	2,8	56	35 (62,5)	3,7	1,15[a] [0,74;1,81]	0,4621
Studie 19 BRCAwt-Population	49	30 (61,2)	2,8	55	29 (52,7)	5,6	1,47[a] [0,88;2,47]	0,1111
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	187	113 (60,4)	12,5	97	60 (61,9)	5,6	0,77[b] [0,56;1,06]	0,0929

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Für die patientenberichtete Morbidität gemessen anhand der Skala FOSI wurde in der Gesamtpopulation und beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 1,22 ([95%-KI]; p-Wert: [0,88;1,71]; 0,1579) auf. Anhand der Skala EQ-5D VAS wurde in SOLO2 mit einem HR von 0,77 ([95%-KI]; p-Wert: [0,56;1,06]; 0,0929) ebenfalls keine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet.

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität werden anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen FOSI (Abbildung 29 bis Abbildung 31) und EQ-5D VAS (Abbildung 32) veranschaulicht.

In der vorliegenden Therapiesituation einer unheilbaren Erkrankung ist das primäre Therapieziel eine Verlängerung des Überlebens verbunden mit einer längeren rezidivfreien, symptomfreien Zeit. Die Beschwerdefreiheit der Patientinnen hat hierbei eine besondere Bedeutung. Jede spürbare Verschlechterung der Grunderkrankung geht mit der Sorge einer substantiellen Verschlechterung der Grunderkrankung und der damit kürzer werdenden

Lebenszeit einher. Hinzu kommt, dass die Nebenwirkungen einer Therapie und die krankheitsbedingte Symptomatik für die Patientinnen in einem vertretbaren Rahmen bleiben sollen. Die Mehrheit der Patientinnen zeigt unspezifische Symptome, die unter Umständen nicht immer zweifelsfrei auf die Erkrankung zurückzuführen sind [4]. Nichtsdestotrotz leiden die Patientinnen erheblich unter derartigen Symptomen. In der Studiensituation ist davon auszugehen, dass die unerwünschten Ereignisse ausgelöst durch die wirksame Erhaltungstherapie mit Olaparib nicht zweifelsfrei von den unspezifischen Symptomen unterschieden werden können. Daher ist anzunehmen, dass sich die Morbidität im Olaparib-Arm maßgeblich durch die unerwünschten Ereignisse der wirksamen Behandlung und im Placebo-Arm vor allem durch die Symptomatik der Erkrankung äußert. Eine Verbesserung der Symptomatik kann daher für die Patientinnen im Olaparib-Arm angenommen werden. Zusammenfassend ist es als positiv zu verzeichnen, wenn eine aktive und wirksame Therapie – hier die Erhaltungstherapie mit Olaparib – bei guten Ausgangswerten zu vergleichbaren Ergebnissen in der patientenberichteten Symptomatik führt wie eine Nichtbehandlung der Grunderkrankung, hier mit Placebo.

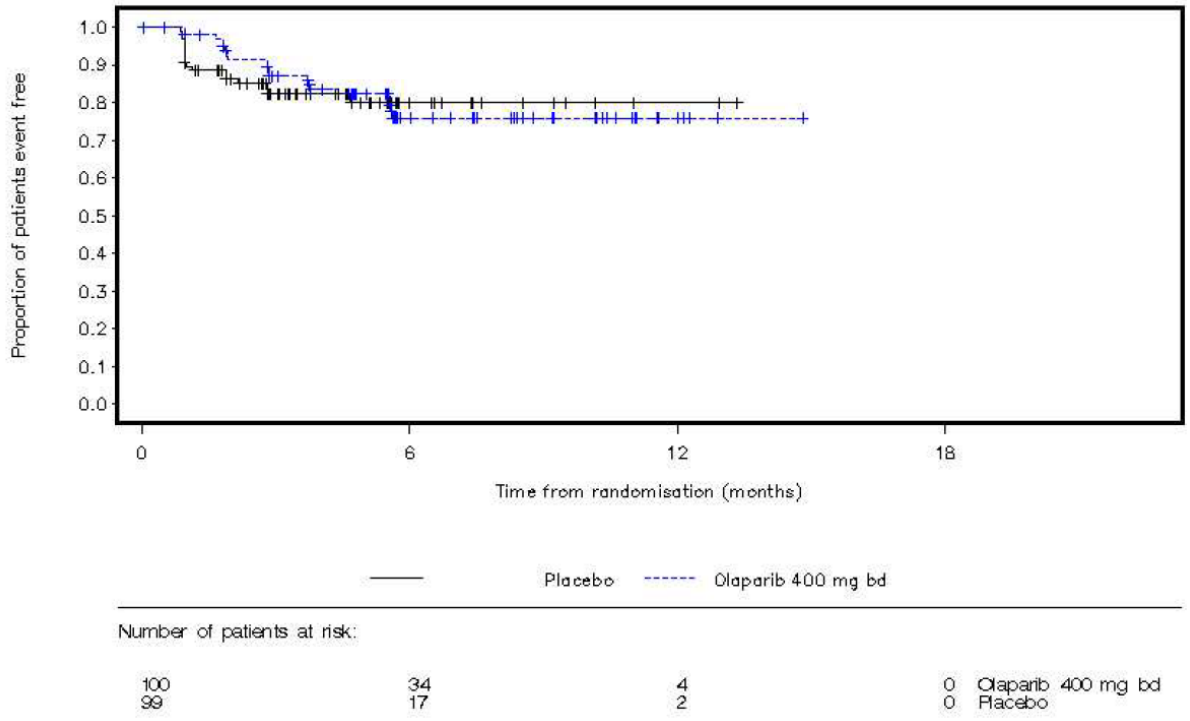


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

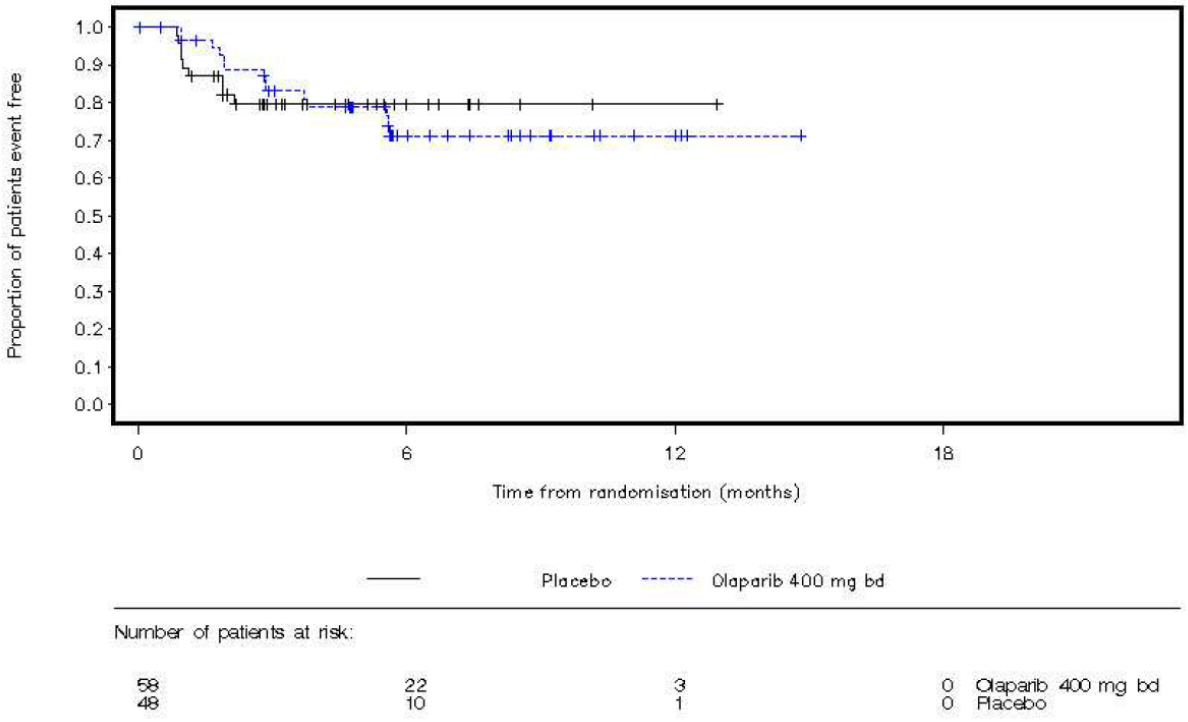


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

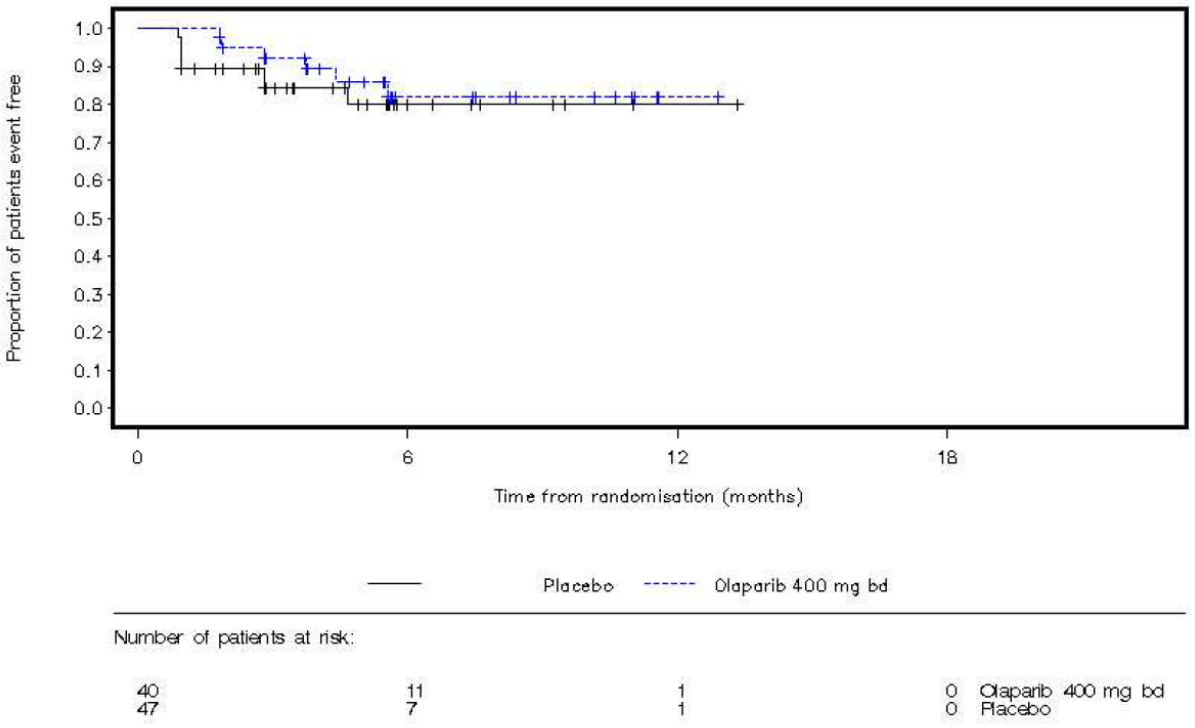


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

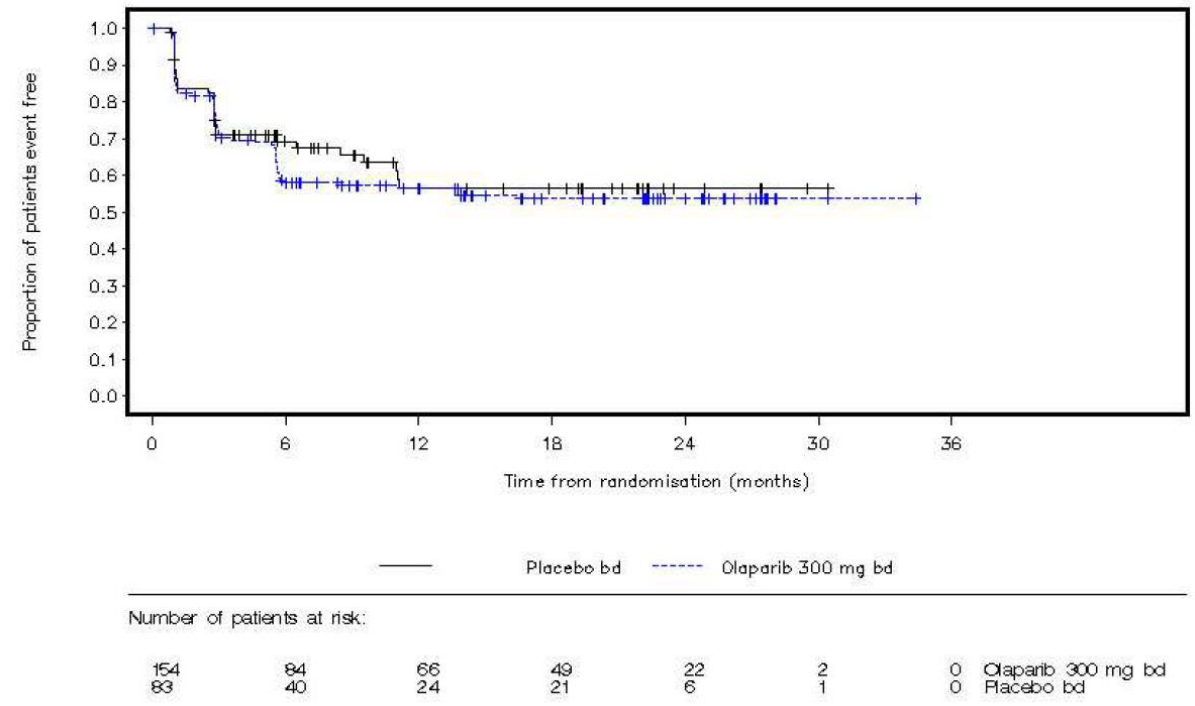


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Morbidität - EQ-5D VAS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2010)

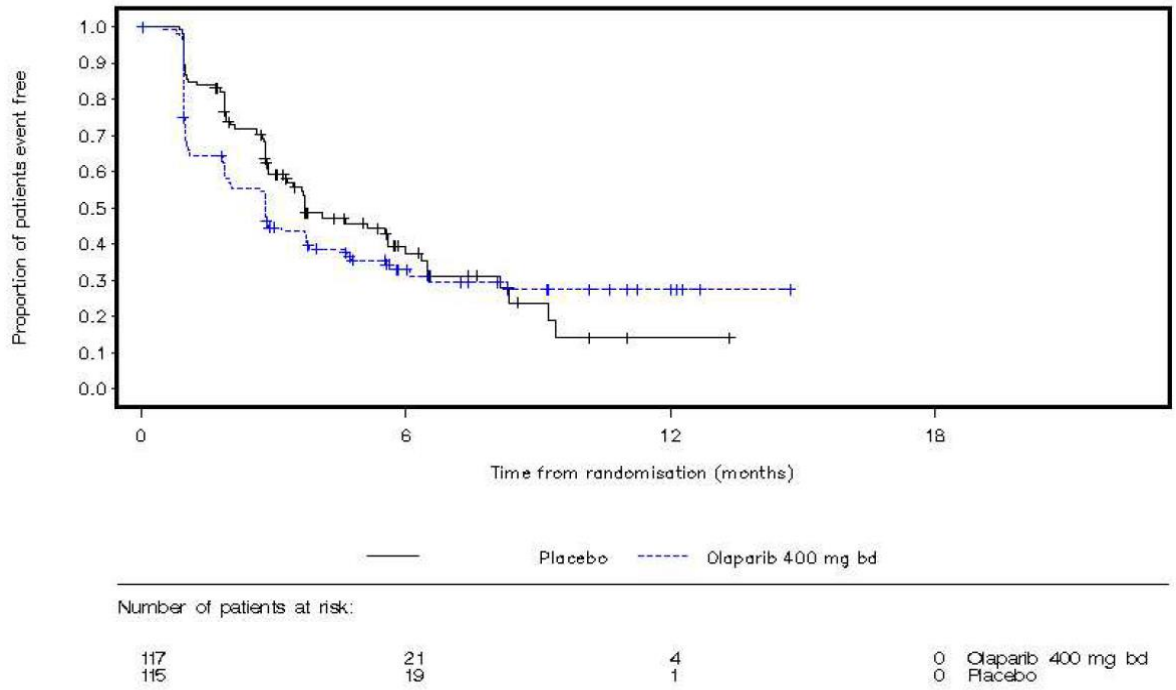


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

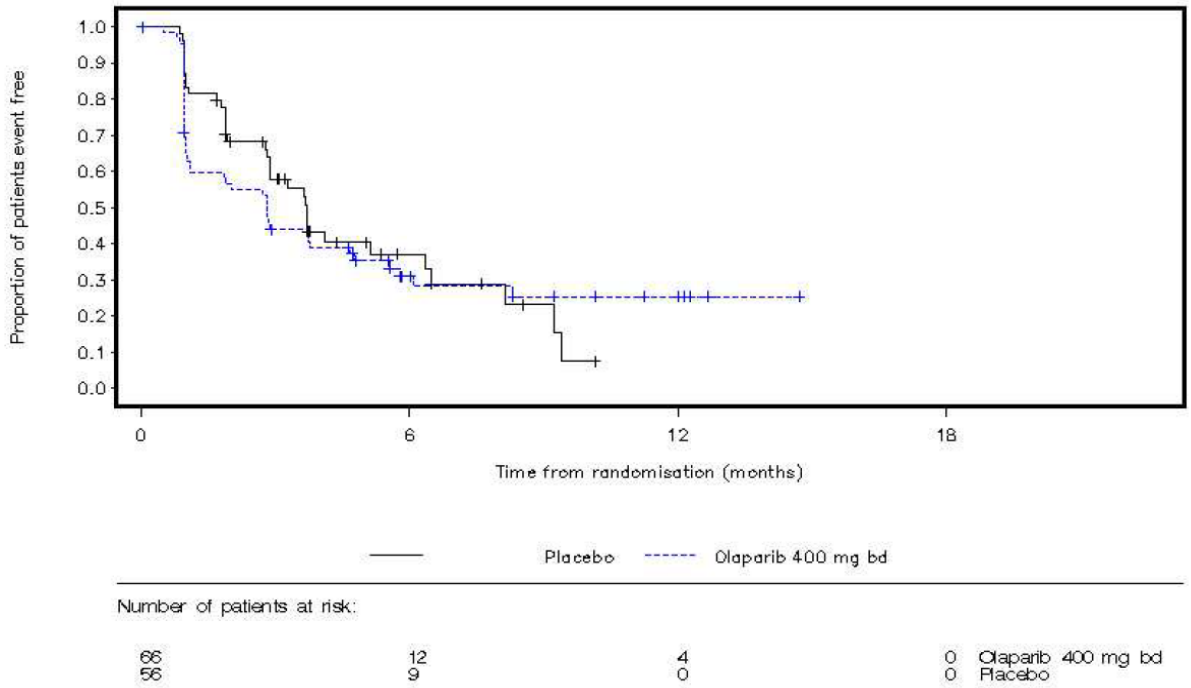


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010

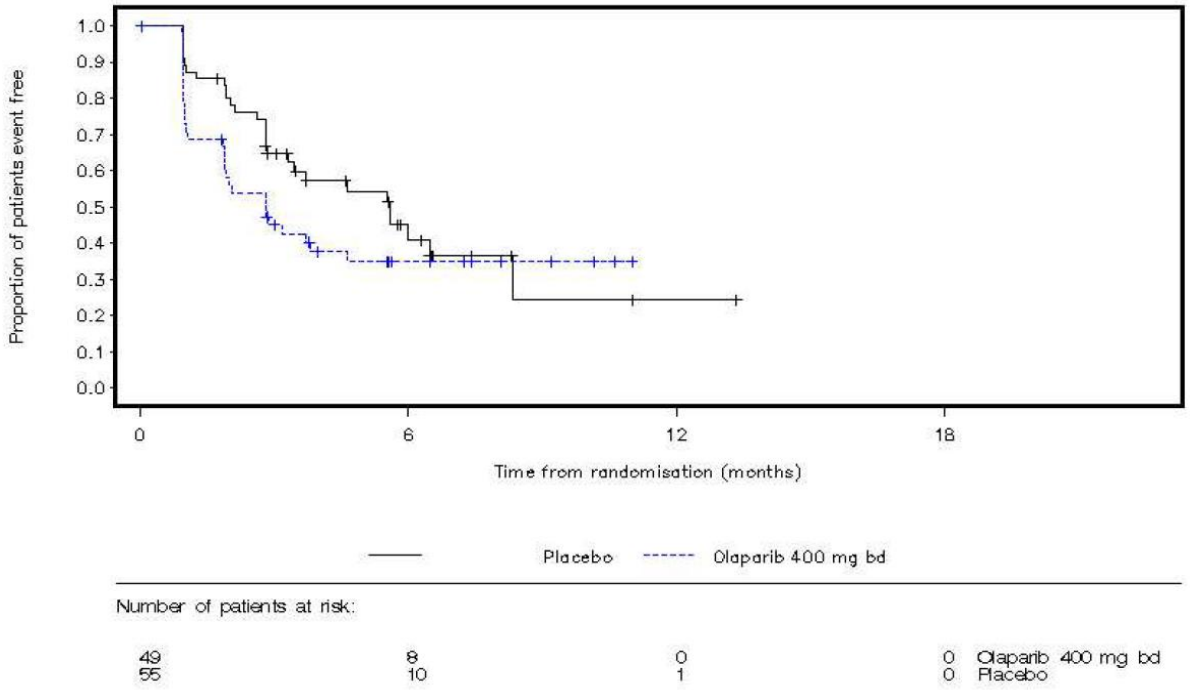


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - FOSI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

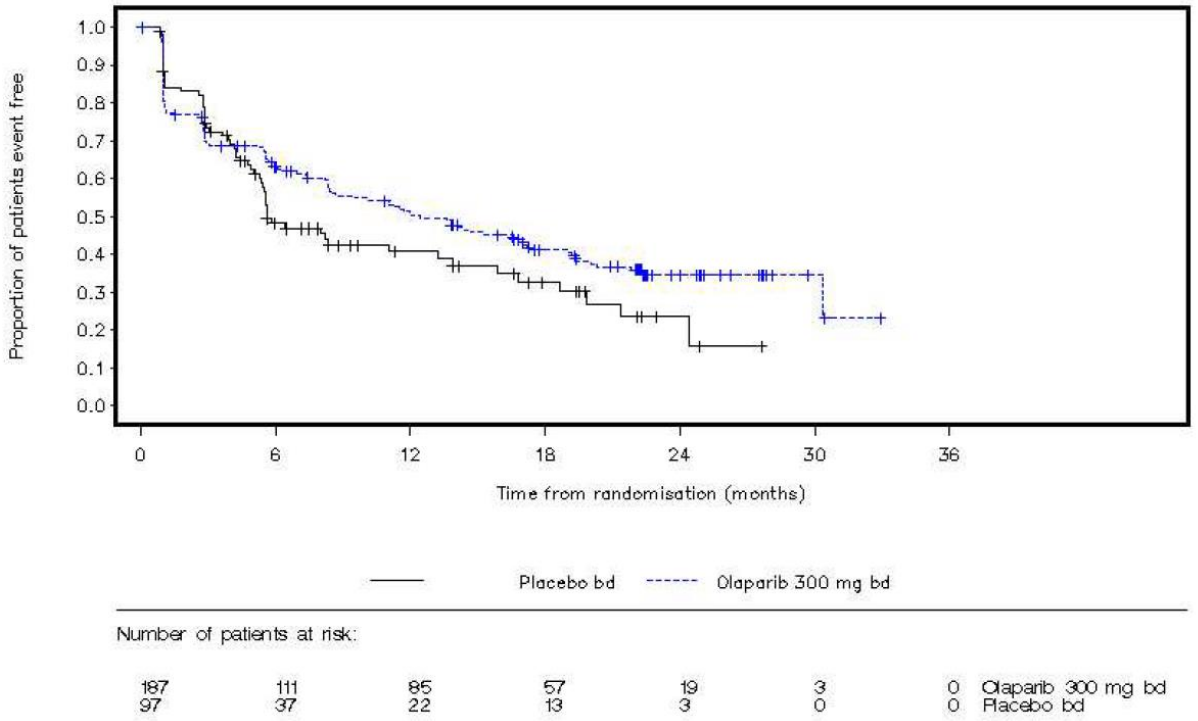


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität - EQ-5D VAS (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)

Tabelle 4-33: Operationalisierung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Für die Skalen FACT-O und TOI werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FACT-O 15 Punkte, für den TOI 10 Punkte. Erhebungszeitraum war Baseline bis Absetzen der Studienmedikation.
SOLO2	Für die Skalen FACT-O und TOI werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt gemäß der präspezifizierten 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FACT-O 15 Punkte, für den TOI 10 Punkte [93] Erhebungszeitraum war Baseline bis Beginn einer Folgetherapie oder Tod. Für die chinesische Kohorte wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben.

FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, TOI: Trial Outcome Index

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FACT-O						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOI						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, ITT: Intention to Treat, TOI: Trial Outcome Index

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Patientenfragebogens FACT-O bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Der FACT-O Fragebogen ist ein speziell zur Evaluierung der Lebensqualität von Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelter Fragebogen, der im Prinzip aus dem vollständigen allgemeinen Fragebogen FACT-G (General) besteht, welcher um einen für das Ovarialkarzinom spezifischen Teil, die sogenannte OCS, erweitert wurde. Der FACT-O wurde als Ganzes 2001 validiert [50] und gilt als anerkanntes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Ovarialkarzinom. Die maximal mögliche Anzahl von 156 Punkten in der ursprünglichen Version des Fragebogens wird in der neuen Version des Fragebogens durch Streichung einer Frage auf 152 Punkte reduziert. Aufgrund des meist fortgeschrittenen, nicht mehr gebärfähigen Alters der Patientinnen wurde auf die Frage „Ich sorge mich wegen meiner Fähigkeit Kinder zu haben“ verzichtet [51].

Der TOI setzt sich aus den Ergebnissen der physischen, funktionellen und ovarspezifischen Subskalen des FACT-O zusammen und wird routinemäßig zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [56-59].

Für alle präspezifizierten Skalen zur patientenberichteten Lebensqualität wird sowohl die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung als auch die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Hierfür wird die MID jeweils gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] verwendet, da dieser Ansatz dem aktuellen Wissensstand nach den geeignetsten darstellt.

Studie 19

Die Auswertungen zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen wurden anhand des gesamten FACT-O sowie mittels des TOI (primärer Lebensqualitäts-Endpunkt in Studie 19; abgeleitet aus dem Fragebogen FACT-O) ermittelt.

Der FACT-O Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Beginn der Studie sowie bei jeder Studienvisite (alle vier Wochen) bis zum Absetzen der Studienbehandlung ausgefüllt. Wenn die Studientherapie vor Diagnose eines Rezidivs abgesetzt wurde, erfolgte die Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität weiterhin, bis eine Progression anhand der RECIST-Kriterien bestätigt wurde. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug zu Baseline 84% im Olaparib-Arm und 86% im Placebo-Arm. Die Rücklaufquoten waren zu Anfang der Studie hoch und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Eine Rücklaufquote von mindestens 70% lag während der ersten 3-4 Monate der Studie vor [38].

Die Analysen der Lebensqualität gemäß FACT-O und TOI wurden auf Basis der ITT-Population (FAS) durchgeführt. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-O und TOI wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren jeweils die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war jedoch während des Erfassungszeitraums des FACT-O Fragebogens (bis zur Progression) nur in einem medizinischen Notfall oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin erlaubt. Bis zum Auswertungszeitpunkt für die Lebensqualität (30. Juni 2010) ist im Olaparib-Arm einer Progression lediglich die Entblindung einer Patientin durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei vier Patientinnen entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war. [20].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

SOLO2

Der FACT-O Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Beginn der Studie sowie an Tag 29 der Studienteilnahme ausgefüllt Danach sollte der Fragebogen von allen Patientinnen ungeachtet eines Progresses zwei Jahre lang alle 12 Wochen bzw. bis zum Erreichen des ersten geplanten Datenschnittes (Analyse des primären Endpunkts bestätigter erster Progress oder Tod, PFS) ausgefüllt werden. Zusätzliche Erhebungen erfolgten bei Beendigung der Studienmedikation und 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patientinnen in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Die Rücklaufquote der FACT-O Fragebögen war hoch und betrug innerhalb der Primärstudie zu Baseline 93% im Olaparib-Arm und 95% im Placebo-Arm. Zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten nach Baseline lagen die Rücklaufquoten in beiden Armen zu allen Visiten ausgenommen der Erhebung nach 20 Monaten über 70% [87].

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-O und TOI wurde auf Basis der ITT-Population das HR mit dazugehörigem 95%-KI in einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren jeweils die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.

Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung, wie der Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen, auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war jedoch während des Erfassungszeitraums des FACT-O Fragebogens (bis zur Progression) nur in einem medizinischen Notfall oder aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin erlaubt. Bis zum Auswertungszeitpunkt für die Lebensqualität (19. September 2016) ist im Olaparib-Arm vor Progression lediglich eine Therapieentblindung durchgeführt worden. Im Placebo-Arm wurde die Therapie bei keiner Patientin entblindet, für die noch keine Progression dokumentiert war [35].

Für den beschriebenen Endpunkt der verblindeten SOLO2 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens FACT-O sowie des TOI werden die Ausgangswerte zu Baseline der Studie in Tabelle 4-35 dargestellt. Hohe Werte auf der Skala von 0 bis 156 Punkten in Studie 19 bzw. 0 bis 152 Punkten in SOLO2 (FACT-O) bzw. von 0 bis 100 Punkten (TOI) zeigen eine hohe Lebensqualität an.

Tabelle 4-35: Ausgangswerte der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-O, TOI) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala Studie	Olaparib			Placebo		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
FACT-O						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	114	121,89 (17,321)	129	111	119,73 (17,410)
Studie 19 BRCAm-Population	74	63	118,92 (18,133)	62	53	115,87 (18,933)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	125,81 (15,932)	61	54	123,88 (15,456)
SOLO2 Primärstudie	196	183	114,43 (19,311)	99	94	116,56 (17,242)
TOI						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	115	81,73 (11,751)	129	111	81,46 (11,612)
Studie 19 BRCAm-Population	74	64	79,86 (12,050)	62	53	79,53 (12,061)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	83,94 (11,240)	61	54	83,62 (11,231)
SOLO2 Primärstudie	196	186	75,26 (13,777)	99	95	77,12 (11,350)

Datenquellen: [20, 35, 38, 84, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set, SD: Standardabweichung, TOI: Trial Outcome Index

Mit einem Ausgangswert des FACT-O von 121,89 Punkten im Olaparib-Arm und 119,73 Punkten im Placebo-Arm in Studie 19 sowie von 114,43 Punkten im Olaparib-Arm und 116,56 Punkten im Placebo-Arm in SOLO2 lagen auch die Baselinewerte genauso wie für TOI (Studie 19: 81,73 Punkte im Olaparib-Arm versus 81,46 Punkte im Placebo-Arm, SOLO2: 75,26 Punkte im Olaparib-Arm versus 77,12 Punkte im Placebo-Arm) im Mittel in einem hohen Bereich. Somit zeigten die Patientinnen beider Studien in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn eine vergleichbar gute Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und des TOI.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FACT-O								
Studie 19 Gesamtpopulation	88	11 (12,5)	NE	94	5 (5,3)	NE	1,91[a] [0,69;6,12]	0,1947
Studie 19 BRCAm-Population	51	8 (15,7)	NE	47	3 (6,4)	NE	1,62[a] [0,44;7,62]	0,5106
Studie 19 BRCAwt-Population	35	3 (8,6)	NE	43	2 (4,7)	NE	1,69[a] [0,28;12,93]	0,6654
SOLO2 Primärstudie	163	25 (15,3)	NE	85	9 (10,6)	NE	1,25[b] [0,60;2,84]	0,5666
TOI								
Studie 19 Gesamtpopulation	85	14 (16,5)	NE	77	8 (10,4)	NE	1,30[a] [0,55;3,28]	0,6932
Studie 19 BRCAm-Population	50	9 (18,0)	NE	39	5 (12,8)	NE	1,12[a] [0,38;3,75]	0,9537
Studie 19 BRCAwt-Population	33	5 (15,2)	NE	34	3 (8,8)	NE	1,44[a] [0,35;7,11]	0,9329
SOLO2 Primärstudie	163	31 (19,0)	NE	85	10 (11,8)	NE	1,44[b] [0,73;3,10]	0,3398

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, TOI: Trial Outcome Index

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Skala FACT-O wurde in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 1,91 ([95%-KI]; p-Wert: [0,69;6,12]; 0,1947) auf. In SOLO2 beträgt das HR 1,25 ([95%-KI]; p-Wert: [0,60;2,84]; 0,5666). Anhand der Skala TOI wurde ebenfalls in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 1,30 ([95%-KI]; p-Wert: [0,55;3,28]; 0,6932) auf. In SOLO2 beträgt das HR 1,44 ([95%-KI]; p-Wert: [0,73;3,10]; 0,3398). Die Werte der

patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren bereits zu Beginn der Studien sehr hoch und können sich folglich nur schwer verbessern.

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen FACT-O (Abbildung 33 bis Abbildung 36) und TOI (Abbildung 37 bis Abbildung 40) veranschaulicht.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
FACT-O								
Studie 19 Gesamtpopulation	114	48 (42,1)	10,2	111	42 (37,8)	7,4	0,90[a] [0,59;1,37]	0,7338
Studie 19 BRCAm-Population	63	24 (38,1)	NE	53	18 (34,0)	8,3	0,96[a] [0,52;1,80]	0,7282
Studie 19 BRCAwt-Population	49	22 (44,9)	7,4	54	21 (38,9)	6,5	1,05[a] [0,57;1,93]	0,7539
SOLO2 Primärstudie	183	91 (49,7)	19,4	94	41 (43,6)	16,2	0,98[b] [0,68;1,44]	0,8413
TOI								
Studie 19 Gesamtpopulation	115	54 (47,0)	7,5	111	42 (37,8)	7,4	1,12[a] [0,75;1,69]	0,6805
Studie 19 BRCAm-Population	64	29 (45,3)	7,5	53	21 (39,6)	5,1	1,01[a] [0,58;1,81]	0,8910
Studie 19 BRCAwt-Population	49	23 (46,9)	9,2	54	18 (33,3)	8,3	1,38[a] [0,74;2,61]	0,3596
SOLO2 Primärstudie	186	107 (57,5)	12,9	95	47 (49,5)	14,5	1,09[a] [0,78;1,56]	0,5512

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, TOI: Trial Outcome Index

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Skala FACT-O wurde in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 0,90 ([95%-KI]; p-Wert: [0,59;1,37]; 0,7338) auf. In SOLO2 beträgt das HR 0,98 ([95%-KI]; p-Wert: [0,68;1,44]; 0,8413). Anhand der Skala TOI wurde ebenfalls in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 keine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 1,12 ([95%-KI]; p-Wert: [0,75;1,69]; 0,6805) auf. In SOLO2 beträgt das HR 1,09 ([95%-KI]; p-Wert: [0,78;1,56]; 0,5512).

Die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die Skalen FACT-O (Abbildung 41 bis Abbildung 44) und TOI (Abbildung 45 bis Abbildung 48) veranschaulicht.

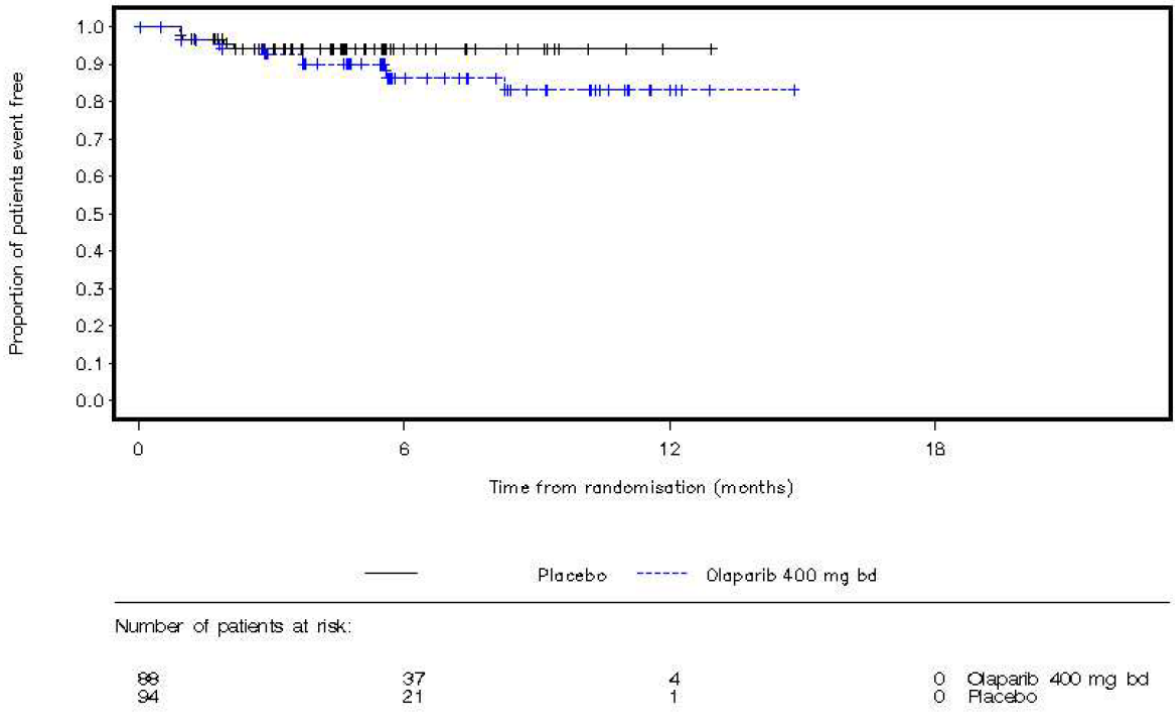


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

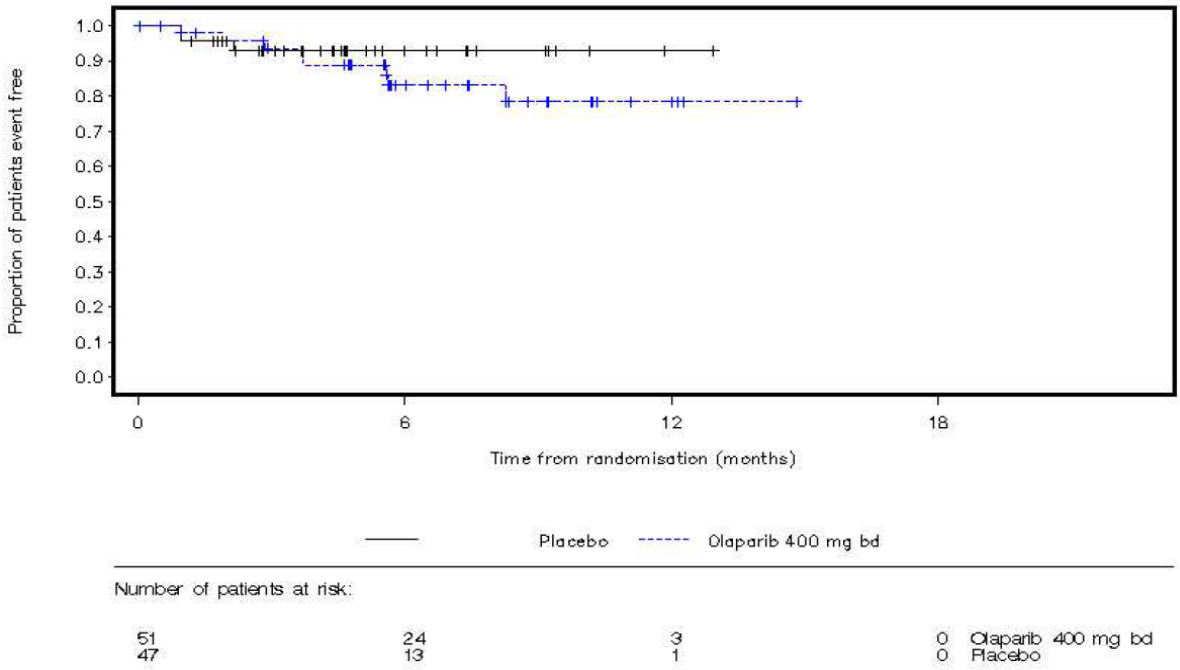


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

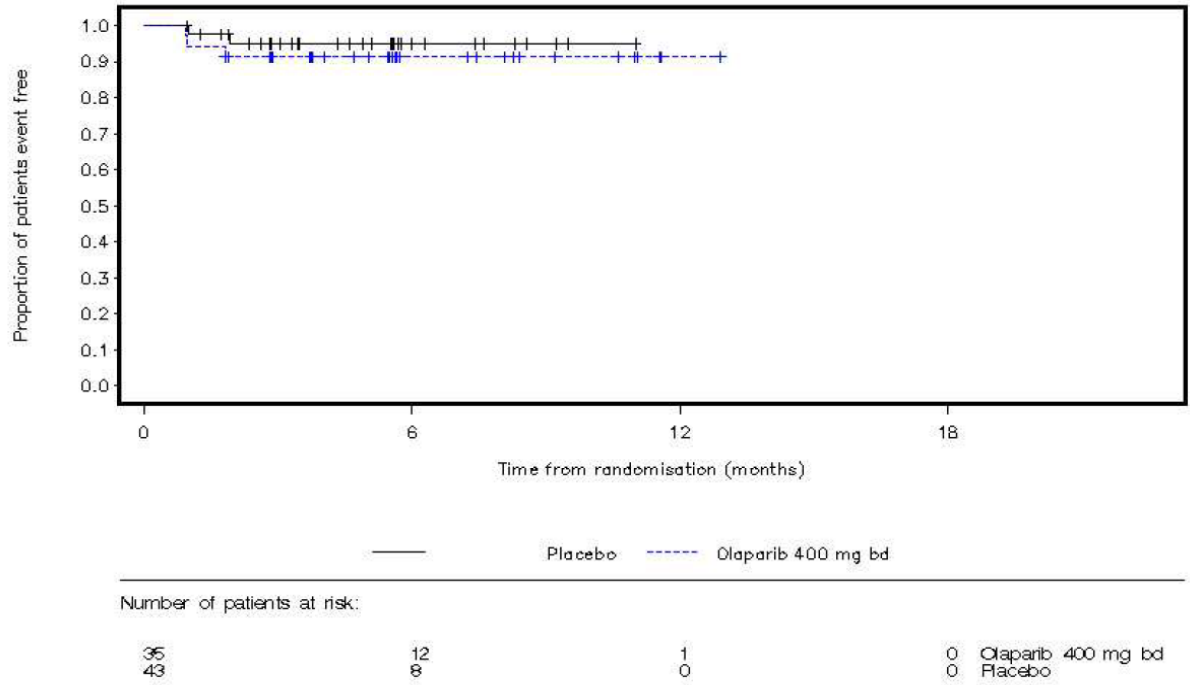


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

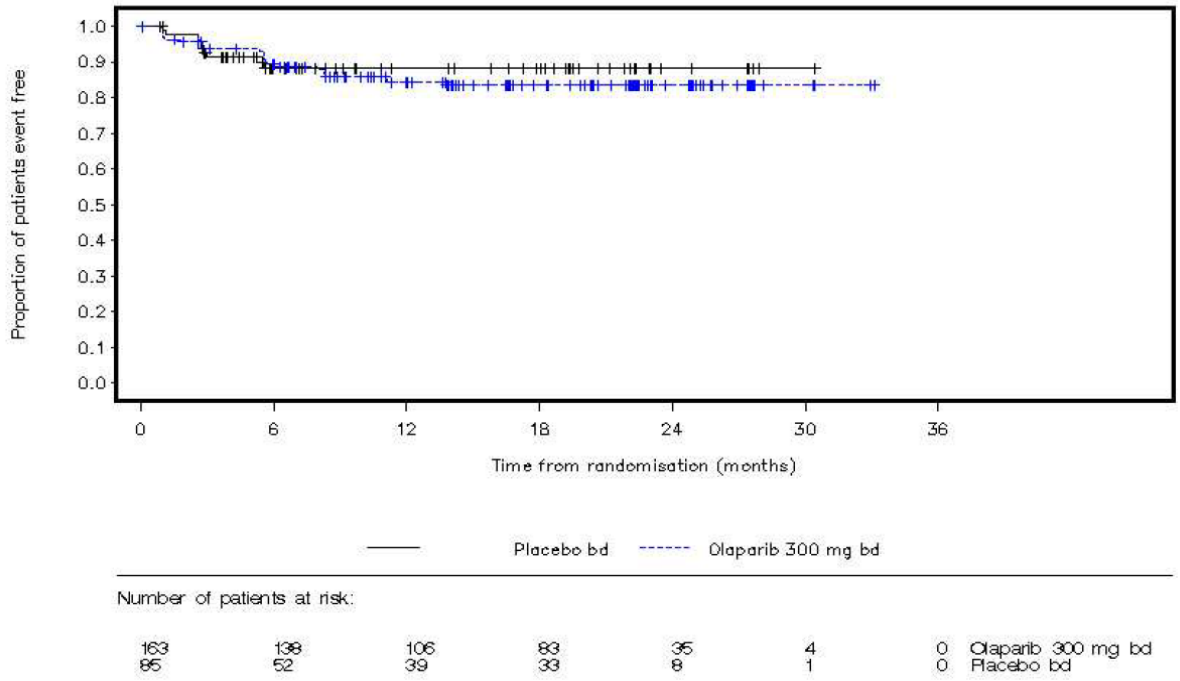


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

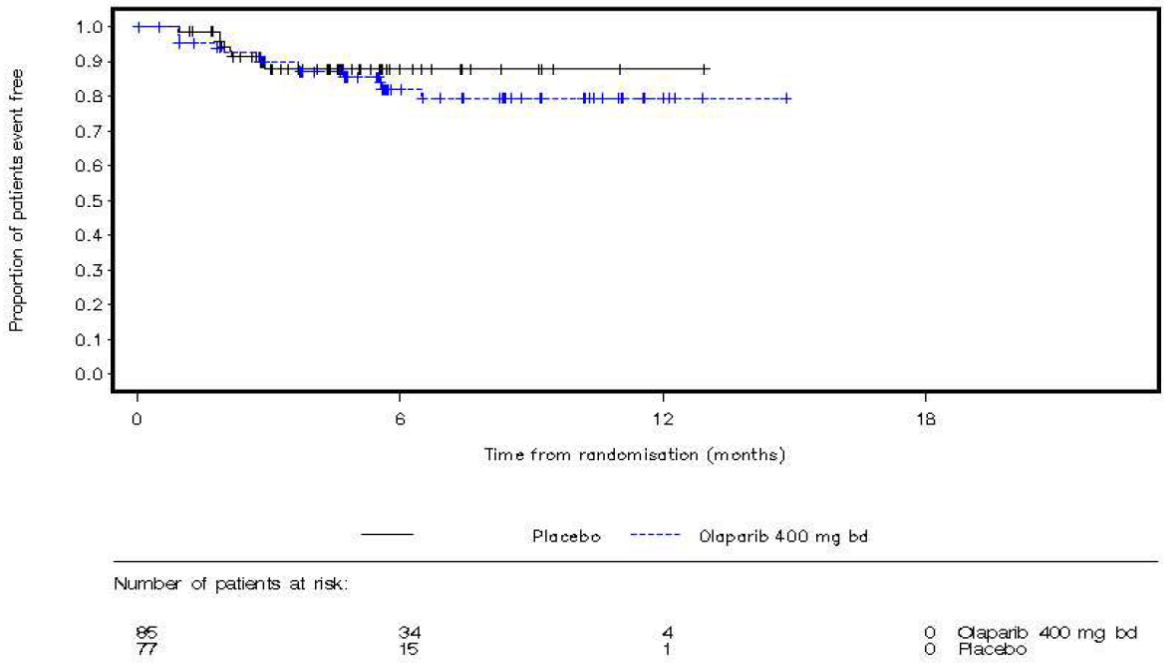


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

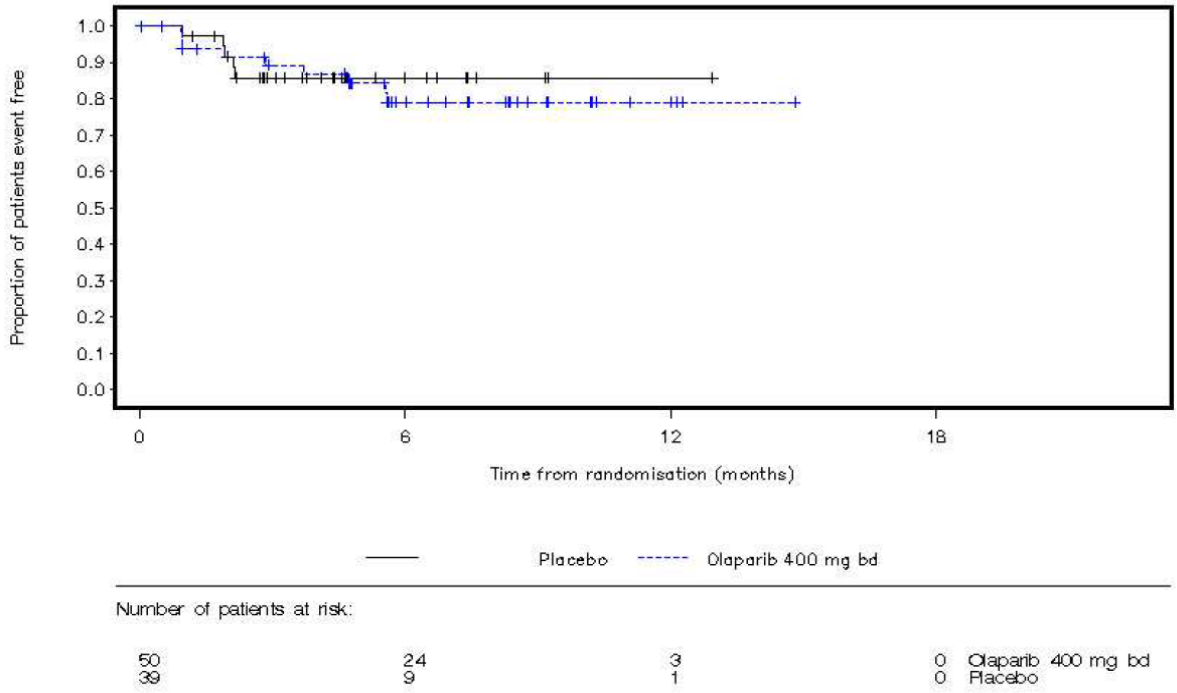


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

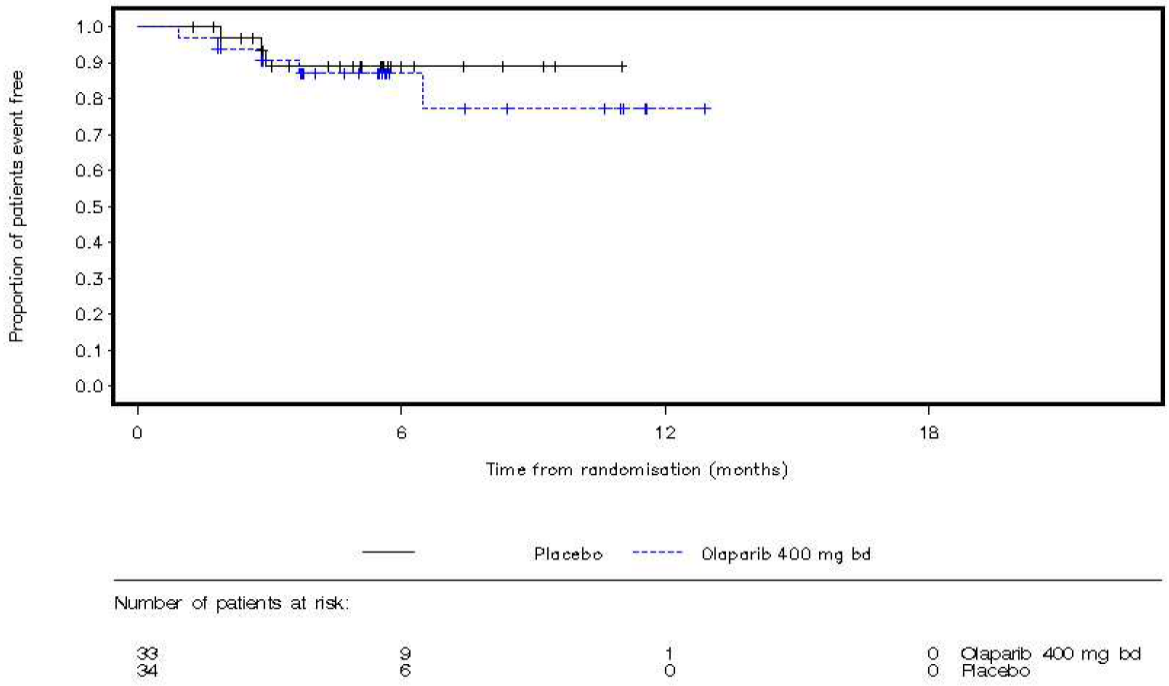


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

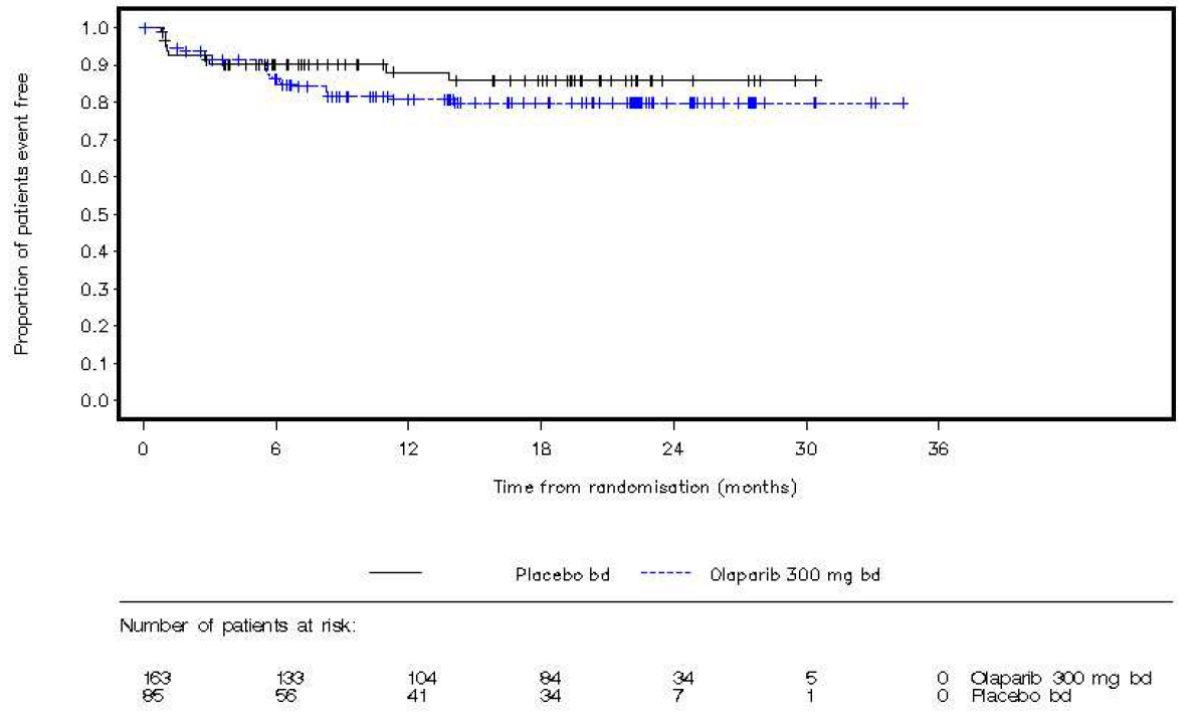


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

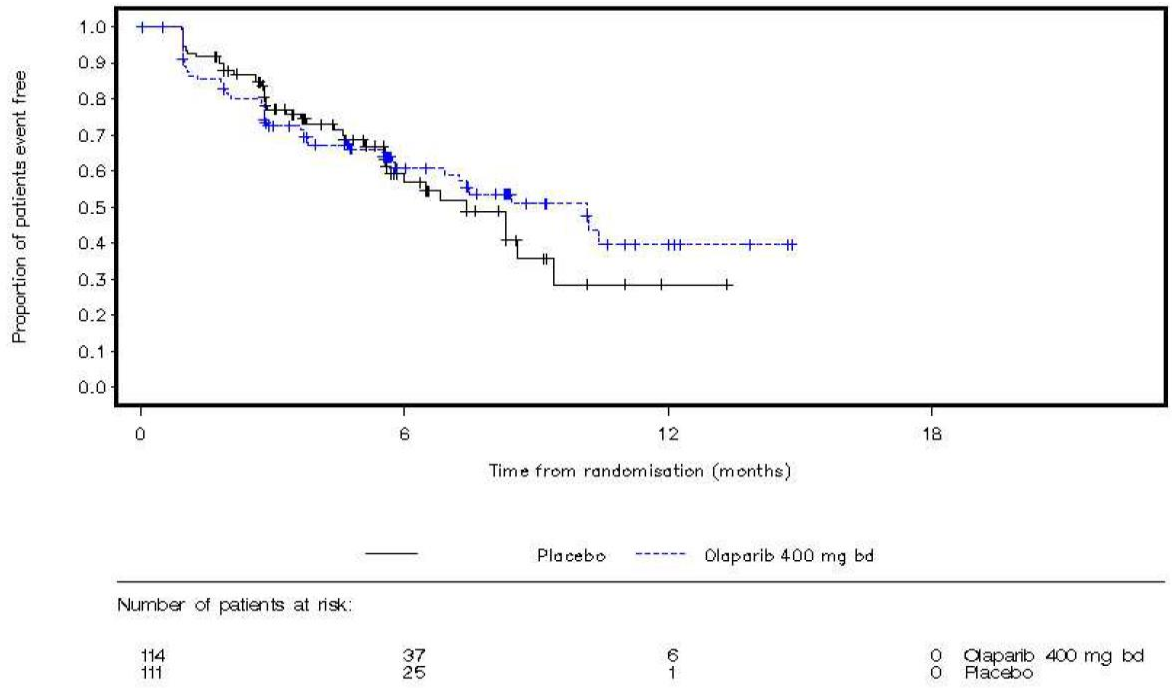


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

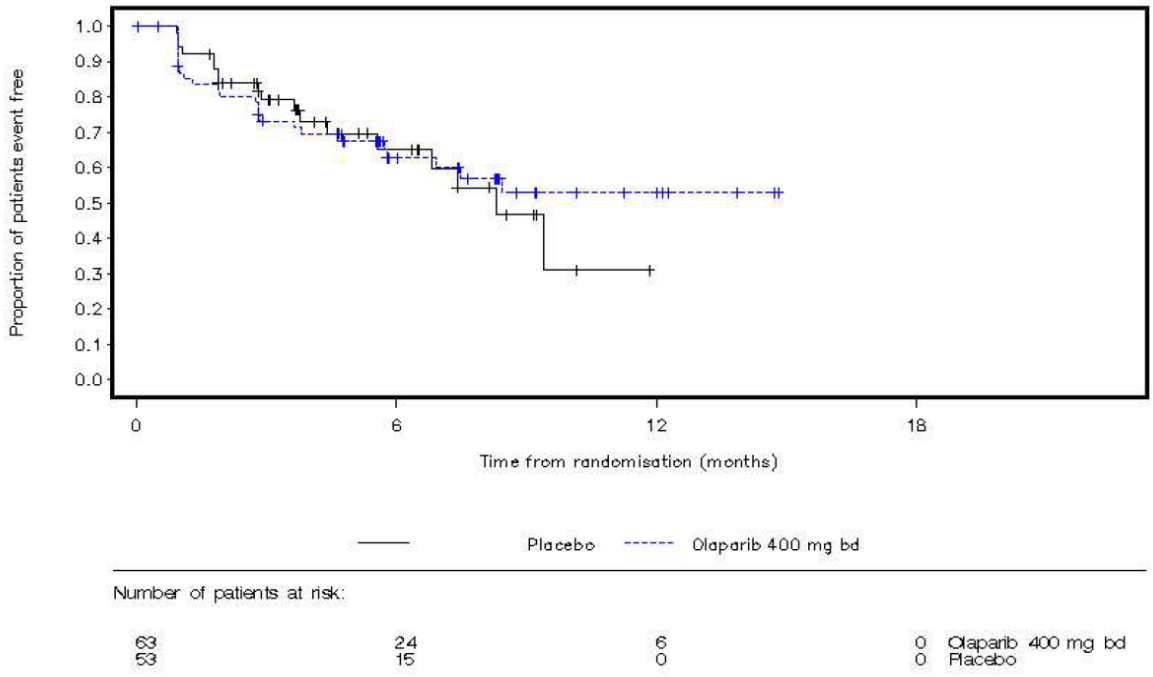


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

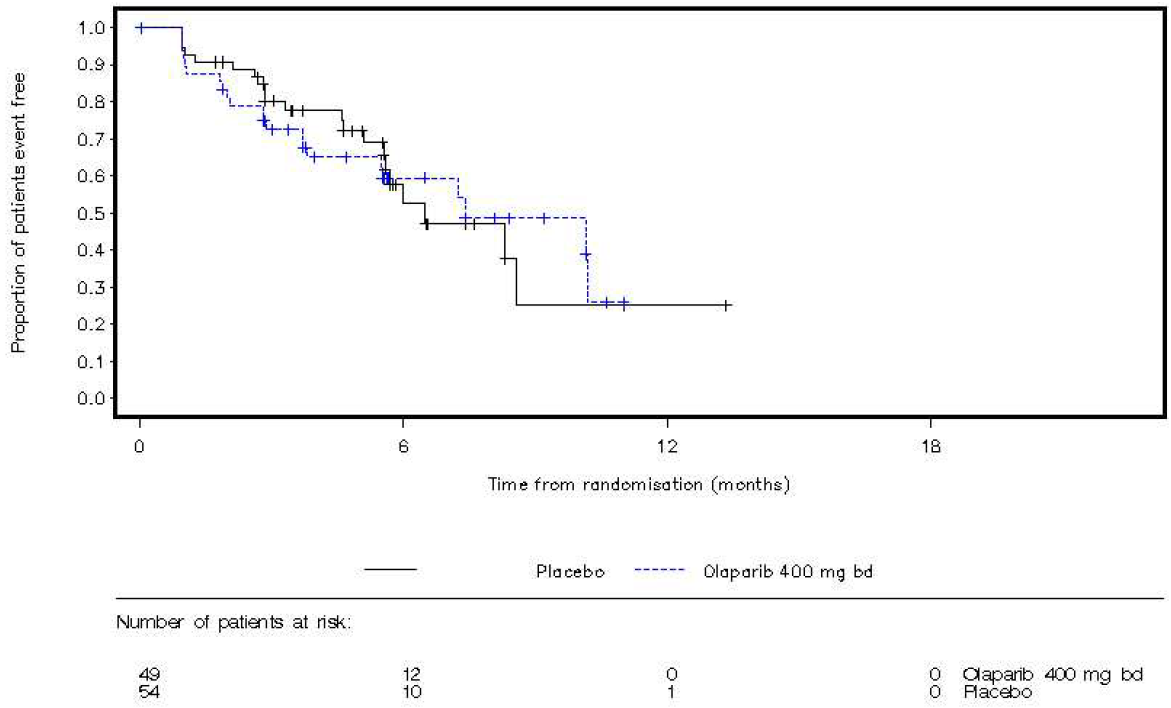


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

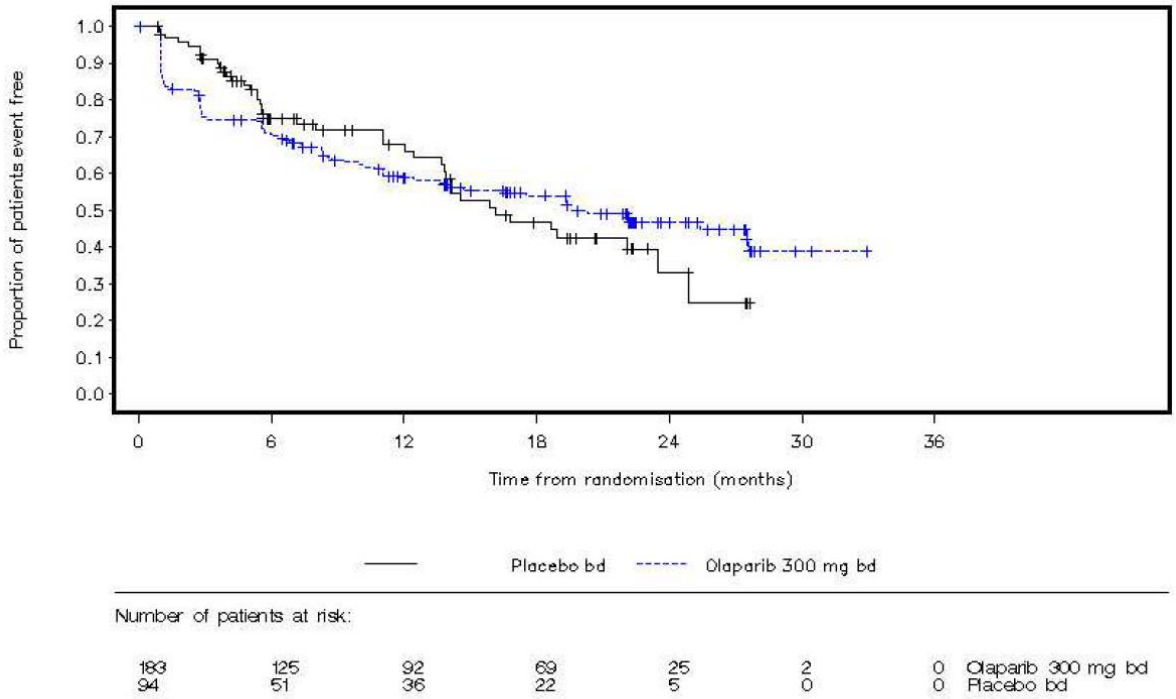


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität – FACT-O (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

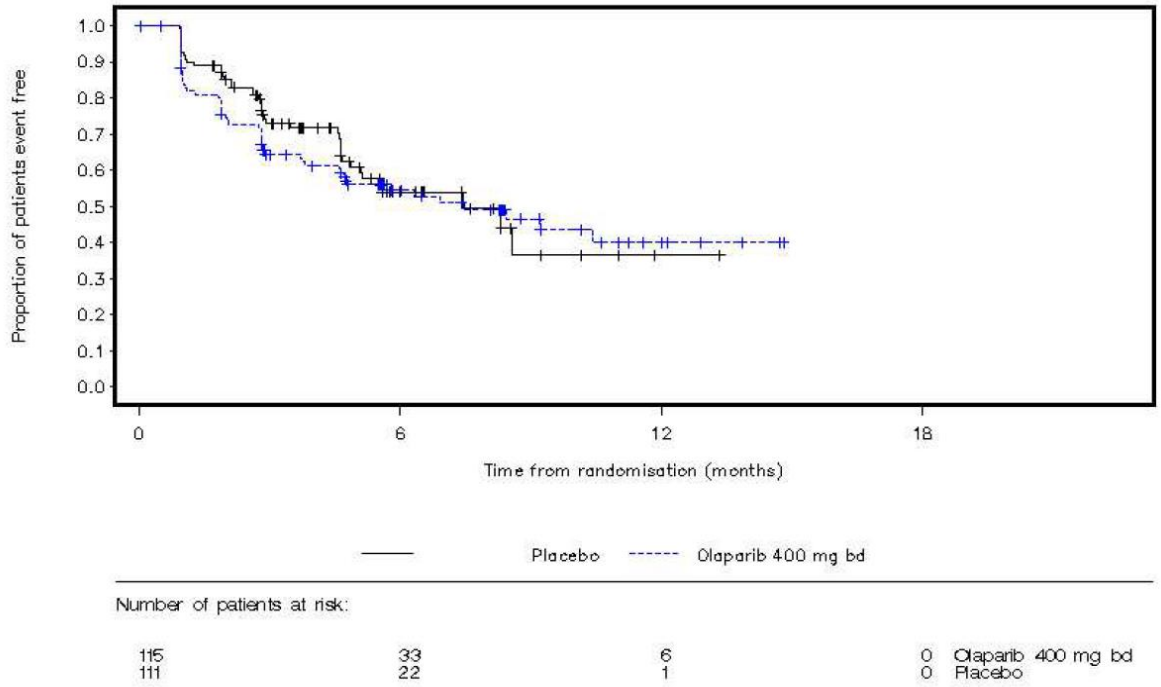


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

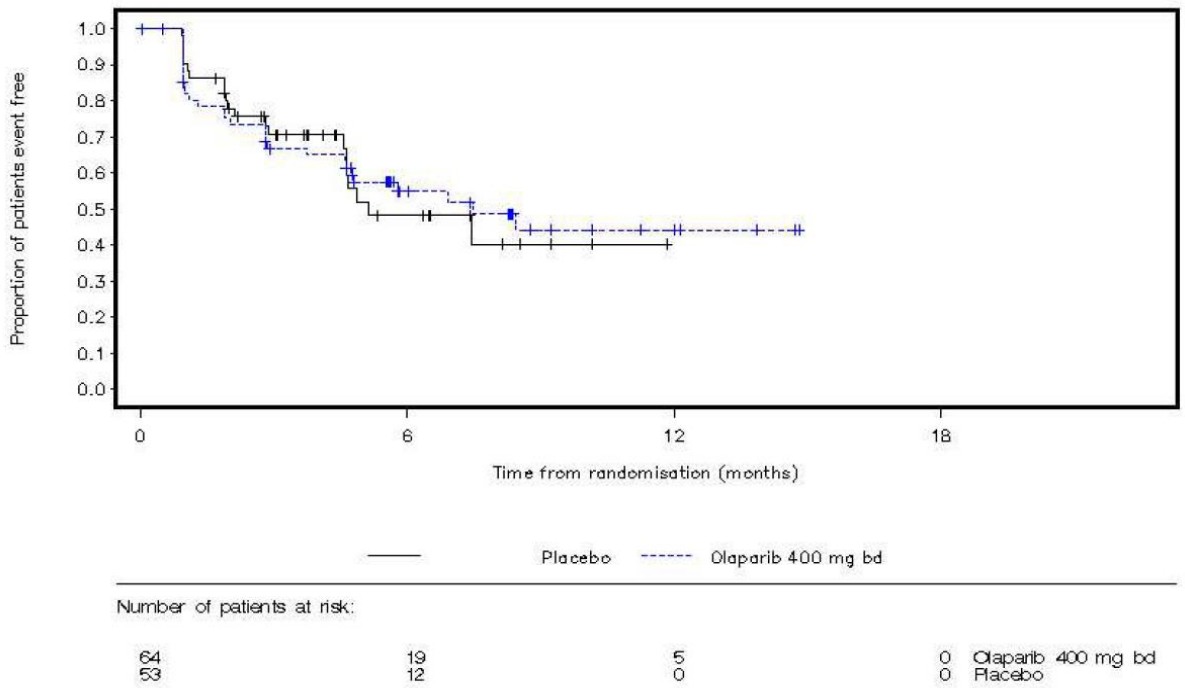


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAm, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

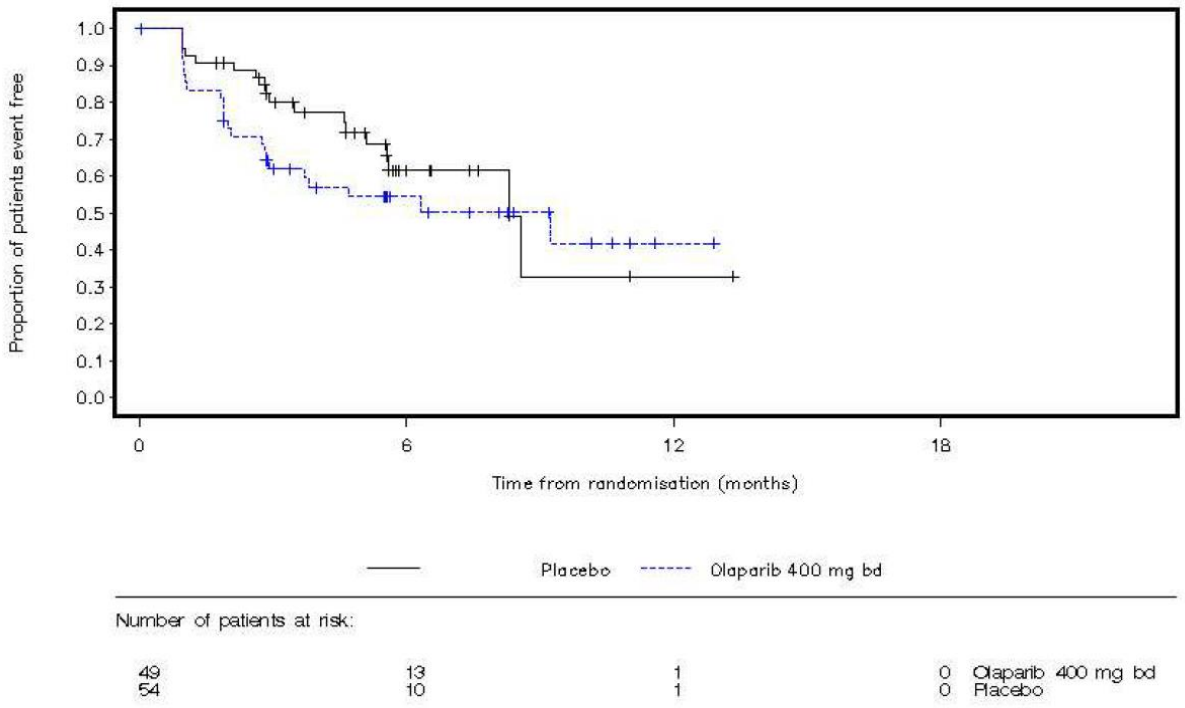


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (Studie 19, BRCAwt, FAS, Datenschnitt: 30.06.2010)

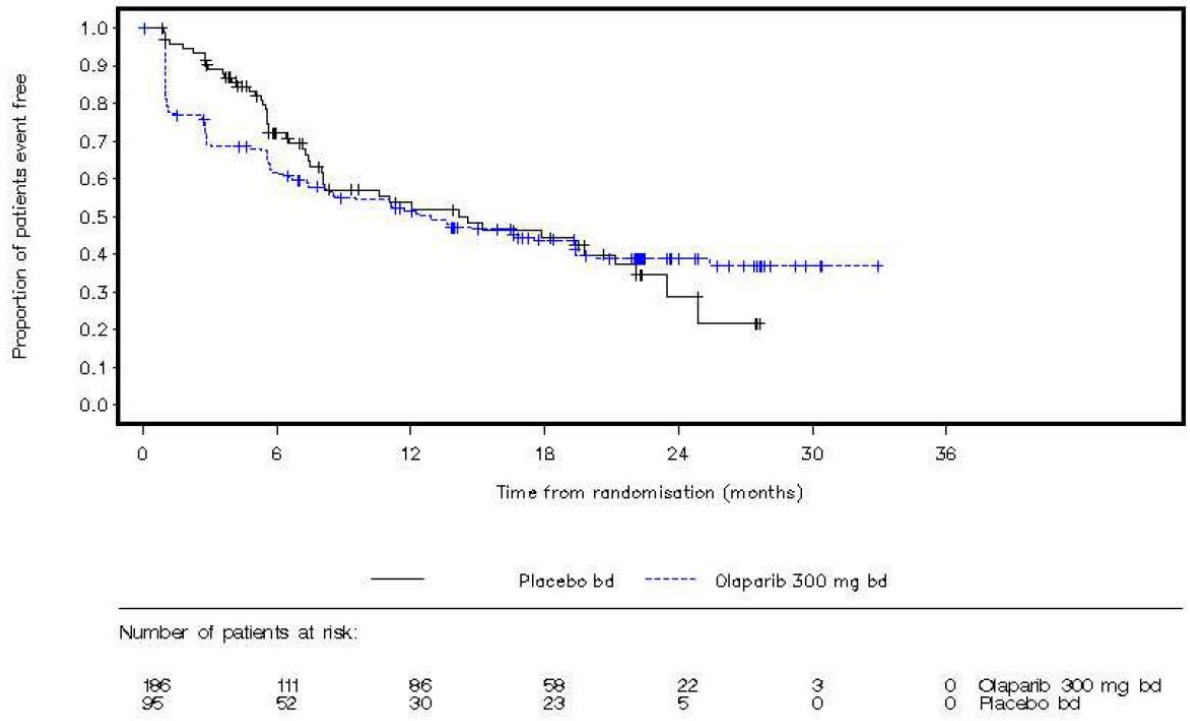


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität - TOI (SOLO2, Primärstudie, FAS, Datenschnitt: 19.09.2016)

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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-38: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
Studie 19	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
SOLO2	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der**

	Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE)in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Die Analysen zu den UE wurden anhand der Studien durchgeführt. Das Safety Set umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten haben. Zudem wurden die Patientinnen des Safety Set nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der ersten tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen (Olaparib oder Placebo) zugeordnet. In der UE-Analyse wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Therapie berichtet wurden.

Auch im Fall eines doppelblinden Designs besteht theoretisch die Möglichkeit, durch das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen einer Prüfsubstanz Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zu ziehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund von charakteristischen Nebenwirkungen von Olaparib Rückschlüsse auf die Therapie gezogen werden konnten, wird als gering erachtet, da auch im Placebo-Arm UE auftreten und es keine einzelnen UE gibt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließlich im Olaparib-Arm auftreten. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE liegt für diesen Aspekt somit nicht vor.

Aufgrund der Vorgaben der Dossiervorlage wurden die Analysen der UE in Form von RR, Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) durchgeführt. Um beurteilen zu können, ob unerwünschte Ergebnisse in die eine oder die andere Richtung verzerrt sein können, ist besonders in onkologischen Studien die Dauer der Behandlung für eine vergleichende Beurteilung von Bedeutung. In Konsistenz zum beobachteten PFS-Vorteil war die mediane Behandlungsdauer mit 8,8 Monaten im Olaparib-Arm versus 4,7 Monaten im Placebo-Arm in Studie 19 doppelt und mit 19,4 Monaten versus 5,6 Monaten in SOLO2 mehr als dreimal so lang. Somit haben die Patientinnen im Olaparib-Arm per se eine doppelt bis dreifach höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen als Patientinnen im Placebo-Arm. Um die stark unterschiedlichen Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, werden ausschließlich HR als Effektschätzer für die Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

Als Sensitivitätsanalysen werden Inzidenzdichten berechnet. Die Inzidenzdichte betrachtet die Anzahl von Patientinnen mit UE pro Patientenjahr. Das Verhältnis der Inzidenzdichten je Behandlungsarm gibt den Behandlungseffekt der Olaparib-Erhaltungstherapie an. Für die Berechnung der Inzidenzdichten wird jedoch die Annahme konstanter Ereignisraten über die Zeit getroffen. Daher kann anhand der Inzidenzdichten allein keine angemessene Interpretation des Olaparib-Sicherheitsprofils erfolgen.

Die Analysen zur Verträglichkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo sind aus statistischer Sicht ausschließlich als explorativ anzusehen. AstraZeneca ist daher der Ansicht, dass die Identifizierung von kausalen Zusammenhängen bezüglich des Olaparib-Sicherheitsprofils nicht allein anhand von p-Werten erfolgen sollte.

Studie 19

Die mittlere Behandlungsdauer für Patientinnen in der Olaparib-Gruppe betrug 610,1 Tage, während Patientinnen im Mittel 216,5 Tage mit Placebo behandelt wurden [36]. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Olaparib-Arm 263,5 Tage und im Placebo-Arm 141,0 Tage [36].

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt. Unter Einbezug aller oben

angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher als „niedrig“ bewertet.

SOLO2

Die mittlere Behandlungsdauer in der Primärstudie für Patientinnen im Olaparib-Arm betrug 529 Tage, während Patientinnen im Mittel 273 Tage mit Placebo behandelt wurden [35]; die mediane Behandlungsdauer betrug im Olaparib-Arm 589 Tage und im Placebo-Arm 170 Tage [35]. In der chinesischen Kohorte betrug die mittlere Behandlungsdauer im Olaparib-Arm 326 Tage, während Patientinnen im Mittel 214 Tage mit Placebo behandelt wurden; die mediane Behandlungsdauer betrug im Olaparib-Arm 352 Tage und im Placebo-Arm 142 Tage [88].

Für den Endpunkt UE erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt, und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der UE die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer UE einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial daher als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE, die zum Tod führen, UE mit einem CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	132 (97,1)	0,1	9,36	128	119 (93,0)	0,3	8,10	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	1,16 [0,90;1,48]; 0,2540	2,35 [0,69;7,97]; 0,1712 1,04 [0,99;1,10]; 0,1312 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1276
Studie 19 BRCAm-Population	74	72 (97,3)	0,1	12,21	62	58 (93,5)	0,3	7,44	1,92 [1,34;2,77]; 0,0012	1,64 [1,16;2,32]; 0,0049	2,54 [0,43;14,82]; 0,3012 1,04 [0,96;1,12]; 0,3083 0,04 [-0,03;0,11]; 0,3037
Studie 19 BRCAwt-Population	57	56 (98,2)	0,1	7,08	61	58 (95,1)	0,3	11,58	1,62 [1,09;2,39]; 0,0075	0,61 [0,42;0,88]; 0,0087	2,70 [0,27;26,92]; 0,3972 1,03 [0,97;1,10]; 0,3368 0,03 [-0,03;0,10]; 0,3332
SOLO2 Primärstudie	195	192 (98,5)	0,1	21,37	99	94 (94,9)	0,2	10,14	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	2,11 [1,65;2,70]; <0,0001	3,47 [0,79;15,24]; 0,0994 1,04 [0,99;1,09]; 0,1438 0,04 [-0,01;0,08]; 0,1385
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	22 (100)	0,1	16,47	10	10 (100)	0,3	30,69	1,31 [0,61;2,99] 0,3405	0,54 [0,25;1,13]; 0,1025	n. b. n. b. n. b.
SUE											
Studie 19 Gesamt-population	136	31 (22,8)	67,9	0,17	128	11 (8,6)	42,0	0,14	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	1,18 [0,59;2,35]; 0,6364	3,21 [1,52;6,76]; 0,0022 2,65 [1,39;5,05]; 0,0030 0,14 [0,06;0,23]; 0,0011
Studie 19 BRCAm-Population	74	19 (25,7)	67,9	0,18	62	6 (9,7)	42,0	0,14	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	1,26 [0,50;3,17]; 0,6166	3,24 [1,18;8,89]; 0,0222 2,65 [1,13;6,23]; 0,0251 0,16 [0,04;0,28]; 0,0113

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	70,5	0,14	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,46 [0,47;4,93]; 0,5982	0,94 [0,33;2,70]; 0,9062	2,93 [0,94;9,12]; 0,0638 2,35 [0,87;6,36]; 0,0912 0,11 [-0,01;0,23]; 0,0779
SOLO2 Primärstudie	195	35 (17,9)	NE	0,13	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	1,27 [0,59;2,75]; 0,5368	2,49 [1,11;5,60]; 0,0275 2,22 [1,07;4,60]; 0,0319 0,10 [0,02;0,17]; 0,0110
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,39	10	1 (10,0)	NE	0,18	2,77 [0,43;54,20] 0,3914	2,17 [0,25;18,58] 0,4794	2,92 [0,28;29,84]; 0,3672 2,27 [0,30;17,01]; 0,4240 0,13 [-0,13;0,38]; 0,3288
Therapieabbruch aufgrund von UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	2 (1,6)	NE	0,02	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	1,45 [0,31;6,83]; 0,6381	3,92 [0,81;19,05]; 0,0901 3,76 [0,81;17,40]; 0,0896 0,04 [0,00;0,09]; 0,0599
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	11,86 [0,65;214,88]; 0,0942 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010 0,08 [0,01;0,15]; 0,0183
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,57 [0,03;5,92]; 0,6600	0,38 [0,05;2,69]; 0,3321	1,12 [0,15;8,53]; 0,9101 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,07	99	2 (2,0)	NE	0,02	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	2,95 [0,69;12,59]; 0,1436	5,99 [1,37;26,20]; 0,0174 5,33 [1,28;22,28]; 0,0218 0,09 [0,04;0,14]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3											
Studie 19 Gesamt-population	136	59 (43,4)	22,9	0,40	128	28 (21,9)	NE	0,38	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	1,05 [0,67;1,64]; 0,8359	2,74 [1,59;4,70]; 0,0003 1,98 [1,36;2,90]; 0,0004 0,22 [0,11;0,32]; 0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	31 (41,9)	56,8	0,33	62	11 (17,7)	NE	0,26	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	1,27 [0,64;2,53]; 0,4949	3,30 [1,48;7,35]; 0,0035 2,36 [1,30;4,30]; 0,0050 0,24 [0,09;0,39]; 0,0013

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	26 (45,6)	16,5	0,49	61	17 (27,9)	12,6	0,59	1,38 [0,73;2,64]; 0,4477	0,84 [0,45;1,54]; 0,5662	2,29 [1,06;4,98]; 0,0361 1,64 [1,00;2,68]; 0,0503 0,18 [0,01;0,35]; 0,0424
SOLO2 Primärstudie	195	72 (36,9)	NE	0,35	99	18 (18,2)	NE	0,25	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	1,39 [0,83;2,33]; 0,2134	2,64 [1,46;4,75]; 0,0013 2,03 [1,29;3,21]; 0,0023 0,19 [0,09;0,29]; 0,0003
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	0,79	10	1 (10,0)	NE	0,18	4,34 [0,78;80,79]; 0,1349	4,40 [0,55;35,17]; 0,1625	5,39 [0,55;52,86]; 0,1482 3,64 [0,52;25,30]; 0,1921 0,26 [-0,01;0,54]; 0,0592

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Obwohl im Placebo-Arm keine aktive Therapie während der Studie gegeben wurde, trat bei den meisten Patientinnen beider Behandlungsarme mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (rund 98% im Olaparib-Arm und 94% im Placebo-Arm der Studie 19 bzw. SOLO2). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]; p-Wert; Studie 19: 1,74 [1,35;2,25]; 0,0001; SOLO2: 1,58 [1,23;2,04]; 0,0010). Bei der Betrachtung der UE mit einem höheren Schweregrad (UE CTCAE-Grad ≥3) wurde für etwa 40% der Patientinnen im Olaparib-Arm und etwa 20% der Patientinnen im Placebo-Arm ein Ereignis dokumentiert. Dieser Unterschied war ebenfalls in beiden Studien statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: Studie 19: 1,88 [1,20;3,01]; 0,0132, SOLO: 1,92 [1,17;3,33]; 0,0123). Für die Beurteilung ist weiterhin von Relevanz, dass sich im Olaparib-Arm in beiden Studien die Behandlungsdauer ohne Behandlungsunterbrechung nicht wesentlich von der Gesamtbehandlungsdauer (Behandlungsdauer unabhängig von Behandlungsunterbrechungen) unterschied. Dies zeigt, dass die meisten Patientinnen ihre Therapie so wie vorgesehen einnehmen konnten, ohne die Behandlung unterbrechen zu müssen.

Im Gegensatz dazu gab es keine statistischen Unterschiede bei den SUE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE sowie UE, die zum Tod führen. SUE traten im Verlauf der beiden Studien bei etwa 20% der Patientinnen im Olaparib-Arm auf, im Placebo-Arm bei etwa 9% der Patientinnen. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 6% in Studie 19 bzw. 11% in SOLO2 der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei jeweils 2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten insgesamt selten auf. Im Olaparib-Arm verstarben zwei Patientinnen in Studie 19 und eine Patientin in SOLO2, während im Placebo-Arm jeweils keine Patientin aufgrund eines UE verstarb.

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 49 bis Abbildung 73) veranschaulicht.

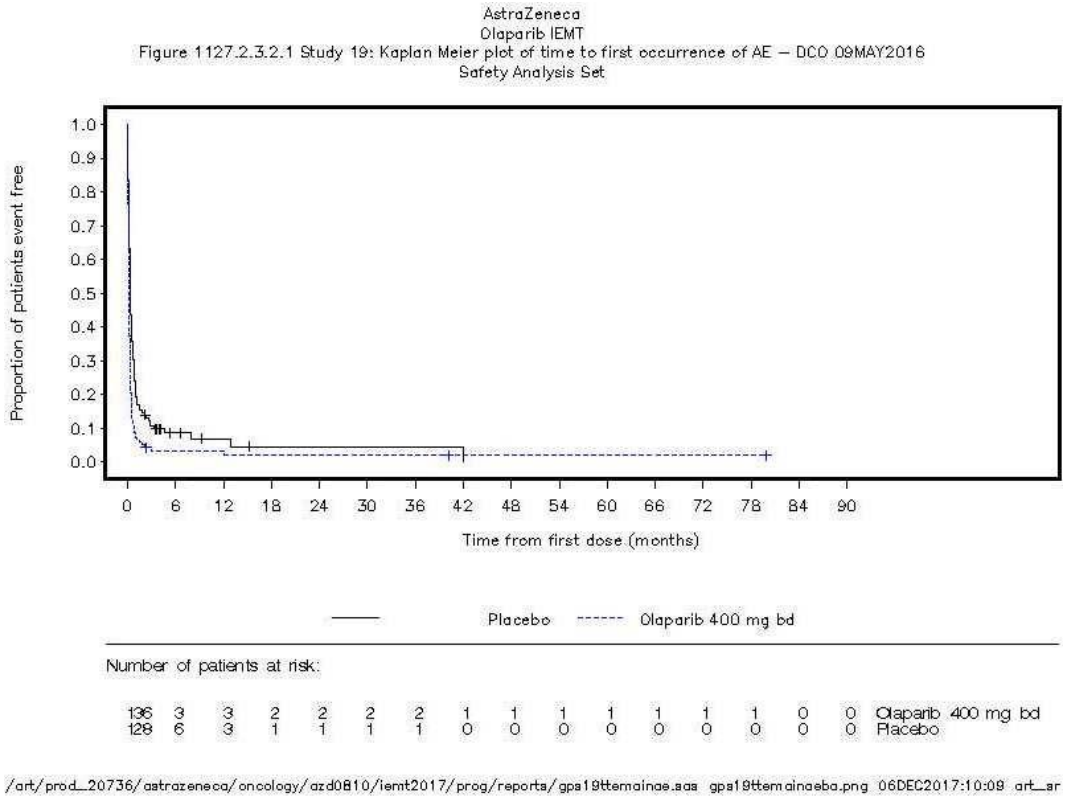


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

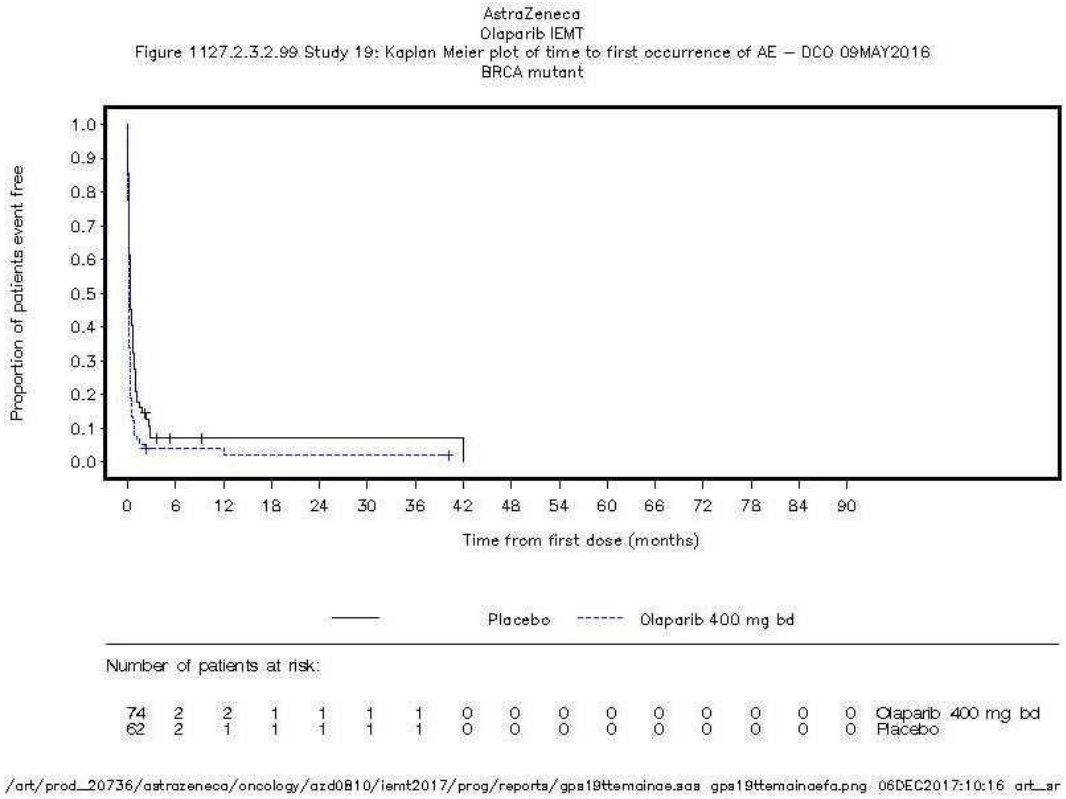


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

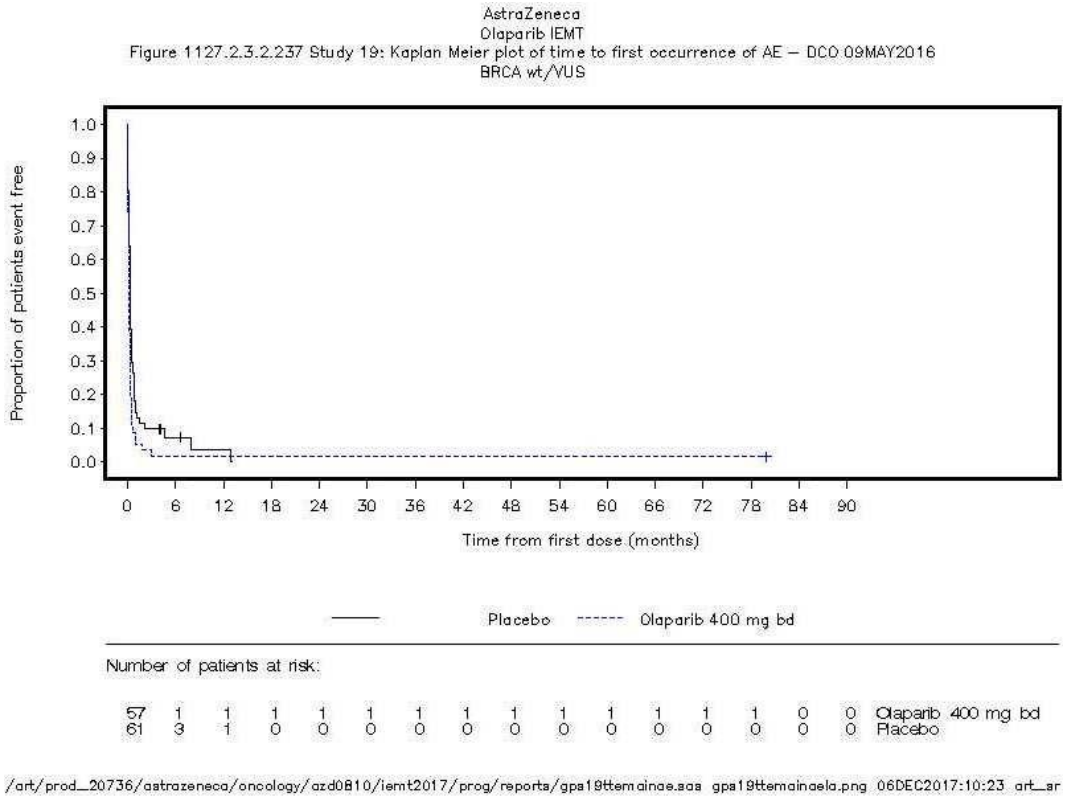


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

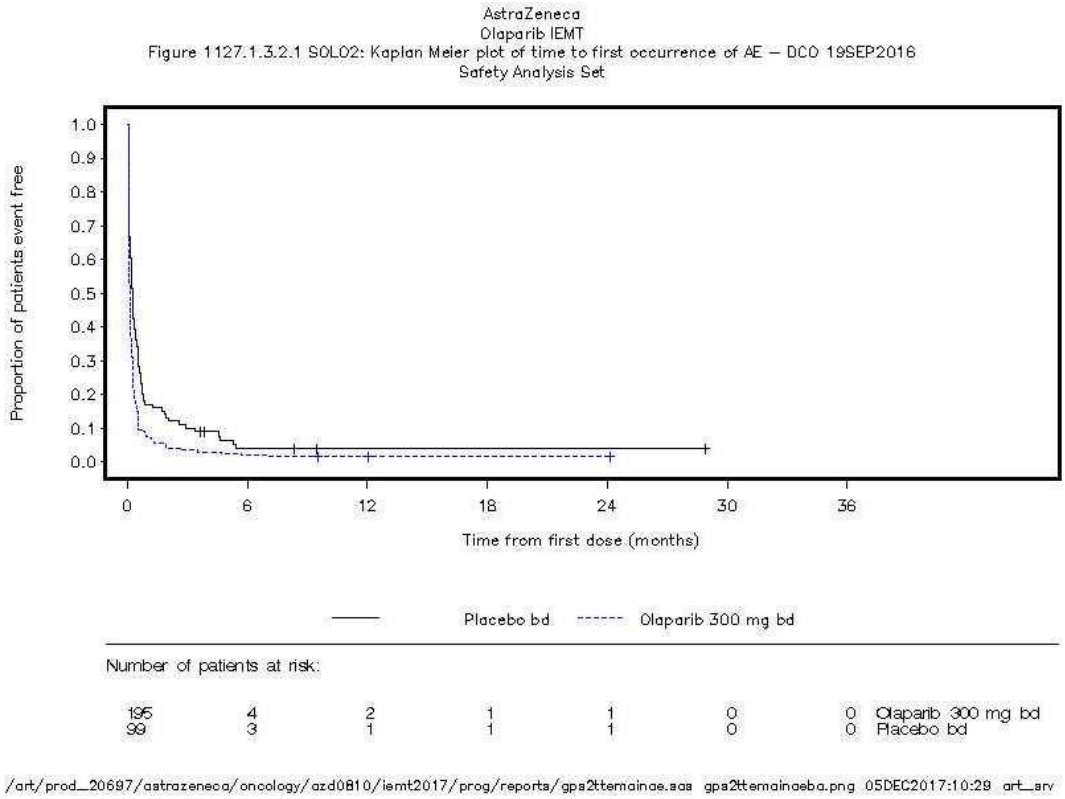


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

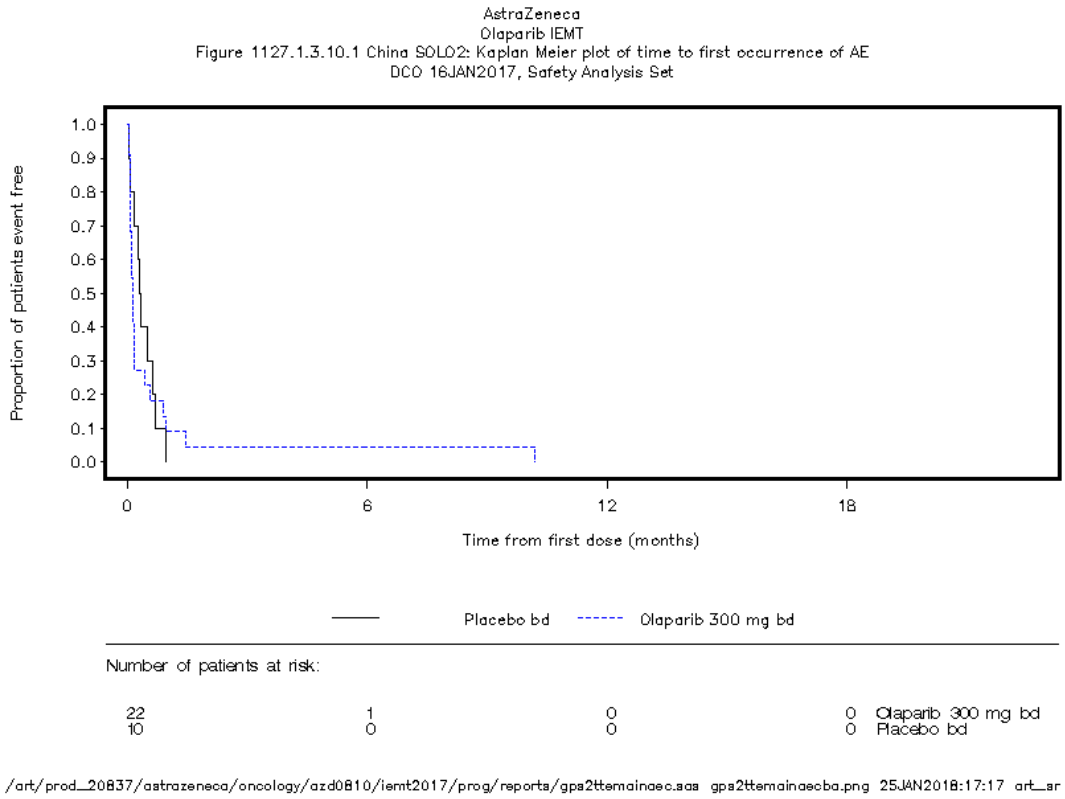


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

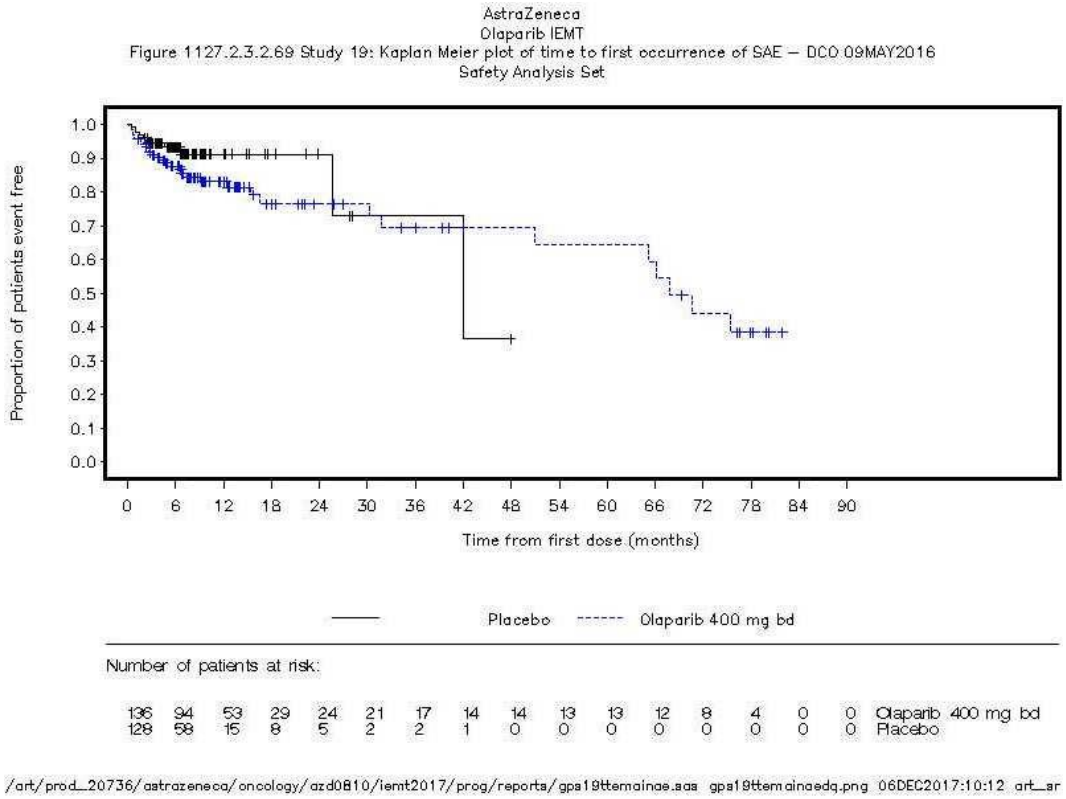


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

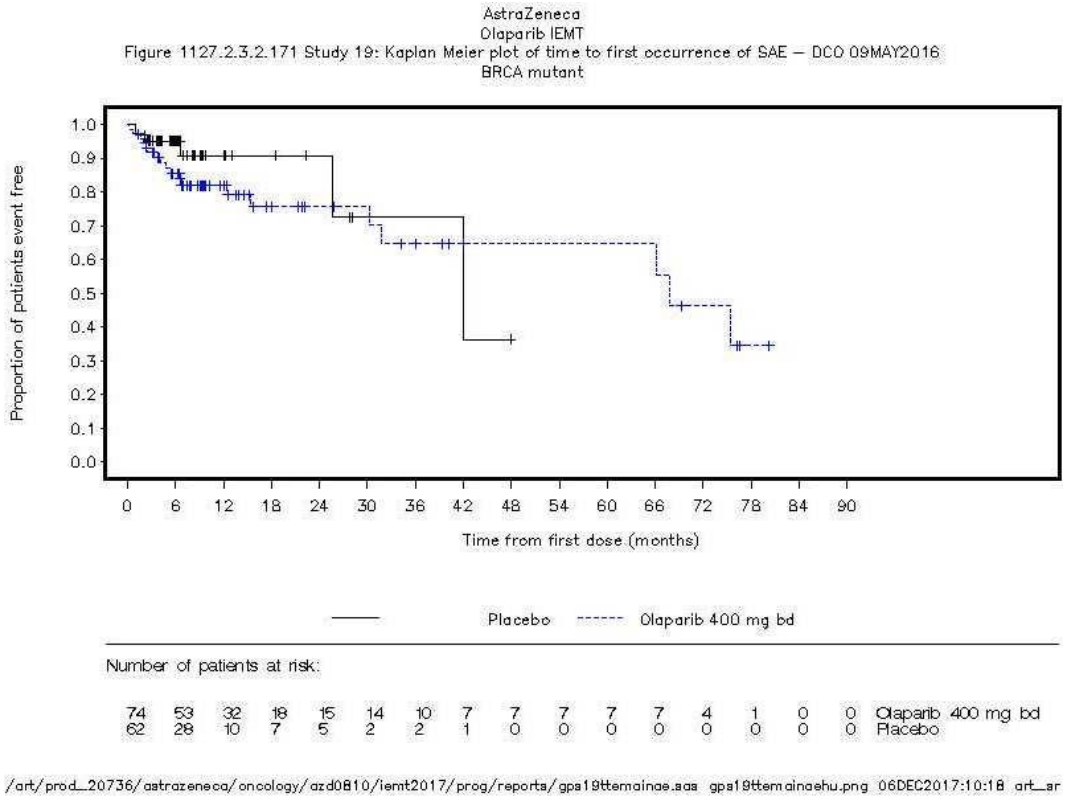


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

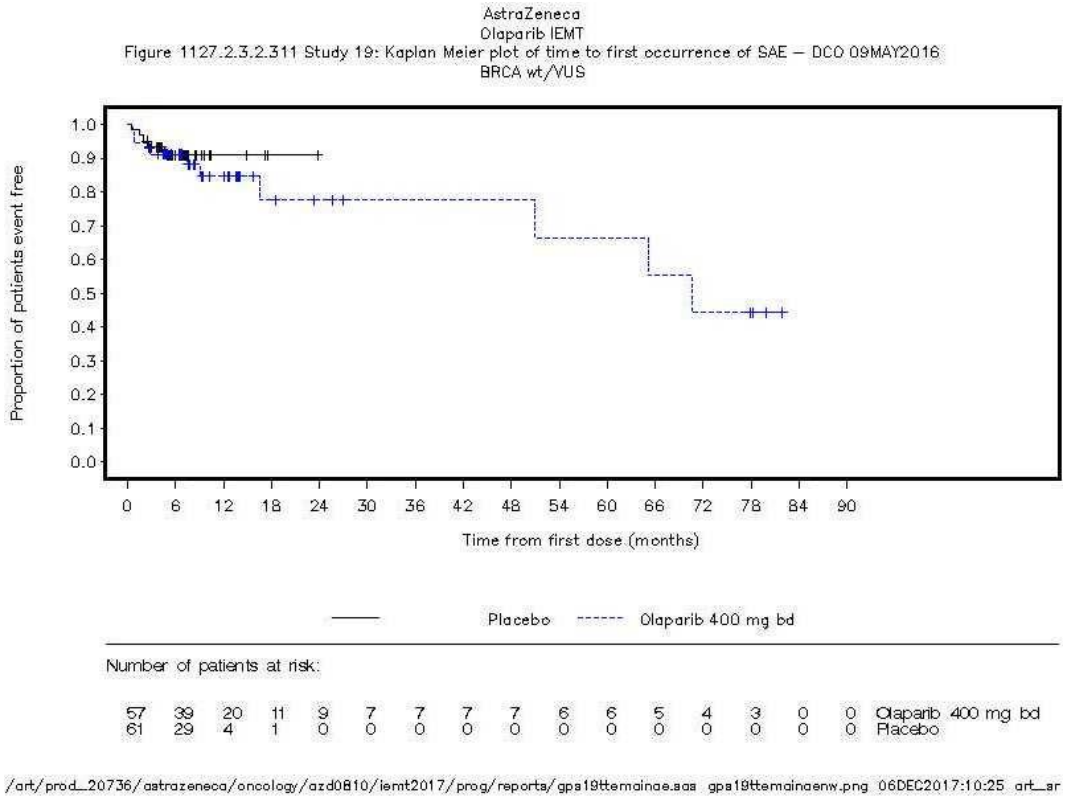


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

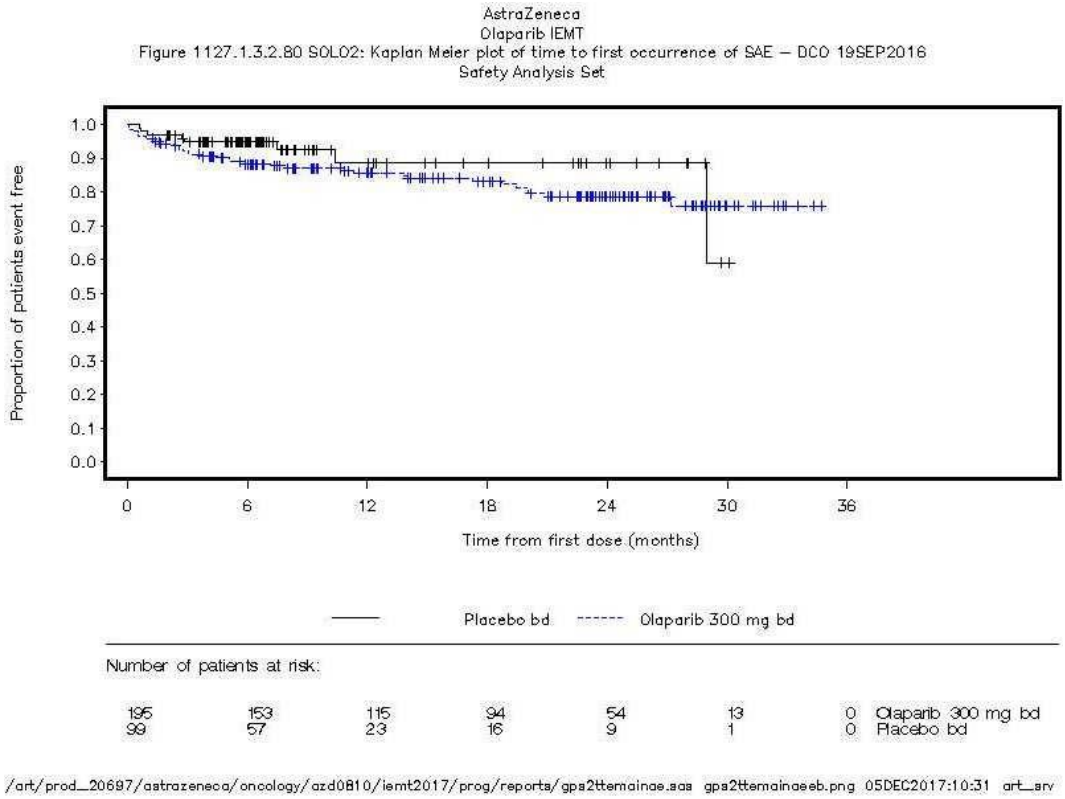


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

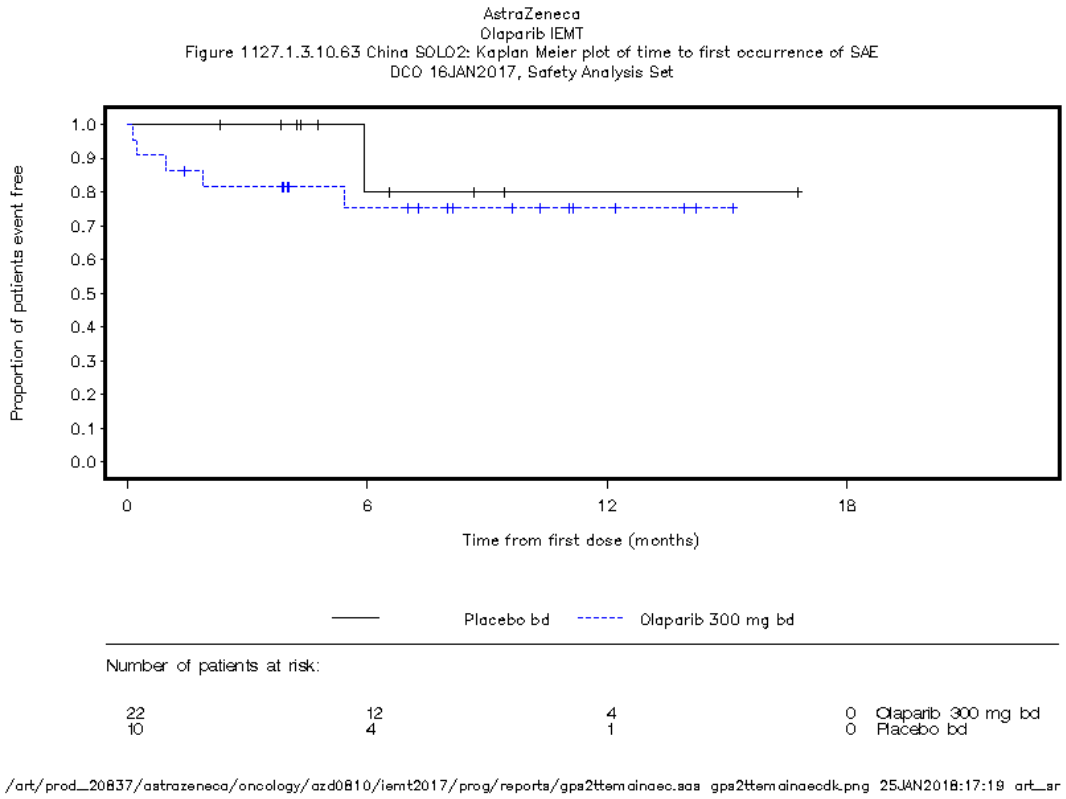


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

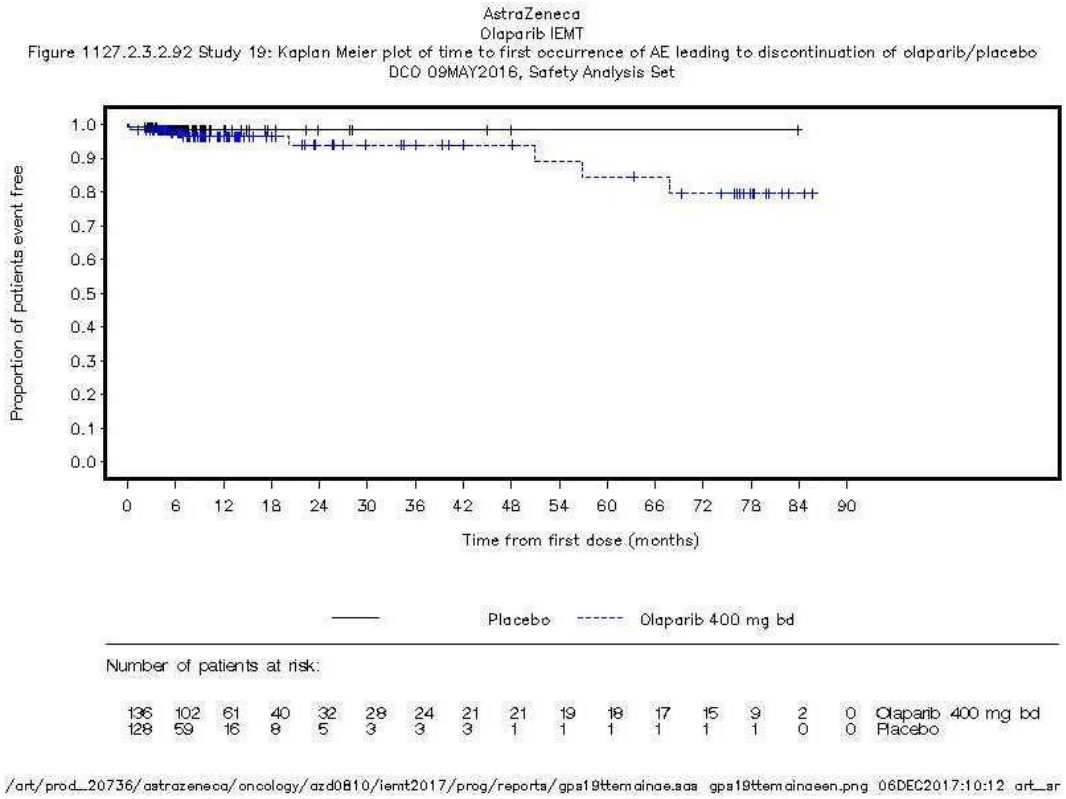


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

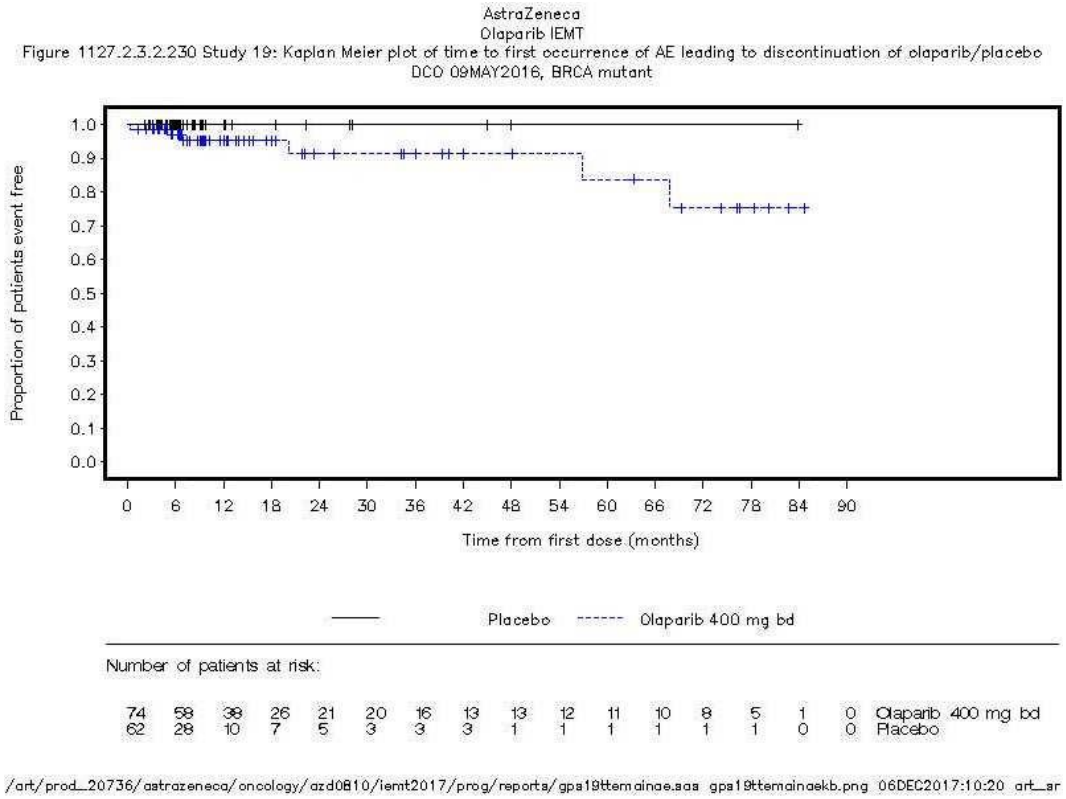


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

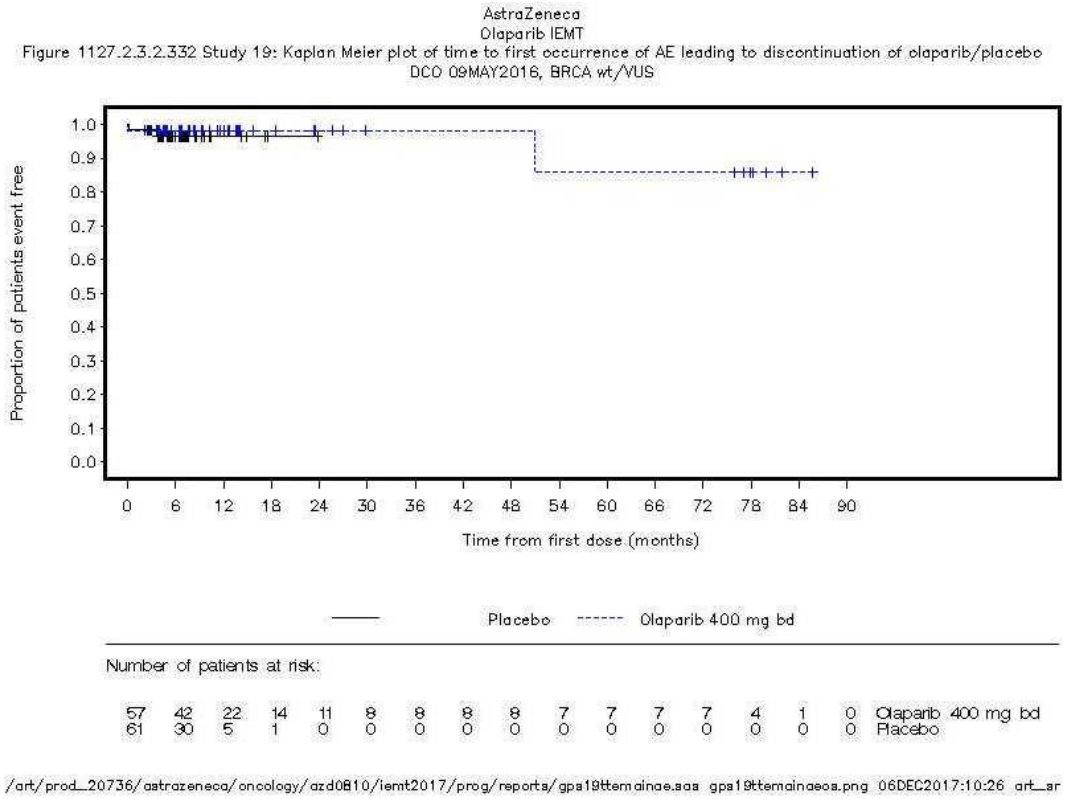


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

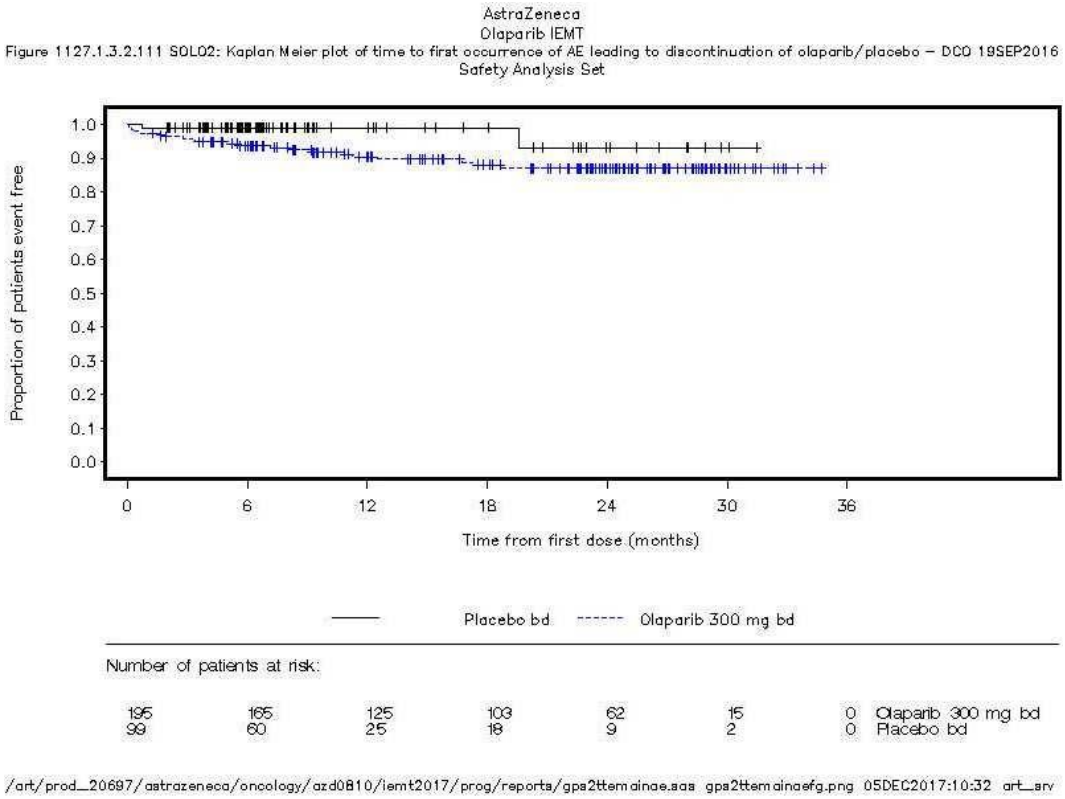


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

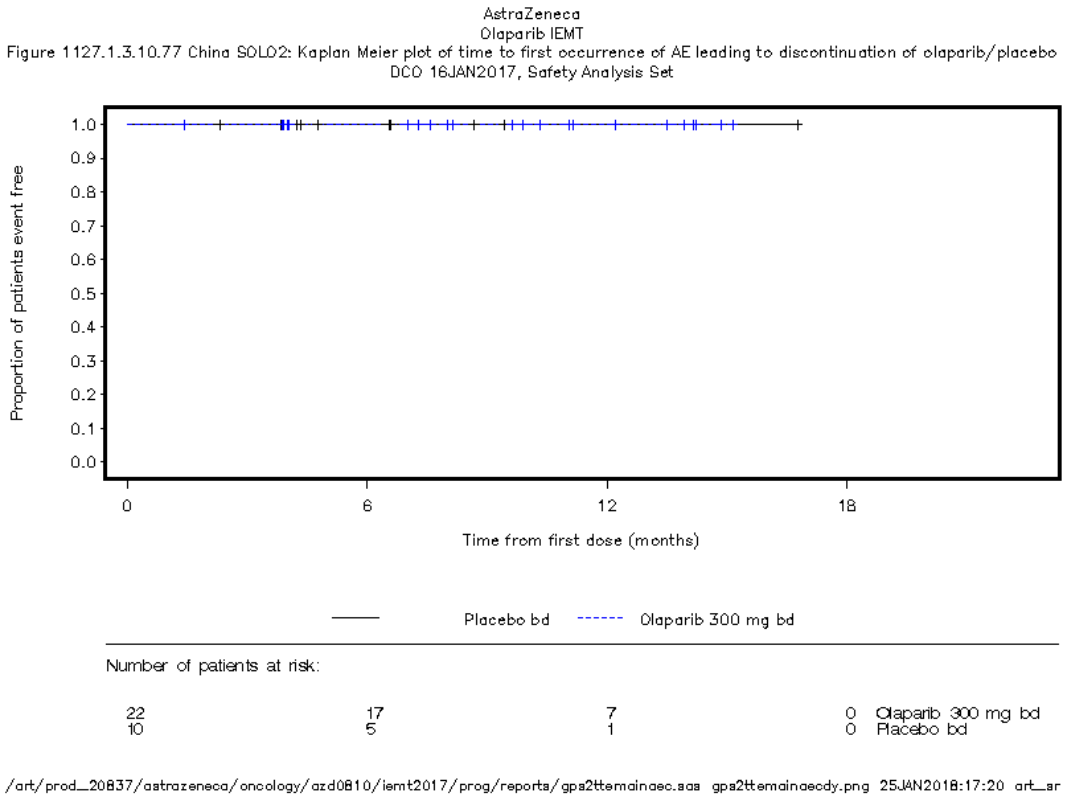


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

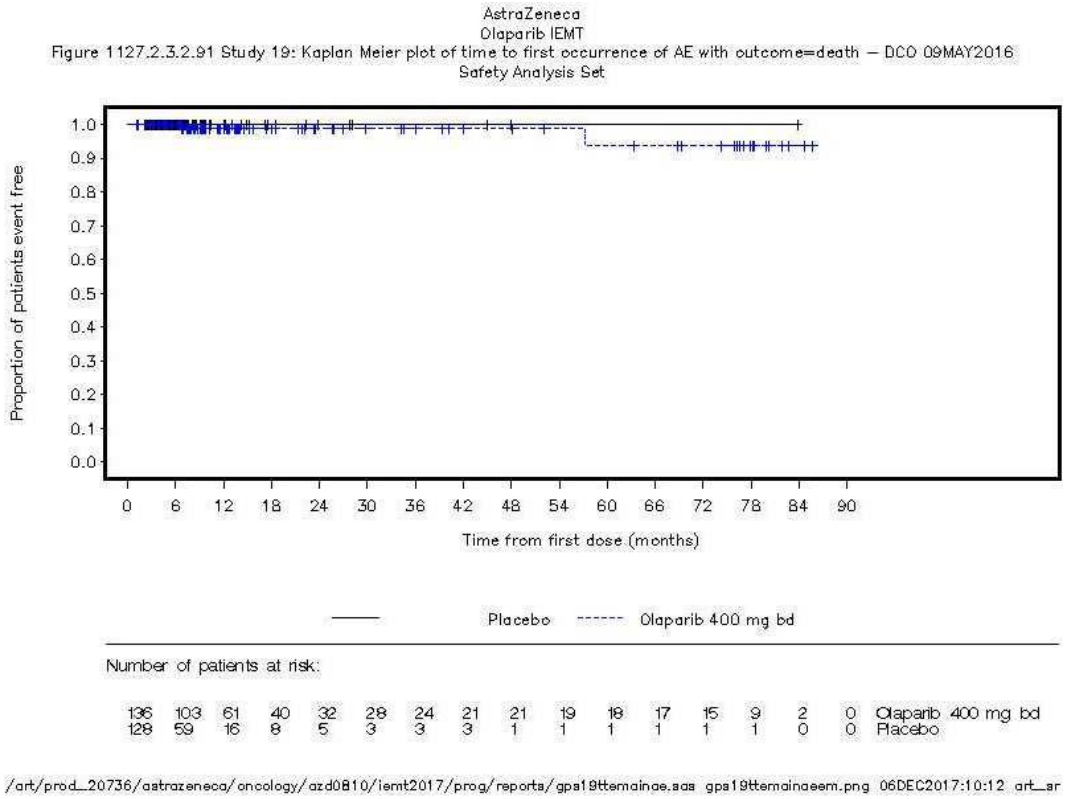


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

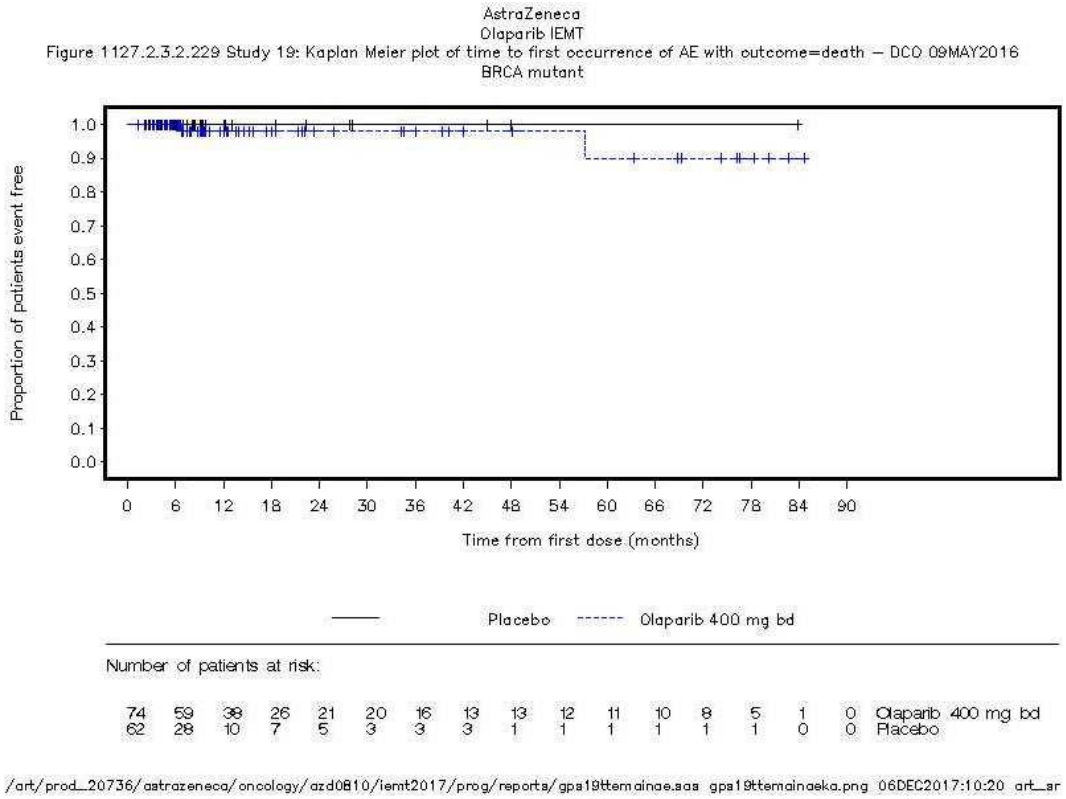


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

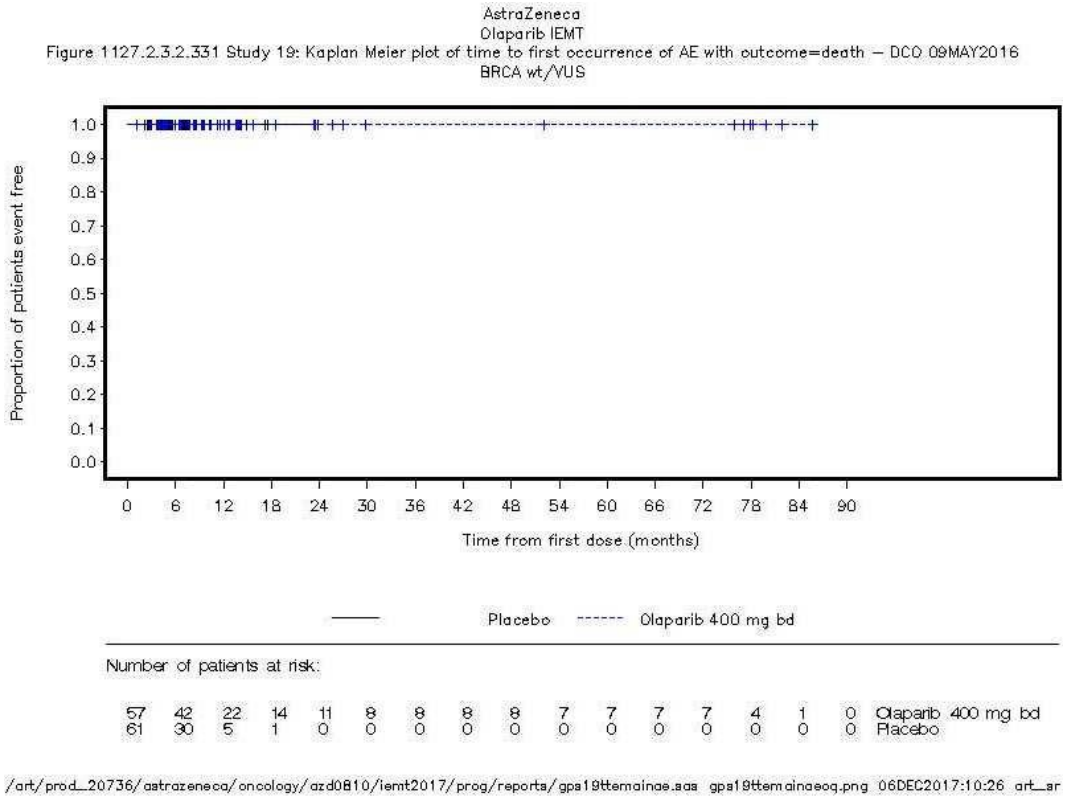


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

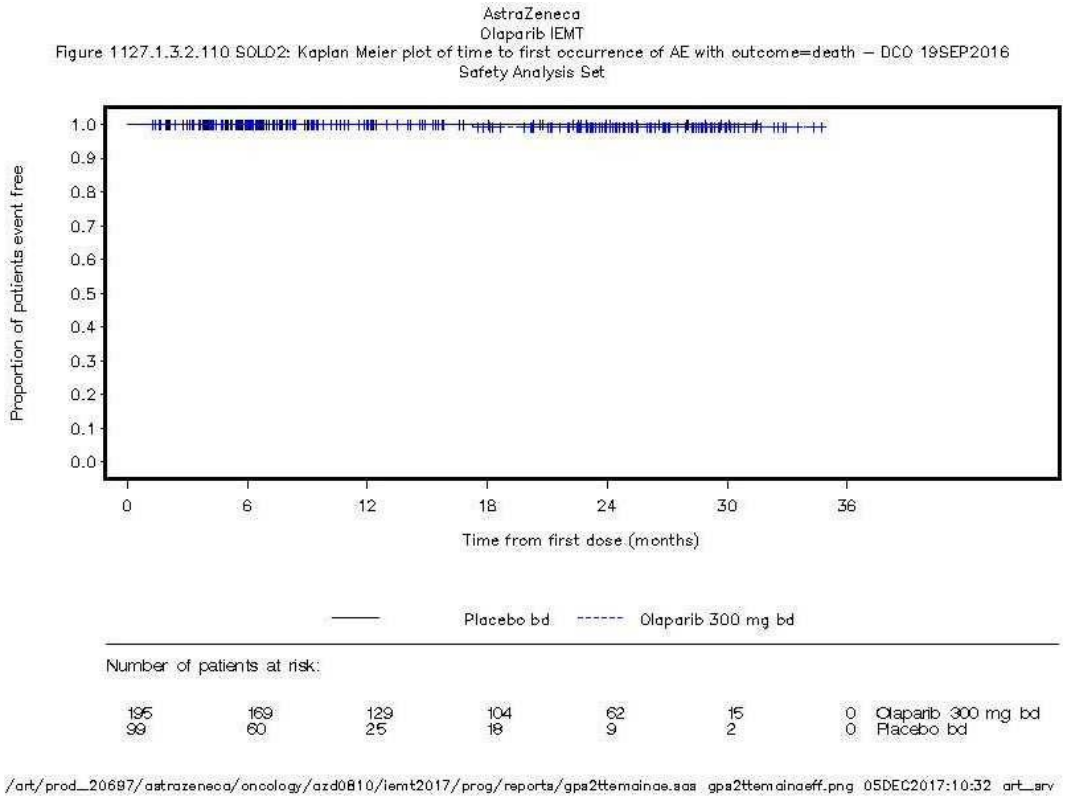


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

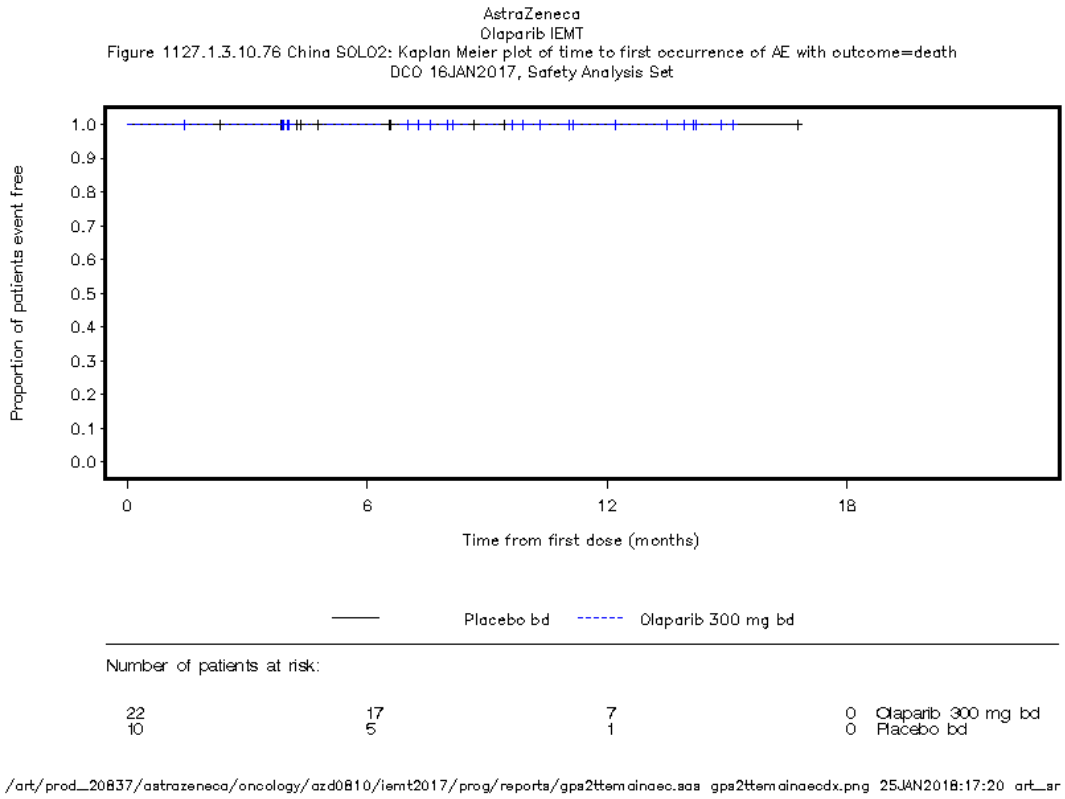


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

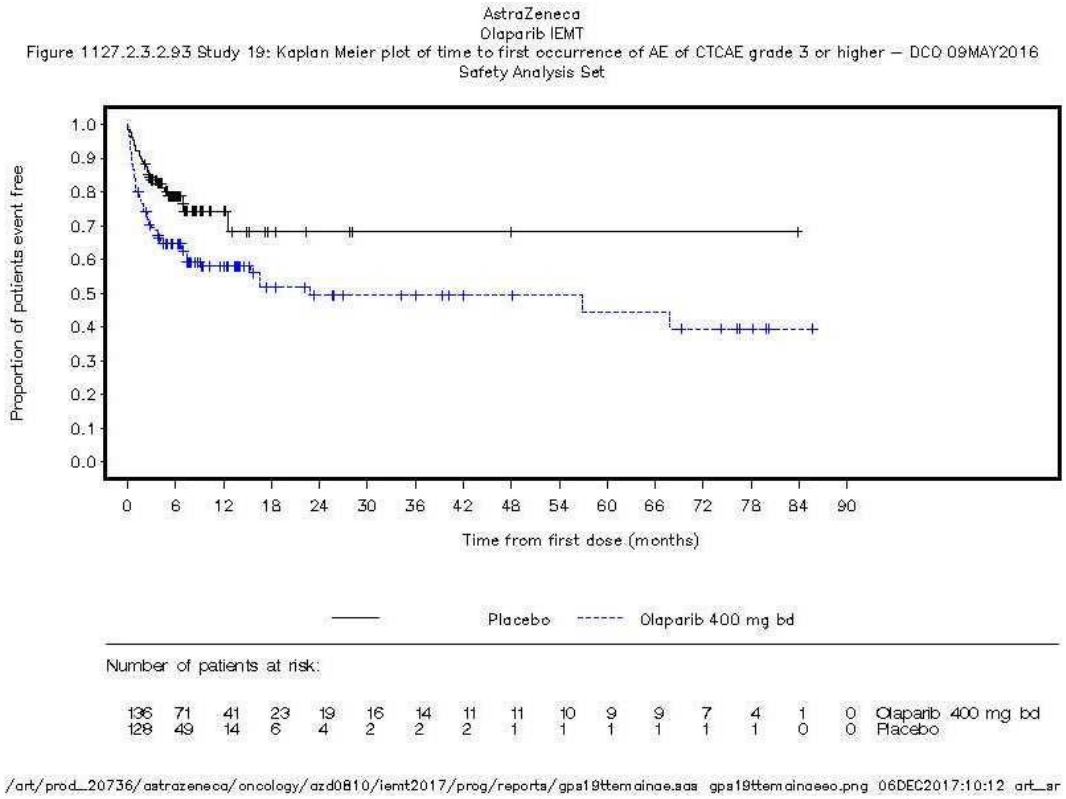


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

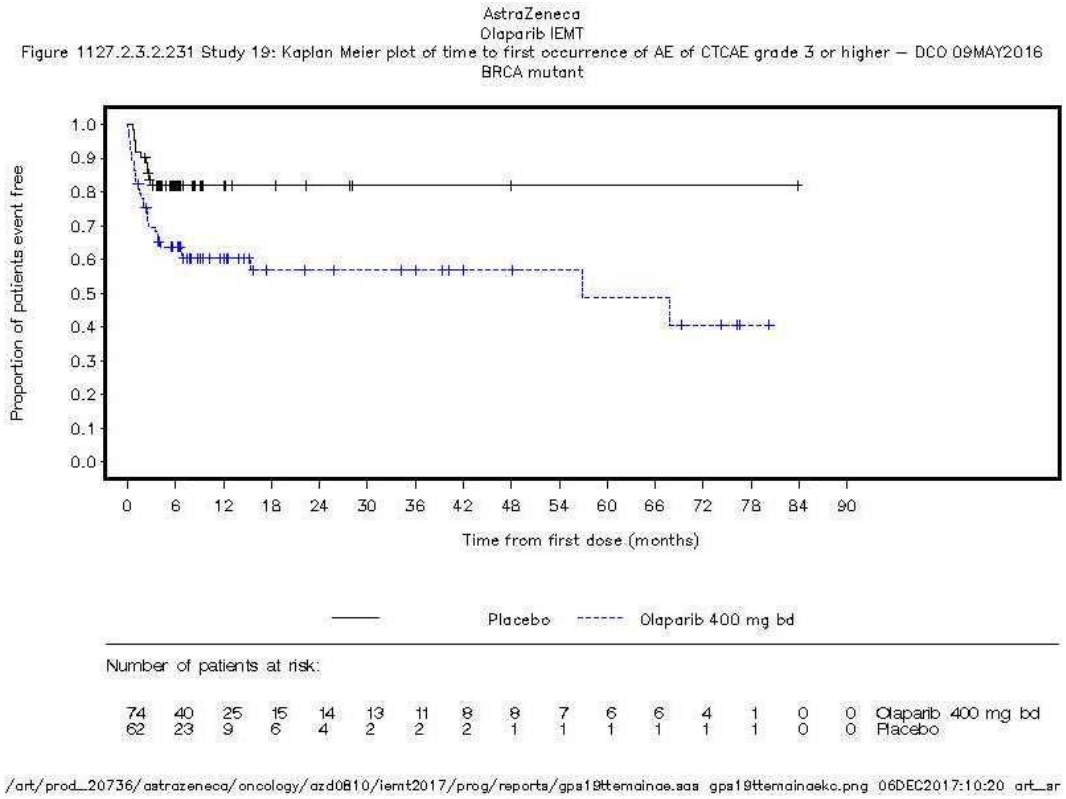


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

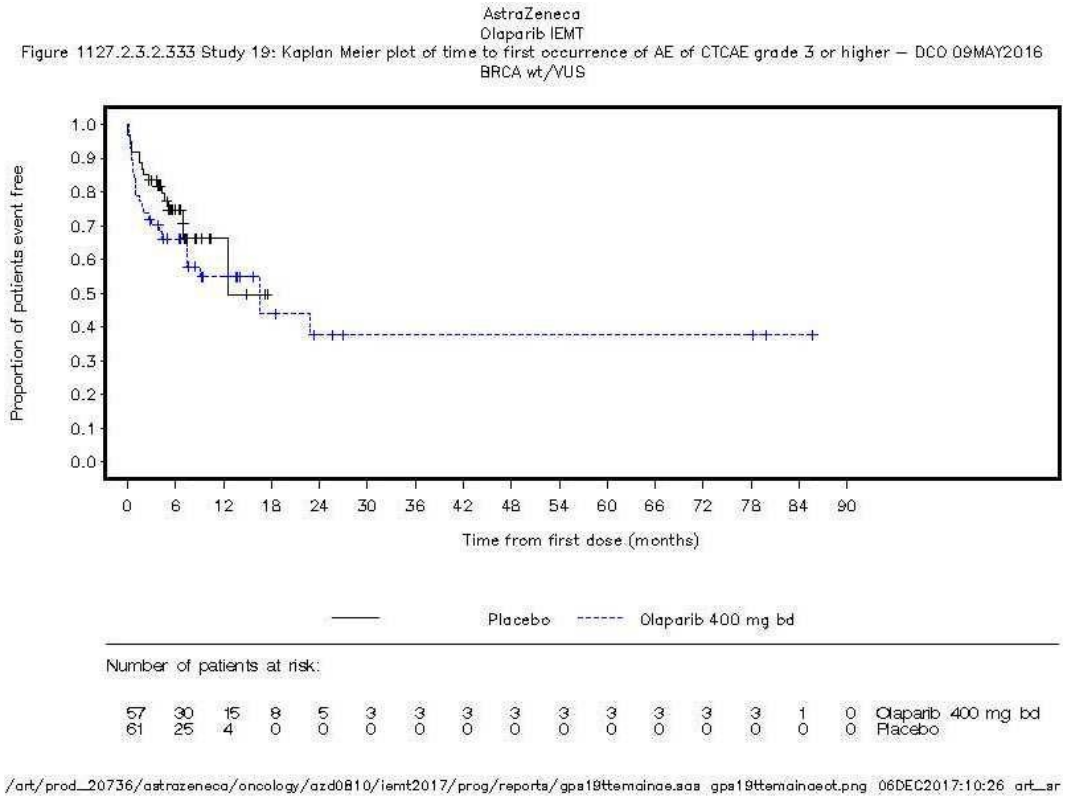


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

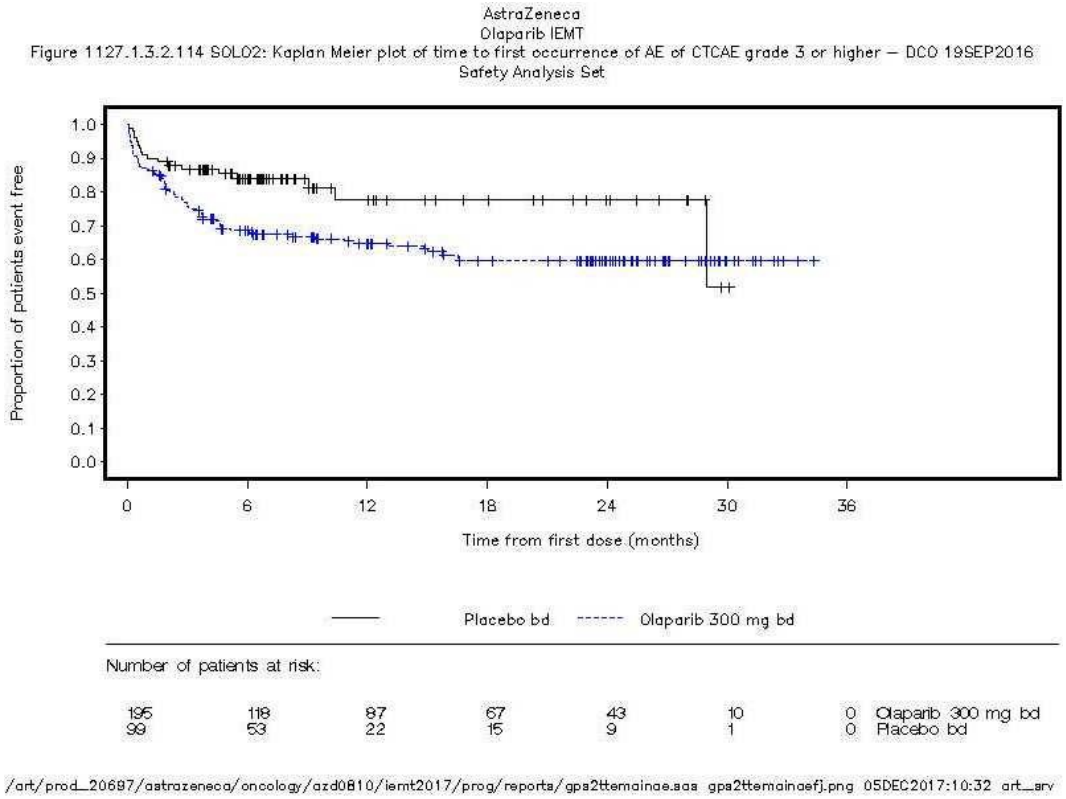


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

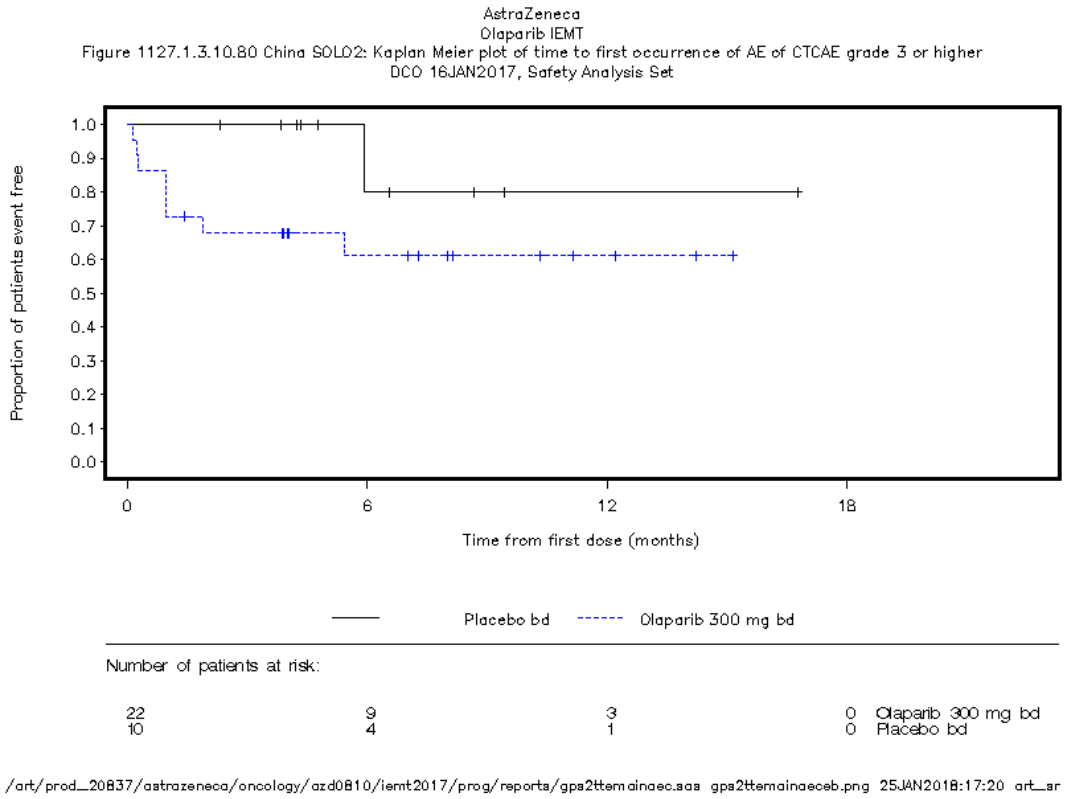


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

In Tabelle 4-41 werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme dargestellt. Da in der chinesischen Kohorte der SOLO2 der Placebo-Arm nur 10 Patientinnen umfasst und somit bei lediglich einem Ereignis bereits die Grenze von 10% erreicht wird, werden hier nur unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit >10% in der Tabelle gezeigt, um sich auf die wesentlichen unerwünschten Ereignisse beschränken zu können.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt-population	136	93 (68,4)	1,9	1,30	128	70 (54,7)	3,7	1,38	1,32 [0,97;1,82]; 0,0660	0,94 [0,69;1,28]; 0,6889	1,79 [1,07;2,98]; 0,0263 1,25 [1,03;1,52]; 0,0245 0,14 [0,02;0,25]; 0,0211
Studie 19 BRCAm-Population	74	53 (71,6)	1,9	1,22	62	35 (56,5)	2,8	1,19	1,42 [0,92;2,21]; 0,0917	1,02 [0,67;1,57]; 0,9169	2,05 [0,99;4,28]; 0,0548 1,27 [0,98;1,65]; 0,0744 0,15 [-0,01;0,31]; 0,0641
Studie 19 BRCAwt-Population	57	37 (64,9)	1,7	1,40	61	34 (55,7)	3,7	1,81	1,22 [0,76;1,97]; 0,3232	0,77 [0,49;1,23]; 0,2817	1,42 [0,67;3,02]; 0,3639 1,16 [0,87;1,56]; 0,3097 0,09 [-0,08;0,27]; 0,3062
SOLO2 Primärstudie	195	152 (77,9)	1,0	2,04	99	48 (48,5)	10,4	0,95	2,23 [1,62;3,12]; <0,0001	2,15 [1,55;2,97]; <0,0001	3,80 [2,25;6,41]; <0,0001 1,61 [1,29;2,00]; <0,0001 0,29 [0,18;0,41]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	12 (54,5)	7,2	1,17	10	3 (30,0)	NE	0,64	1,89 [0,60;8,33]; 0,7465	1,82 [0,51;6,46]; 0,3517	3,83 [0,67;21,94]; 0,1310 1,82 [0,66;5,05]; 0,2510 0,25 [-0,11;0,60]; 0,1718
Asthenie											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,34 [0,65;2,85]; 0,4260	0,63 [0,31;1,30]; 0,2131	1,55 [0,67;3,56]; 0,3018 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	NE	0,10	62	8 (12,9)	NE	0,18	1,26 [0,51;3,26]; 0,3853	0,57 [0,23;1,39]; 0,2175	1,51 [0,53;4,28]; 0,4376 1,26 [0,55;2,88]; 0,5888 0,03 [-0,09;0,15]; 0,5834

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,01 [0,22;4,46]; 0,6992	0,61 [0,17;2,17]; 0,4477	1,08 [0,22;5,23]; 0,9259 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413
SOLO2 Primärstudie	195	61 (31,3)	NE	0,30	99	27 (27,3)	NE	0,41	1,10 [0,70;1,76]; 0,6681	0,74 [0,47;1,16]; 0,1937	1,21 [0,71;2,08]; 0,4780 1,15 [0,78;1,68]; 0,4828 0,04 [-0,07;0,15]; 0,4719
Fatigue											
Studie 19 Gesamt-population	136	73 (53,7)	10,1	0,65	128	50 (39,1)	13,9	0,81	1,35 [0,94;1,96]; 0,1146	0,80 [0,56;1,14]; 0,2191	1,80 [1,10;2,96]; 0,0203 1,37 [1,05;1,79]; 0,0196 0,15 [0,03;0,27]; 0,0161
Studie 19 BRCAm-Population	74	42 (56,8)	6,5	0,61	62	23 (37,1)	13,9	0,63	1,53 [0,92;2,62]; 0,1365	0,97 [0,58;1,61]; 0,9034	2,35 [1,15;4,82]; 0,0196 1,53 [1,05;2,24]; 0,0284 0,20 [0,03;0,36]; 0,0195
Studie 19 BRCAwt-Population	57	29 (50,9)	10,1	0,69	61	27 (44,3)	NE	1,21	1,24 [0,73;2,11]; 0,3514	0,57 [0,34;0,97]; 0,0383	1,36 [0,65;2,87]; 0,4135 1,15 [0,79;1,68]; 0,4725 0,07 [-0,11;0,25]; 0,4712
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,40	99	15 (15,2)	NE	0,22	2,79 [1,65;5,06]; 0,0002	1,83 [1,05;3,18]; 0,0335	3,50 [1,87;6,56]; <0,0001 2,50 [1,52;4,13]; 0,0003 0,23 [0,13;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,60 [0,38;10,81]; 0,595	1,49 [0,31;7,16]; 0,6199	2,78 [0,36;21,63]; 0,3280 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Fieber											
Studie 19 Gesamt-population	136	14 (10,3)	NE	0,07	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,19 [0,75;7,93]; 0,4216	1,39 [0,46;4,23]; 0,5598	3,57 [1,14;11,24]; 0,0295 3,29 [1,11;9,75]; 0,0312 0,07 [0,01;0,13]; 0,0178
Studie 19 BRCAm-Population	74	9 (12,2)	NE	0,07	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,83 [0,85;90,61]; 0,2813	3,38 [0,43;26,71]; 0,2475	8,79 [1,07;72,27]; 0,0433 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,50 [0,65;4,08]; 0,3799	1,24 [0,51;3,01]; 0,6379	2,41 [0,95;6,07]; 0,0627 2,20 [0,94;5,17]; 0,0704 0,07 [0,01;0,14]; 0,0333
SOC: Augenerkrankungen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,33 [0,28;6,94]; 0,7578	0,82 [0,21;3,28]; 0,7790	2,51 [0,59;10,75]; 0,2138 2,14 [0,56;8,16]; 0,2650 0,06 [-0,04;0,15]; 0,2542
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt-population	136	50 (36,8)	28,9	0,32	128	31 (24,2)	42,0	0,46	1,14 [0,72;1,82]; 0,7527	0,71 [0,45;1,11]; 0,1303	1,84 [1,08;3,15]; 0,0258 1,52 [1,04;2,21]; 0,0302 0,13 [0,02;0,24]; 0,0252
Studie 19 BRCAm-Population	74	24 (32,4)	NE	0,27	62	17 (27,4)	42,0	0,46	0,84 [0,44;1,63]; 0,5630	0,58 [0,31;1,07]; 0,0827	1,31 [0,62;2,76]; 0,4804 1,18 [0,70;1,99]; 0,5282 0,05 [-0,10;0,20]; 0,5234
Studie 19 BRCAwt-Population	57	26 (45,6)	11,4	0,42	61	14 (23,0)	NE	0,49	1,59 [0,83;3,18]; 0,1885	0,86 [0,45;1,64]; 0,6367	2,86 [1,29;6,35]; 0,0100 1,99 [1,16;3,41]; 0,0127 0,23 [0,06;0,39]; 0,0078

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,36	99	14 (14,1)	NE	0,19	2,30 [1,34;4,26]; 0,0029	1,87 [1,06;3,31]; 0,0318	3,72 [1,97;7,02]; <0,0001 2,68 [1,60;4,50]; 0,0002 0,24 [0,14;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,43	0,57 [0,09;4,55]; 0,4077	0,45 [0,08;2,70]; 0,3831	0,63 [0,09;4,59]; 0,6460 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 0,82 [0,06;11,14]; 0,8831
Dyspnoe											
Studie 19 Gesamt-population	136	18 (13,2)	NE	0,08	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,38 [0,59;3,49]; 0,6026	0,83 [0,36;1,90]; 0,6526	2,66 [1,09;6,52]; 0,0324 2,12 [0,95;4,70]; 0,0650 0,07 [0,00;0,14]; 0,0529
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,15	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,99 [0,71;6,40]; 0,3006	1,02 [0,36;2,86]; 0,9714	3,84 [1,23;11,93]; 0,0201 2,78 [1,06;7,31]; 0,0379 0,15 [0,02;0,27]; 0,0263
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	1 (1,0)	NE	0,01	10,28 [2,16;184,21]; 0,0043	7,00 [0,95;51,83]; 0,0568	13,12 [1,74;98,80]; 0,0124 11,68 [1,60;85,21]; 0,0154 0,11 [0,06;0,16]; <0,0001
Husten											
Studie 19 Gesamt-population	136	24 (17,6)	NE	0,12	128	13 (10,2)	NE	0,17	1,15 [0,58;2,37]; 0,6696	0,73 [0,37;1,44]; 0,3644	1,89 [0,92;3,91]; 0,0853 1,74 [0,93;3,26]; 0,0858 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0759
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,84 [0,31;2,39]; 0,8572	0,57 [0,22;1,48]; 0,2512	1,51 [0,54;4,26]; 0,4326 1,32 [0,54;3,19]; 0,5427 0,04 [-0,08;0,15]; 0,5354

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,17	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,58 [0,60;4,61]; 0,4101	0,92 [0,35;2,42]; 0,8663	2,63 [0,91;7,61]; 0,0749 2,32 [0,95;5,69]; 0,0662 0,13 [0,00;0,26]; 0,0543
SOLO2 Primärstudie	195	33 (16,9)	NE	0,13	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,48 [1,05;7,29]; 0,0489	2,06 [0,81;5,28]; 0,1313	3,84 [1,44;10,20]; 0,0070 3,35 [1,35;8,32]; 0,0091 0,12 [0,05;0,19]; 0,0006
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	2 (20,0)	NE	0,41	n. b.	n. b.	0,08 [0,00;1,74]; 0,1066 0,10 [0,01;1,83]; 0,1189 -0,20 [-0,45;0,05]; 0,1238
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	37 (27,2)	NE	0,23	128	15 (11,7)	NE	0,19	2,07 [1,15;3,92]; 0,0133	1,17 [0,64;2,14]; 0,6017	2,79 [1,44;5,40]; 0,0023 2,32 [1,34;4,02]; 0,0027 0,15 [0,06;0,25]; 0,0011
Studie 19 BRCAm-Population	74	23 (31,1)	NE	0,26	62	6 (9,7)	NE	0,14	3,08 [1,32;8,41]; 0,0039	1,85 [0,75;4,55]; 0,1783	4,16 [1,56;11,09]; 0,0044 3,21 [1,40;7,39]; 0,0060 0,21 [0,09;0,34]; 0,0011
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,17	61	9 (14,8)	NE	0,29	1,16 [0,47;2,93]; 0,8567	0,59 [0,25;1,41]; 0,2375	1,50 [0,57;3,94]; 0,4145 1,43 [0,65;3,13]; 0,3749 0,06 [-0,08;0,20]; 0,3720
SOLO2 Primärstudie	195	95 (48,7)	15,8	0,59	99	12 (12,1)	NE	0,17	4,43 [2,53;8,51]; <0,0001	3,52 [1,93;6,42]; <0,0001	6,99 [3,58;13,64]; <0,0001 4,02 [2,32;6,96]; <0,0001 0,37 [0,27;0,46]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	NE	0,99	10	2 (20,0)	NE	0,49	2,58 [0,67;16,91]; 0,2013	2,03 [0,44;9,26]; 0,3608	3,23 [0,52;20,04]; 0,2087 2,27 [0,61;8,52]; 0,2233 0,25 [-0,07;0,58]; 0,1232

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,15	128	7 (5,5)	NE	0,08	3,54 [1,63;8,86]; 0,0010	1,82 [0,80;4,14]; 0,1568	4,62 [1,94;11,02]; 0,0006 3,90 [1,77;8,59]; 0,0007 0,16 [0,08;0,24]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	19 (25,7)	NE	0,18	62	3 (4,8)	NE	0,06	5,12 [1,72;21,96]; 0,0041	2,92 [0,86;9,87]; 0,0844	6,94 [1,94;24,90]; 0,0029 5,31 [1,65;17,10]; 0,0052 0,21 [0,10;0,32]; 0,0003
Studie 19 BRCAwt-Population	57	8 (14,0)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,82 [0,55;7,02]; 0,3087	0,78 [0,24;2,60]; 0,6892	2,05 [0,56;7,53]; 0,2816 2,14 [0,68;6,72]; 0,1926 0,07 [-0,03;0,18]; 0,1807
SOLO2 Primärstudie	195	84 (43,1)	NE	0,47	99	7 (7,1)	NE	0,09	6,67 [3,31;15,89]; <0,0001	5,12 [2,37;11,07]; <0,0001	10,17 [4,46;23,17]; <0,0001 6,09 [2,93;12,67]; <0,0001 0,36 [0,27;0,45]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	9 (40,9)	NE	0,8	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	14,78 [0,77;284,03]; 0,0741 9,09 [0,58;142,36]; 0,1160 0,41 [0,17;0,64]; 0,0007
Leukopenie											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,07	99	1 (1,0)	NE	0,01	8,35 [1,73;150,02]; 0,0123	5,83 [0,78;43,46]; 0,0852	11,23 [1,48;85,12]; 0,0192 10,15 [1,38;74,56]; 0,0227 0,09 [0,05;0,14]; 0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Neutropenie											
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	5 (5,1)	NE	0,06	1,72 [0,70;5,16]; 0,2765	1,31 [0,50;3,44]; 0,5857	2,51 [0,92;6,82]; 0,0720 2,34 [0,92;5,96]; 0,0758 0,07 [0,00;0,13]; 0,0345
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,38	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,60 [0,33;131,83]; 0,2168 5,26 [0,32;86,90]; 0,2459 0,23 [0,01;0,44]; 0,0369
Thrombozytopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,49	0,52 [0,08;4,05]; 0,7383	0,40 [0,07;2,38]; 0,3116	0,59 [0,07;4,89]; 0,6225 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 -0,06 [-0,35;0,22]; 0,6632
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt-population	136	117 (86,0)	0,2	3,93	128	93 (72,7)	1,0	2,73	1,90 [1,44;2,51]; <0,0001	1,44 [1,10;1,89]; 0,0086	2,29 [1,23;4,29]; 0,0093 1,18 [1,04;1,34]; 0,0086 0,13 [0,04;0,23]; 0,0067
Studie 19 BRCAm-Population	74	63 (85,1)	0,3	3,95	62	45 (72,6)	1,0	2,58	1,77 [1,20;2,63]; 0,0016	1,53 [1,04;2,24]; 0,0301	2,23 [0,94;5,30]; 0,0681 1,17 [0,98;1,40]; 0,0827 0,13 [-0,01;0,26]; 0,0735
Studie 19 BRCAwt-Population	57	51 (89,5)	0,1	3,86	61	46 (75,4)	0,9	3,12	2,26 [1,48;3,45]; 0,0004	1,24 [0,83;1,84]; 0,2960	2,75 [0,97;7,76]; 0,0561 1,19 [1,00;1,40]; 0,0470 0,14 [0,01;0,27]; 0,0401
SOLO2 Primärstudie	195	176 (90,3)	0,2	4,09	99	75 (75,8)	1,8	2,48	1,83 [1,40;2,42]; <0,0001	1,64 [1,26;2,16]; 0,0003	3,01 [1,54;5,87]; 0,0012 1,19 [1,06;1,34]; 0,0044 0,14 [0,05;0,24]; 0,0025

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	19 (86,4)	0,1	6,61	10	5 (50,0)	NE	1,31	3,36 [1,33;10,29]; 0,0136	5,04 [1,88;13,49]; 0,0013	9,90 [1,04;94,21]; 0,0461 1,73 [0,91;3,28]; 0,0950 0,36 [0,02;0,71]; 0,0369
Bauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	35 (25,7)	NE	0,20	128	34 (26,6)	NE	0,46	0,69 [0,42;1,13]; 0,1165	0,44 [0,27;0,70]; 0,0006	0,97 [0,56;1,69]; 0,9123 0,97 [0,65;1,45]; 0,8785 -0,01 [-0,11;0,10]; 0,8785
Studie 19 BRCAm-Population	74	18 (24,3)	NE	0,18	62	18 (29,0)	NE	0,43	0,60 [0,30;1,19]; 0,2238	0,43 [0,22;0,82]; 0,0103	0,81 [0,38;1,76]; 0,5994 0,84 [0,48;1,47]; 0,5353 -0,05 [-0,20;0,10]; 0,5368
Studie 19 BRCAwt-Population	57	14 (24,6)	NE	0,19	61	15 (24,6)	NE	0,50	0,65 [0,30;1,39]; 0,2356	0,38 [0,18;0,78]; 0,0089	1,03 [0,44;2,41]; 0,9466 1,00 [0,53;1,88]; 0,9971 0,00 [-0,16;0,16]; 0,9971
SOLO2 Primärstudie	195	47 (24,1)	NE	0,19	99	31 (31,3)	NE	0,47	0,54 [0,34;0,86]; 0,0052	0,41 [0,26;0,64]; 0,0001	0,69 [0,40;1,18]; 0,1788 0,77 [0,52;1,13]; 0,1811 -0,07 [-0,18;0,04]; 0,1961
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Diarrhö											
Studie 19 Gesamt-population	136	37 (27,2)	NE	0,22	128	31 (24,2)	NE	0,42	0,97 [0,59;1,59]; 0,7673	0,52 [0,32;0,84]; 0,0079	1,18 [0,68;2,07]; 0,5563 1,12 [0,74;1,70]; 0,5798 0,03 [-0,08;0,14]; 0,5784

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	22 (29,7)	NE	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,28	1,48 [0,73;3,13]; 0,3409	0,78 [0,38;1,57]; 0,4805	1,80 [0,79;4,10]; 0,1621 1,54 [0,83;2,85]; 0,1729 0,10 [-0,04;0,25]; 0,1557
Studie 19 BRCAwt-Population	57	15 (26,3)	NE	0,23	61	18 (29,5)	17,0	0,63	0,64 [0,30;1,32]; 0,3402	0,37 [0,19;0,74]; 0,0045	0,83 [0,36;1,89]; 0,6585 0,89 [0,50;1,60]; 0,7000 -0,03 [-0,19;0,13]; 0,6989
SOLO2 Primärstudie	195	64 (32,8)	33,0	0,29	99	20 (20,2)	NE	0,29	1,35 [0,83;2,29]; 0,2752	1,02 [0,62;1,69]; 0,9292	1,93 [1,09;3,44]; 0,0246 1,62 [1,05;2,52]; 0,0306 0,13 [0,02;0,23]; 0,0163
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800
Dyspepsie											
Studie 19 Gesamt-population	136	27 (19,9)	NE	0,14	128	11 (8,6)	NE	0,14	2,01 [1,01;4,28]; 0,0404	1,02 [0,50;2,05]; 0,9634	2,62 [1,24;5,56]; 0,0119 2,31 [1,20;4,46]; 0,0127 0,11 [0,03;0,20]; 0,0077
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	4 (6,5)	NE	0,08	2,75 [0,97;9,77]; 0,0941	1,32 [0,43;4,01]; 0,6238	3,39 [1,05;10,99]; 0,0416 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	7 (11,5)	NE	0,23	1,51 [0,58;4,19]; 0,1337	0,79 [0,31;2,02]; 0,6267	2,02 [0,73;5,61]; 0,1769 1,83 [0,78;4,33]; 0,1664 0,10 [-0,04;0,23]; 0,1571
SOLO2 Primärstudie	195	22 (11,3)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,11	1,26 [0,58;3,04]; 0,5614	0,78 [0,35;1,76]; 0,5573	1,47 [0,63;3,47]; 0,3755 1,40 [0,65;3,02]; 0,3970 0,03 [-0,04;0,10]; 0,3678

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Erbrechen											
Studie 19 Gesamt-population	136	48 (35,3)	NE	0,30	128	18 (14,1)	NE	0,22	2,44 [1,44;4,32]; 0,0006	1,32 [0,77;2,27]; 0,3122	3,32 [1,80;6,13]; 0,0001 2,51 [1,55;4,08]; 0,0002 0,21 [0,11;0,31]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	28 (37,8)	NE	0,33	62	5 (8,1)	NE	0,11	4,82 [2,02;14,23]; 0,0003	3,10 [1,20;8,04]; 0,0197	7,11 [2,52;20,03]; 0,0002 4,69 [1,93;11,42]; 0,0007 0,30 [0,17;0,43]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	20 (35,1)	NE	0,27	61	13 (21,3)	NE	0,43	1,40 [0,68;2,95]; 0,2210	0,63 [0,32;1,27]; 0,2006	1,90 [0,82;4,41]; 0,1324 1,65 [0,91;2,99]; 0,1020 0,14 [-0,02;0,30]; 0,0935
SOLO2 Primärstudie	195	73 (37,4)	NE	0,35	99	19 (19,2)	NE	0,26	1,87 [1,15;3,19]; 0,0188	1,37 [0,83;2,27]; 0,2199	2,52 [1,41;4,49]; 0,0018 1,95 [1,25;3,04]; 0,0031 0,18 [0,08;0,29]; 0,0005
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	1 (10,0)	NE	0,18	3,44 [0,60;64,82]; 0,1677	3,27 [0,40;26,59]; 0,2676	5,00 [0,49;50,59]; 0,1733 3,18 [0,45;22,53]; 0,2465 0,22 [-0,05;0,49]; 0,1121
Geblähter Bauch											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	11 (8,6)	NE	0,13	1,29 [0,61;2,86]; 0,4317	0,79 [0,38;1,63]; 0,5174	1,99 [0,90;4,36]; 0,0871 1,80 [0,90;3,58]; 0,0952 0,07 [-0,01;0,15]; 0,0843
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	76,3	0,10	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,26 [0,47;3,70]; 0,6355	0,79 [0,30;2,11]; 0,6419	1,95 [0,67;5,68]; 0,2210 1,68 [0,67;4,20]; 0,2715 0,07 [-0,05;0,18]; 0,2511

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	3 (4,9)	NE	0,09	2,44 [0,67;11,42]; 0,0676	1,26 [0,34;4,67]; 0,7257	3,73 [0,93;14,91]; 0,0626 3,21 [0,91;11,27]; 0,0687 0,11 [0,00;0,22]; 0,0508
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	3 (30,0)	NE	0,59	0,29 [0,04;1,77]; 0,0989	0,22 [0,04;1,33]; 0,0991	0,22 [0,03;1,75]; 0,1530 0,30 [0,06;1,54]; 0,1500 -0,21 [-0,52;0,10]; 0,1839
Oberbauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	25 (18,4)	NE	0,12	128	11 (8,6)	52,6	0,14	1,79 [0,88;3,88]; 0,2791	0,88 [0,43;1,79]; 0,7266	2,62 [1,22;5,66]; 0,0139 2,14 [1,10;4,17]; 0,0254 0,10 [0,02;0,18]; 0,0182
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	5 (8,1)	52,6	0,11	2,01 [0,74;6,35]; 0,3528	1,02 [0,37;2,82]; 0,9737	2,79 [0,93;8,38]; 0,0668 2,35 [0,89;6,15]; 0,0829 0,11 [0,00;0,22]; 0,0576
Studie 19 BRCAwt-Population	57	10 (17,5)	NE	0,13	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,51 [0,48;5,14]; 0,6551	0,81 [0,28;2,38]; 0,7059	2,75 [0,85;8,88]; 0,0916 2,14 [0,78;5,88]; 0,1401 0,09 [-0,03;0,21]; 0,1280
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	12 (12,1)	NE	0,16	0,66 [0,33;1,41]; 0,2319	0,48 [0,24;0,98]; 0,0434	0,87 [0,41;1,86]; 0,7284 0,89 [0,46;1,73]; 0,7281 -0,01 [-0,09;0,06]; 0,7328
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	14,8	0,19	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,21 [0,14;25,66]; 0,8875	0,94 [0,10;9,06]; 0,9591	1,54 [0,14;17,49]; 0,7284 1,36 [0,16;11,55]; 0,7760 0,04 [-0,20;0,27]; 0,7615

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation											
Studie 19 Gesamt-population	136	30 (22,1)	NE	0,16	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,19 [0,62;2,37]; 0,5683	0,92 [0,49;1,73]; 0,7887	2,30 [1,15;4,59]; 0,0183 2,02 [1,12;3,63]; 0,0191 0,11 [0,02;0,20]; 0,0135
Studie 19 BRCAm-Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,92 [0,37;2,51]; 0,9771	0,89 [0,36;2,16]; 0,7911	2,32 [0,87;6,19]; 0,0927 1,92 [0,84;4,36]; 0,1211 0,10 [-0,02;0,23]; 0,0983
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,19	61	7 (11,5)	NE	0,22	1,49 [0,59;4,08]; 0,2433	0,88 [0,35;2,21]; 0,7868	2,37 [0,86;6,52]; 0,0958 1,99 [0,85;4,63]; 0,1111 0,11 [-0,02;0,25]; 0,1003
SOLO2 Primärstudie	195	40 (20,5)	NE	0,16	99	23 (23,2)	NE	0,35	0,67 [0,40;1,14]; 0,1421	0,48 [0,29;0,80]; 0,0046	0,84 [0,47;1,52]; 0,5737 0,88 [0,56;1,39]; 0,5895 -0,03 [-0,13;0,07]; 0,5964
Übelkeit											
Studie 19 Gesamt-population	136	96 (70,6)	0,3	1,30	128	46 (35,9)	NE	0,74	2,81 [1,98;4,04]; <0,0001	1,77 [1,24;2,51]; 0,0015	4,41 [2,60;7,48]; <0,0001 1,96 [1,52;2,54]; <0,0001 0,35 [0,23;0,46]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	54 (73,0)	0,3	1,98	62	20 (32,3)	NE	0,56	3,64 [2,20;6,26]; <0,0001	3,54 [2,12;5,92]; <0,0001	6,50 [2,98;14,21]; <0,0001 2,26 [1,54;3,33]; <0,0001 0,41 [0,25;0,56]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	40 (70,2)	0,5	0,88	61	25 (41,0)	10,2	1,02	2,21 [1,33;3,73]; 0,0022	0,86 [0,52;1,42]; 0,5516	3,35 [1,53;7,30]; 0,0024 1,71 [1,21;2,42]; 0,0023 0,29 [0,12;0,46]; 0,0008

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	148 (75,9)	0,3	1,91	99	33 (33,3)	NE	0,54	3,51 [2,43;5,21]; <0,0001	3,54 [2,43;5,16]; <0,0001	6,32 [3,71;10,76]; <0,0001 2,28 [1,70;3,04]; <0,0001 0,43 [0,32;0,54]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	18 (81,8)	0,1	3,46	10	1 (10,0)	NE	0,19	13,11 [2,65;237,20]; 0,0042	18,38 [2,45;137,67]; 0,0046	42,16 [3,82;465,22]; 0,0023 8,18 [1,26;53,07]; 0,0276 0,72 [0,47;0,96]; <0,0001
Unterbauchschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	7 (11,3)	NE	0,15	0,24 [0,05;0,90]; 0,0715	0,14 [0,04;0,53]; 0,0039	0,32 [0,08;1,36]; 0,1232 0,36 [0,10;1,33]; 0,1253 -0,07 [-0,16;0,02]; 0,1178
Zahnfleischentzündung											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,08	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,33 [0,56;3,69]; 0,5618	0,93 [0,37;2,32]; 0,8817	1,77 [0,68;4,58]; 0,2414 1,69 [0,70;4,08]; 0,2411 0,04 [-0,02;0,11]; 0,1948
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse											
Studie 19 Gesamt-population	136	12 (8,8)	NE	0,05	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,50 [0,22;1,12]; 0,1500	0,31 [0,14;0,68]; 0,0031	0,79 [0,35;1,78]; 0,5635 0,81 [0,39;1,68]; 0,5654 -0,02 [-0,09;0,05]; 0,5654
Studie 19 BRCAwt-Population	57	5 (8,8)	NE	0,06	61	8 (13,1)	NE	0,25	0,53 [0,16;1,62]; 0,5428	0,23 [0,07;0,69]; 0,0090	0,62 [0,18;2,10]; 0,4445 0,67 [0,23;1,93]; 0,4560 -0,04 [-0,16;0,07]; 0,4477
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
Studie 19 Gesamt-population	136	41 (30,1)	NE	0,25	128	35 (27,3)	NE	0,55	0,89 [0,56;1,42]; 0,5747	0,46 [0,29;0,72]; 0,0007	1,16 [0,68;1,98]; 0,5941 1,10 [0,75;1,61]; 0,6157 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6147

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	24 (32,4)	70,0	0,23	62	15 (24,2)	NE	0,43	1,04 [0,54;2,06]; 0,9870	0,55 [0,29;1,04]; 0,0653	1,48 [0,69;3,20]; 0,3124 1,34 [0,77;2,32]; 0,2961 0,08 [-0,07;0,23]; 0,2842
Studie 19 BRCAwt-Population	57	17 (29,8)	NE	0,30	61	18 (29,5)	NE	0,67	0,83 [0,42;1,65]; 0,4044	0,45 [0,23;0,87]; 0,0169	0,95 [0,42;2,12]; 0,8914 1,01 [0,58;1,76]; 0,9700 0,00 [-0,16;0,17]; 0,9700
SOLO2 Primärstudie	195	58 (29,7)	NE	0,27	99	26 (26,3)	NE	0,39	0,94 [0,60;1,53]; 0,8224	0,69 [0,43;1,09]; 0,1144	1,19 [0,69;2,05]; 0,5407 1,13 [0,76;1,68]; 0,5361 0,03 [-0,07;0,14]; 0,5270
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	70 (51,5)	7,2	0,69	128	49 (38,3)	12,9	0,82	1,27 [0,88;1,85]; 0,1900	0,84 [0,59;1,22]; 0,3634	1,70 [1,03;2,78]; 0,0362 1,34 [1,02;1,77]; 0,0341 0,13 [0,01;0,25]; 0,0297
Studie 19 BRCAm-Population	74	40 (54,1)	5,4	0,66	62	24 (38,7)	18,5	0,74	1,40 [0,84;2,37]; 0,1239	0,89 [0,53;1,47]; 0,6425	1,90 [0,94;3,82]; 0,0736 1,40 [0,96;2,04]; 0,0827 0,15 [-0,01;0,32]; 0,0702
Studie 19 BRCAwt-Population	57	29 (50,9)	7,2	0,76	61	23 (37,7)	10,3	0,92	1,25 [0,71;2,21]; 0,3458	0,83 [0,48;1,44]; 0,5159	1,73 [0,82;3,63]; 0,1475 1,35 [0,89;2,04]; 0,1533 0,13 [-0,05;0,31]; 0,1466
SOLO2 Primärstudie	195	111 (56,9)	8,4	0,77	99	32 (32,3)	NE	0,57	1,85 [1,26;2,80]; 0,0027	1,36 [0,92;2,02]; 0,1244	2,76 [1,66;4,59]; <0,0001 1,76 [1,29;2,40]; 0,0003 0,25 [0,13;0,36]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,29	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Geschmacksstörung											
Studie 19 Gesamt-population	136	22 (16,2)	NE	0,12	128	8 (6,3)	NE	0,10	2,39 [1,10;5,75]; 0,0176	1,20 [0,53;2,69]; 0,6644	2,93 [1,21;7,08]; 0,0169 2,59 [1,20;5,60]; 0,0158 0,10 [0,02;0,17]; 0,0093
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,12	62	4 (6,5)	NE	0,08	3,48 [1,22;12,44]; 0,0059	1,43 [0,47;4,34]; 0,5282	4,56 [1,26;16,48]; 0,0205 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt-Population	57	7 (12,3)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,62 [0,47;6,30]; 0,3568	0,80 [0,23;2,72]; 0,7156	1,91 [0,51;7,11]; 0,3366 1,87 [0,58;6,06]; 0,2950 0,06 [-0,05;0,16]; 0,2874
SOLO2 Primärstudie	195	52 (26,7)	NE	0,23	99	7 (7,1)	NE	0,09	3,77 [1,83;9,13]; 0,0005	2,45 [1,11;5,39]; 0,0262	4,95 [2,14;11,49]; 0,0002 3,77 [1,78;7,99]; 0,0005 0,20 [0,12;0,28]; <0,0001
Kopfschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,17	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,42 [0,78;2,67]; 0,1902	0,77 [0,42;1,41]; 0,3981	1,76 [0,91;3,40]; 0,0929 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,14	62	11 (17,7)	NE	0,25	0,92 [0,41;2,11]; 0,9189	0,55 [0,25;1,22]; 0,1413	1,08 [0,45;2,61]; 0,8631 1,07 [0,52;2,18]; 0,8600 0,01 [-0,12;0,14]; 0,8596
Studie 19 BRCAwt-Population	57	15 (26,3)	NE	0,22	61	5 (8,2)	NE	0,16	3,20 [1,22;9,95]; 0,0206	1,39 [0,50;3,81]; 0,5274	4,13 [1,37;12,38]; 0,0115 3,21 [1,25;8,26]; 0,0156 0,18 [0,05;0,31]; 0,0078

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	49 (25,1)	NE	0,22	99	13 (13,1)	NE	0,19	1,84 [1,02;3,54]; 0,0464	1,17 [0,63;2,16]; 0,6148	2,23 [1,14;4,34]; 0,0187 1,91 [1,09;3,36]; 0,0235 0,12 [0,03;0,21]; 0,0091
Periphere Neuropathie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	9 (12,2)	NE	0,08	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,24 [0,75;79,61]; 0,1385	3,71 [0,47;29,27]; 0,2138	8,28 [1,01;68,02]; 0,0490 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
Schwindelgefühl											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,11	128	9 (7,0)	NE	0,11	1,90 [0,88;4,45]; 0,1555	1,01 [0,46;2,22]; 0,9702	2,46 [1,08;5,63]; 0,0329 2,20 [1,05;4,61]; 0,0379 0,08 [0,01;0,16]; 0,0283
Studie 19 BRCAm-Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	3 (4,8)	NE	0,06	3,59 [1,13;15,85]; 0,0715	1,82 [0,52;6,40]; 0,3478	4,54 [1,21;17,05]; 0,0249 3,63 [1,08;12,17]; 0,0366 0,13 [0,03;0,23]; 0,0143
Studie 19 BRCAwt-Population	57	8 (14,0)	NE	0,11	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,00 [0,31;3,22]; 0,7315	0,58 [0,20;1,68]; 0,3197	1,33 [0,41;4,25]; 0,6345 1,43 [0,53;3,86]; 0,4838 0,04 [-0,08;0,16]; 0,4822
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,28 [0,94;6,77]; 0,0777	1,62 [0,62;4,22]; 0,3234	2,97 [1,10;8,03]; 0,0322 2,64 [1,05;6,66]; 0,0399 0,08 [0,02;0,15]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,05 [0,50;2,29]; 0,8452	0,61 [0,30;1,26]; 0,1845	1,57 [0,72;3,42]; 0,2532 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm-Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	5 (8,1)	NE	0,11	1,33 [0,46;4,35]; 0,6768	0,76 [0,26;2,22]; 0,6165	1,87 [0,59;5,86]; 0,2856 1,68 [0,60;4,64]; 0,3208 0,05 [-0,05;0,16]; 0,3010
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	7 (11,5)	NE	0,23	0,79 [0,26;2,39]; 0,9052	0,49 [0,18;1,31]; 0,1544	1,31 [0,43;3,93]; 0,6343 1,38 [0,55;3,45]; 0,4963 0,04 [-0,08;0,17]; 0,4951
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,06	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,47 [0,22;1,07]; 0,0591	0,44 [0,21;0,94]; 0,0342	0,82 [0,37;1,81]; 0,6171 0,83 [0,41;1,69]; 0,6088 -0,02 [-0,09;0,06]; 0,6187
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	5 (8,2)	NE	0,15	0,80 [0,21;3,00]; 0,6730	0,51 [0,16;1,67]; 0,2658	1,28 [0,36;4,54]; 0,7061 1,28 [0,41;3,98]; 0,6645 0,02 [-0,08;0,13]; 0,6645
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	23 (16,9)	NE	0,12	128	26 (20,3)	25,7	0,39	0,56 [0,31;1,00]; 0,0677	0,31 [0,17;0,54]; <0,0001	0,75 [0,40;1,42]; 0,3781 0,83 [0,50;1,38]; 0,4783 -0,03 [-0,13;0,06]; 0,4780
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	18 (29,0)	23,0	0,54	0,34 [0,15;0,73]; 0,0132	0,17 [0,08;0,35]; <0,0001	0,42 [0,18;1,01]; 0,0518 0,51 [0,26;1,00]; 0,0502 -0,14 [-0,28;0,00]; 0,0458

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	8 (13,1)	NE	0,26	1,24 [0,49;3,24]; 0,6469	0,69 [0,28;1,69]; 0,4202	1,82 [0,66;4,99]; 0,2460 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,06 [0,48;2,56]; 0,8682	0,77 [0,34;1,74]; 0,5267	1,37 [0,58;3,22]; 0,4758 1,33 [0,61;2,90]; 0,4691 0,03 [-0,04;0,10]; 0,4458
Hitzewallung											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	16 (12,5)	NE	0,21	0,20 [0,06;0,53]; 0,0021	0,11 [0,04;0,29]; <0,0001	0,23 [0,08;0,67]; 0,0069 0,29 [0,11;0,78]; 0,0139 -0,09 [-0,15;-0,02]; 0,0082
Studie 19 BRCAm-Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	12 (19,4)	NE	0,29	0,26 [0,08;0,73]; 0,0141	0,13 [0,05;0,37]; 0,0001	0,30 [0,10;0,93]; 0,0363 0,35 [0,13;0,94]; 0,0367 -0,13 [-0,24;-0,01]; 0,0300
Hypertonie											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,55 [0,56;17,82]; 0,2398	1,23 [0,25;6,10]; 0,7984	3,76 [0,72;19,66]; 0,1172 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 BRCAm-Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,57 [0,59;68,38]; 0,3271	2,82 [0,35;22,58]; 0,3276	7,58 [0,90;64,07]; 0,0628 6,70 [0,86;52,13]; 0,0691 0,09 [0,01;0,17]; 0,0198
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	72 (52,9)	9,1	0,63	128	47 (36,7)	17,3	0,81	1,10 [0,75;1,61]; 0,6445	0,79 [0,54;1,13]; 0,1977	1,95 [1,18;3,21]; 0,0088 1,44 [1,09;1,90]; 0,0097 0,16 [0,04;0,28]; 0,0072

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	41 (55,4)	11,2	0,55	62	23 (37,1)	11,0	0,72	1,09 [0,65;1,87]; 0,6808	0,77 [0,46;1,28]; 0,3044	2,23 [1,09;4,53]; 0,0273 1,49 [1,02;2,19]; 0,0402 0,18 [0,02;0,35]; 0,0298
Studie 19 BRCAwt-Population	57	30 (52,6)	7,0	0,80	61	23 (37,7)	NE	0,95	1,11 [0,63;1,95]; 0,7552	0,84 [0,49;1,45]; 0,5388	1,85 [0,88;3,88]; 0,1025 1,40 [0,93;2,09]; 0,1072 0,15 [-0,03;0,33]; 0,0998
SOLO2 Primärstudie	195	107 (54,9)	11,2	0,64	99	40 (40,4)	14,1	0,75	0,98 [0,68;1,44]; 0,8765	0,86 [0,60;1,23]; 0,4080	1,80 [1,10;2,95]; 0,0199 1,36 [1,04;1,78]; 0,0269 0,14 [0,03;0,26]; 0,0174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	11,6	0,8	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,33 [0,39;6,12]; 0,9573	1,24 [0,34;4,51]; 0,7421	1,96 [0,39;9,84]; 0,4127 1,52 [0,53;4,34]; 0,4387 0,15 [-0,20;0,51]; 0,3896
Harnwegsinfektion											
Studie 19 Gesamt-population	136	16 (11,8)	NE	0,07	128	7 (5,5)	NE	0,08	1,31 [0,53;3,51]; 0,7245	0,89 [0,37;2,16]; 0,7977	2,30 [0,91;5,82]; 0,0789 2,15 [0,92;5,06]; 0,0790 0,06 [0,00;0,13]; 0,0653
Studie 19 BRCAm-Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,25 [0,39;4,70]; 0,9343	0,94 [0,29;3,00]; 0,9165	2,24 [0,66;7,61]; 0,1968 2,09 [0,69;6,35]; 0,1915 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1622
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,09 [0,43;14,84]; 0,3567	1,19 [0,24;5,90]; 0,8311	3,75 [0,72;19,57]; 0,1167 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,07	99	10 (10,1)	NE	0,13	0,69 [0,32;1,56]; 0,3631	0,50 [0,23;1,07]; 0,0751	0,90 [0,40;2,03]; 0,7954 0,91 [0,44;1,90]; 0,8099 -0,01 [-0,08;0,06]; 0,8126

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Infektion der oberen Atemwege											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,29 [0,55;3,24]; 0,5763	0,93 [0,41;2,12]; 0,8571	2,56 [1,06;6,18]; 0,0372 2,24 [1,01;4,93]; 0,0460 0,08 [0,01;0,15]; 0,0350
Studie 19 BRCAm-Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	6 (9,7)	17,3	0,14	1,00 [0,37;3,00]; 0,7441	0,76 [0,29;2,00]; 0,5776	2,14 [0,74;6,16]; 0,1580 1,82 [0,73;4,49]; 0,1974 0,08 [-0,03;0,19]; 0,1739
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,51	10	2 (20,0)	NE	0,43	1,16 [0,27;7,91]; 0,7793	1,19 [0,25;5,71]; 0,8316	1,52 [0,22;10,47]; 0,6703 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
Nasopharyngitis											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,02 [0,51;2,09]; 0,8218	0,58 [0,30;1,14]; 0,1163	1,46 [0,70;3,02]; 0,3095 1,41 [0,75;2,66]; 0,2847 0,05 [-0,04;0,13]; 0,2777
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,56 [0,51;5,75]; 0,6440	0,94 [0,30;2,95]; 0,9161	2,54 [0,76;8,50]; 0,1303 2,30 [0,77;6,88]; 0,1346 0,08 [-0,02;0,19]; 0,1044
Studie 19 BRCAwt-Population	57	10 (17,5)	NE	0,16	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,86 [0,35;2,13]; 0,5668	0,46 [0,19;1,11]; 0,0833	1,04 [0,39;2,76]; 0,9440 1,07 [0,48;2,38]; 0,8678 0,01 [-0,12;0,15]; 0,8679
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,60 [0,29;1,31]; 0,2237	0,52 [0,25;1,08]; 0,0814	0,95 [0,44;2,08]; 0,9037 0,97 [0,49;1,93]; 0,9291 0,00 [-0,08;0,07]; 0,9294

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	33 (24,3)	69,7	0,19	128	22 (17,2)	NE	0,30	0,98 [0,56;1,75]; 0,8187	0,64 [0,37;1,10]; 0,1059	1,56 [0,84;2,89]; 0,1595 1,41 [0,87;2,29]; 0,1612 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1539
Studie 19 BRCAm-Population	74	21 (28,4)	47,2	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,29	1,02 [0,50;2,18]; 0,8477	0,76 [0,38;1,55]; 0,4551	1,76 [0,76;4,08]; 0,1893 1,47 [0,79;2,74]; 0,2292 0,09 [-0,05;0,23]; 0,2136
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	69,7	0,14	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,77 [0,29;1,99]; 0,8010	0,43 [0,18;1,02]; 0,0551	1,32 [0,50;3,48]; 0,5697 1,18 [0,54;2,56]; 0,6805 0,03 [-0,11;0,17]; 0,6806
SOLO2 Primärstudie	195	37 (19,0)	NE	0,15	99	14 (14,1)	NE	0,19	1,07 [0,59;2,06]; 0,8030	0,77 [0,42;1,43]; 0,4110	1,42 [0,73;2,78]; 0,3040 1,34 [0,76;2,36]; 0,3082 0,05 [-0,04;0,14]; 0,2816
Depression											
Studie 19 BRCAm-Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	6 (9,7)	NE	0,13	0,83 [0,28;2,61]; 0,9981	0,49 [0,17;1,41]; 0,1873	1,21 [0,37;3,93]; 0,7545 1,12 [0,41;3,05]; 0,8287 0,01 [-0,09;0,11]; 0,8277
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	65 (47,8)	14,7	0,57	128	52 (40,6)	11,1	0,95	0,88 [0,60;1,29]; 0,5172	0,60 [0,42;0,86]; 0,0059	1,35 [0,83;2,21]; 0,2291 1,18 [0,90;1,55]; 0,2439 0,07 [-0,05;0,19]; 0,2398
Studie 19 BRCAm-Population	74	34 (45,9)	21,2	0,48	62	24 (38,7)	17,2	0,81	0,79 [0,46;1,38]; 0,4555	0,59 [0,35;1,00]; 0,0508	1,39 [0,69;2,77]; 0,3562 1,19 [0,80;1,77]; 0,3998 0,07 [-0,09;0,24]; 0,3932

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	31 (54,4)	6,0	0,77	61	28 (45,9)	9,8	1,25	1,03 [0,61;1,75]; 0,9275	0,61 [0,37;1,02]; 0,0617	1,43 [0,68;3,01]; 0,3504 1,18 [0,83;1,70]; 0,3579 0,08 [-0,10;0,26]; 0,3553
SOLO2 Primärstudie	195	90 (46,2)	18,7	0,50	99	46 (46,5)	9,2	0,96	0,75 [0,53;1,09]; 0,1491	0,53 [0,37;0,75]; 0,0004	0,99 [0,61;1,61]; 0,9626 0,99 [0,77;1,29]; 0,9597 0,00 [-0,12;0,12]; 0,9597
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	0,44	10	4 (40,0)	NE	1,22	0,43 [0,11;1,79]; 0,3191	0,36 [0,10;1,27]; 0,1121	0,50 [0,10;2,58]; 0,4114 0,68 [0,25;1,89]; 0,4621 -0,13 [-0,48;0,23]; 0,4836
Gelenkschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	24 (17,6)	NE	0,14	128	18 (14,1)	NE	0,23	0,91 [0,49;1,73]; 0,8099	0,60 [0,33;1,11]; 0,1029	1,26 [0,65;2,47]; 0,4933 1,25 [0,72;2,20]; 0,4280 0,04 [-0,05;0,12]; 0,4243
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	NE	0,11	62	10 (16,1)	NE	0,24	0,70 [0,29;1,71]; 0,6106	0,47 [0,20;1,08]; 0,0764	1,00 [0,39;2,52]; 0,9943 1,01 [0,47;2,17]; 0,9890 0,00 [-0,12;0,13]; 0,9890
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,21	61	8 (13,1)	NE	0,25	1,18 [0,47;3,10]; 0,8272	0,81 [0,33;1,99]; 0,6510	1,79 [0,66;4,85]; 0,2527 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	29 (14,9)	NE	0,11	99	15 (15,2)	NE	0,21	0,80 [0,43;1,54]; 0,5520	0,54 [0,29;1,01]; 0,0553	0,98 [0,50;1,94]; 0,9624 0,98 [0,55;1,74]; 0,9493 0,00 [-0,09;0,08]; 0,9495

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Muskelkrämpfe											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	1 (1,6)	NE	0,03	5,94 [0,98;113,34]; 0,0987	2,74 [0,33;22,73]; 0,3514	8,63 [0,95;78,08]; 0,0551 6,42 [0,80;51,71]; 0,0806 0,09 [0,00;0,17]; 0,0424
Muskelschmerzen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	7 (11,5)	NE	0,22	0,32 [0,05;1,32]; 0,1236	0,11 [0,02;0,53]; 0,0058	0,29 [0,06;1,48]; 0,1347 0,31 [0,07;1,41]; 0,1289 -0,08 [-0,17;0,01]; 0,0937
Rückenschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	25 (18,4)	NE	0,13	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,99 [0,50;2,03]; 0,8428	0,71 [0,37;1,37]; 0,3121	1,88 [0,92;3,83]; 0,0826 1,68 [0,91;3,09]; 0,0942 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0847
Studie 19 BRCAm-Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	9 (14,5)	NE	0,21	0,83 [0,35;2,05]; 0,6258	0,65 [0,29;1,47]; 0,3034	1,72 [0,69;4,27]; 0,2452 1,49 [0,71;3,13]; 0,2937 0,07 [-0,06;0,20]; 0,2781
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,12	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,22 [0,38;4,23]; 0,7308	0,78 [0,26;2,32]; 0,6502	2,12 [0,66;6,85]; 0,2074 1,93 [0,69;5,41]; 0,2130 0,08 [-0,04;0,19]; 0,2036
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	13 (13,1)	28,9	0,18	0,58 [0,29;1,21]; 0,1756	0,49 [0,25;0,96]; 0,0385	0,88 [0,42;1,82]; 0,7249 0,90 [0,48;1,70]; 0,7407 -0,01 [-0,09;0,07]; 0,7448
Schmerzen in einer Extremität											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,09	61	4 (6,6)	NE	0,12	0,81 [0,18;3,57]; 0,8249	0,71 [0,20;2,53]; 0,6023	1,63 [0,43;6,20]; 0,4756 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	43 (31,6)	NE	0,29	128	37 (28,9)	NE	0,51	0,89 [0,57;1,40]; 0,7345	0,57 [0,37;0,89]; 0,0132	1,10 [0,65;1,88]; 0,7209 1,09 [0,76;1,58]; 0,6323 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6315
Studie 19 BRCAm-Population	74	22 (29,7)	NE	0,25	62	15 (24,2)	NE	0,35	1,11 [0,58;2,19]; 0,4752	0,73 [0,38;1,40]; 0,3399	1,36 [0,63;2,95]; 0,4317 1,23 [0,70;2,16]; 0,4731 0,06 [-0,09;0,20]; 0,4665
Studie 19 BRCAwt-Population	57	19 (33,3)	NE	0,33	61	21 (34,4)	NE	0,77	0,73 [0,38;1,40]; 0,4013	0,42 [0,23;0,79]; 0,0068	0,92 [0,41;2,06]; 0,8423 0,97 [0,58;1,60]; 0,9003 -0,01 [-0,18;0,16]; 0,9002
SOLO2 Primärstudie	195	88 (45,1)	25,3	0,53	99	26 (26,3)	NE	0,43	1,73 [1,13;2,74]; 0,0172	1,24 [0,80;1,91]; 0,3426	2,34 [1,37;4,00]; 0,0018 1,72 [1,19;2,47]; 0,0036 0,19 [0,08;0,30]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,07 [0,30;4,96]; 0,8862	1,05 [0,28;3,95]; 0,9462	1,46 [0,28;7,71]; 0,6573 1,21 [0,40;3,63]; 0,7309 0,06 [-0,28;0,41]; 0,7200
Hypomagnesiämie											
SOLO2 Primärstudie	195	28 (14,4)	NE	0,11	99	10 (10,1)	NE	0,14	1,23 [0,61;2,69]; 0,5965	0,82 [0,40;1,69]; 0,5937	1,49 [0,69;3,22]; 0,3042 1,42 [0,72;2,81]; 0,3109 0,04 [-0,03;0,12]; 0,2791
Verminderter Appetit											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,16	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,33 [0,73;2,50]; 0,3315	0,77 [0,42;1,41]; 0,3995	1,70 [0,87;3,31]; 0,1198 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	15 (20,3)	NE	0,14	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,92 [0,77;5,43]; 0,1463	1,11 [0,43;2,85]; 0,8343	2,46 [0,88;6,87]; 0,0850 2,09 [0,86;5,07]; 0,1014 0,11 [-0,01;0,22]; 0,0772
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,18	61	10 (16,4)	NE	0,31	1,15 [0,50;2,75]; 0,8032	0,59 [0,26;1,34]; 0,2076	1,52 [0,56;4,08]; 0,4082 1,39 [0,66;2,92]; 0,3826 0,06 [-0,08;0,21]; 0,3799
SOLO2 Primärstudie	195	43 (22,1)	NE	0,19	99	11 (11,1)	NE	0,15	1,91 [1,02;3,91]; 0,0616	1,26 [0,65;2,44]; 0,4947	2,27 [1,11;4,65]; 0,0247 1,98 [1,07;3,68]; 0,0293 0,11 [0,02;0,19]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,86 [0,46;12,45]; 0,4536	1,76 [0,37;8,27]; 0,4762	2,63 [0,42;16,47]; 0,3014 1,82 [0,47;7,06]; 0,3880 0,16 [-0,16;0,48]; 0,3150
SOC: Untersuchungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	27 (19,9)	NE	0,15	128	23 (18,0)	62,7	0,30	0,86 [0,48;1,54]; 0,5094	0,48 [0,28;0,84]; 0,0097	1,17 [0,63;2,19]; 0,6156 1,10 [0,67;1,82]; 0,6965 0,02 [-0,08;0,11]; 0,6958
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,13	62	8 (12,9)	62,7	0,18	1,39 [0,58;3,52]; 0,5979	0,71 [0,30;1,69]; 0,4365	1,70 [0,64;4,50]; 0,2830 1,47 [0,66;3,26]; 0,3487 0,06 [-0,06;0,18]; 0,3345
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	49,7	0,16	61	15 (24,6)	NE	0,52	0,50 [0,20;1,14]; 0,0771	0,32 [0,15;0,67]; 0,0029	0,85 [0,36;2,02]; 0,7100 0,86 [0,44;1,67]; 0,6485 -0,04 [-0,19;0,12]; 0,6467
SOLO2 Primärstudie	195	57 (29,2)	NE	0,26	99	14 (14,1)	NE	0,20	1,90 [1,09;3,56]; 0,0342	1,34 [0,74;2,40]; 0,3309	2,50 [1,31;4,77]; 0,0053 2,07 [1,21;3,52]; 0,0075 0,15 [0,06;0,24]; 0,0016

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	15,7	0,52	10	2 (20,0)	NE	0,56	0,96 [0,20;6,84]; 0,9050	0,91 [0,19;4,40]; 0,9107	1,95 [0,32;11,94]; 0,4704 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
Erhöhte Alanin-Aminotransferase											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	2 (20,0)	NE	0,54	0,15 [0,01;1,65]; 0,1843	0,11 [0,01;1,22]; 0,0727	0,15 [0,01;2,22]; 0,1677 0,23 [0,02;2,22]; 0,2030 -0,15 [-0,42;0,11]; 0,2490
Kreatinin im Blut erhöht											
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	1 (1,0)	NE	0,01	9,95 [2,07;178,48]; 0,0058	6,27 [0,84;46,63]; 0,0728	11,88 [1,57;89,81]; 0,0165 10,66 [1,46;78,11]; 0,0198 0,10 [0,05;0,15]; <0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,26 [0,15;26,23]; 0,8638	1,30 [0,15;11,66]; 0,8126	2,17 [0,20;23,56]; 0,5244 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146
Thrombozytenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,23	0,92 [0,09;20,07]; 0,9666	1,13 [0,13;10,12]; 0,9124	2,37 [0,22;26,00]; 0,4795 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt-population	136	15 (11,0)	NE	0,07	128	9 (7,0)	79,7	0,11	0,64 [0,26;1,64]; 0,3457	0,65 [0,28;1,48]; 0,3044	1,63 [0,68;3,88]; 0,2738 1,57 [0,71;3,46]; 0,2642 0,04 [-0,03;0,11]; 0,2547
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	6 (9,7)	79,7	0,13	0,84 [0,30;2,56]; 0,5217	0,68 [0,25;1,85]; 0,4516	1,58 [0,53;4,67]; 0,4075 1,54 [0,60;3,92]; 0,3687 0,05 [-0,06;0,16]; 0,3530
SOLO2 Primärstudie	195	31 (15,9)	33,0	0,12	99	11 (11,1)	NE	0,16	0,93 [0,47;1,95]; 0,8331	0,79 [0,40;1,57]; 0,5020	1,52 [0,72;3,18]; 0,2687 1,43 [0,75;2,72]; 0,2756 0,05 [-0,03;0,13]; 0,2434

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades (Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei folgenden SOC oder PT signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

- UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten in SOLO2 bei rund 78% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 48,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,23 [1,62;3,12]; <0,0001). Der PT, welcher vorwiegend die Unterschiede in der SOC verursachte, war Fatigue.

  Insgesamt wurde für 37,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm im Vergleich zu 15,2% der Patientinnen im Placebo-Arm **Fatigue** als UE dokumentiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,79 [1,65;5,06]; 0,0002). In den allermeisten Fällen waren das Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Lediglich bei 1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf, Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

  Die Effekte in Studie 19 waren gleichgerichtet, jedoch geringer ausgeprägt als in SOLO2 und statistisch nicht signifikant.

- UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurden bei insgesamt 37,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 14,1% der Patientinnen im Placebo-Arm der SOLO2 beobachtet (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,30 [1,34;4,26]; 0,0029). Der beobachtete Effekt in SOLO2 beruht im Wesentlichen auf den zwei PT Husten und Dyspnoe.

  - Im Rahmen der Primärstudie SOLO2 berichteten insgesamt 16,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 5,1% der Patientinnen im Placebo-Arm über **Husten** (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,48 [1,05;7,29]; 0,0489). Husten trat ganz überwiegend in geringgradiger Ausprägung vom CTCAE-Grad 1 auf. Lediglich bei 6 Patientinnen im Olaparib-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 2 und bei einer Patientin ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf. Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

  - **Dyspnoe** berichten 11,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 1% der Patientinnen im Placebo-Arm der SOLO2 (HR [95%-KI]; p-Wert: 10,28 [2,16;184,21]; 0,0043). Als Ereignis wurde ganz überwiegend geringgradige Dyspnoe vom CTCAE-Grad 1 dokumentiert. Ereignisse mit CTCAE-Grad 2 traten bei 1,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Lediglich bei 1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei keiner der Patientinnen im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf, Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 traten nicht auf. Keiner dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

  Die Effekte in Studie 19 waren teils gleichgerichtet, jedoch geringer ausgeprägt als in SOLO2 und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo.

- UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten in Studie 19 bei 27,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 11,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,07 [1,15;3,92]; 0,0133). Auch in SOLO2 kamen UE aus dieser SOC häufiger im Olaparib-Arm vor: bei 48,7% der Patientinnen im Olaparib-Arm bzw. bei 12,1% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 4,43 [2,53;8,51]; <0,0001). In beiden Studien war Anämie das häufigste UE dieser SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. In SOLO2 wurde auch ein Unterschied bei dem PT Leukopenie beobachtet.
    - Eine **Anämie** wurde in Studie 19 bei 21,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 5,5% der Patientinnen im Placebo-Arm festgestellt (HR [95%-KI]; p-Wert: 3,54 [1,63;8,86]; 0,0010). In SOLO2 war dies bei 43,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 7,1% der Patientinnen im Placebo-Arm der Fall (HR [95%-KI]; p-Wert: 6,67 [3,31;15,89]; <0,0001).

      In beiden Studien war die Anämie als leicht bis mäßig im Schweregrad eingestuft. In Studie 19 hatten 5,9% und in SOLO2 19,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm eine schwere Anämie (CTCAE-Grad ≥3). In Studie 19 brach keine Patientin die Studienmedikation aufgrund einer Anämie ab, während dies in SOLO2 bei 6 Patientinnen (3,1%) im Olaparib-Arm der Fall war. Anämien waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings wurden auch Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 dokumentiert. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen, Dosisreduktionen und ggf. Bluttransfusionen behandelt.

      Laut Fachinformation wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen.
    - **Leukopenie** wurde in SOLO2 für 10,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und für 1% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 8,35 [1,73;150,02]; 0,0123). Leukopenie war lediglich bei 3 Patientinnen in einer maximalen Ausprägung vom CTCAE-Grad ≥3 dokumentiert und führte nur bei einer Patientin zum Abbruch der Studienmedikation. In Studie 19 trat Leukopenie selten und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar auf.

- UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren in beiden Behandlungsarmen sehr häufig und traten in Studie 19 bei 86,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 72,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,90 [1,44;2,51]; <0,0001). In SOLO2 wurde bei 90,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 75,8% der Patientinnen im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis dokumentiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,83 [1,40;2,42]; <0,0001). In beiden Studien waren Übelkeit und Erbrechen die PT, die mit den meisten Ereignissen zu diesem Unterschied beigetragen haben. In Studie 19 wurde auch ein Unterschied beim PT Dyspepsie beobachtet.
    - Über **Übelkeit** berichteten in Studie 19 insgesamt 70,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 35,9% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,81 [1,98;4,04]; <0,0001). In SOLO2 war das bei 75,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 33,3% der Patientinnen im Placebo-Arm der Fall (HR [95%-KI]; p-Wert: 3,51 [2,43;5,21]; <0,0001). In den meisten Fällen war Übelkeit in beiden Studien vom leichten bis mittleren Schweregrad. Übelkeit mit einem CTCAE-Grad 3 war selten und trat bei 2,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm der Studie 19 bzw. 2,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm der SOLO2 auf. In beiden Studien brach im Olaparib-Arm jeweils eine Patientin die Studienmedikation aufgrund von Übelkeit ab.
    - **Erbrechen** wurde in Studie 19 für 35,3% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 14,1% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,44 [1,44;4,32]; 0,0006). In SOLO2 wurden vergleichbare Zahlen berichtet (37,4% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 19,2% der Patientinnen im Placebo-Arm; HR [95%-KI]; p-Wert: 1,87 [1,15;3,19]; 0,0188). Wie bei Übelkeit war Erbrechen in den meisten Fällen in beiden Studien vom leichten bis mittleren Schweregrad. Übelkeit mit einem CTCAE-Grad 3 war selten und trat bei 2,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm der Studie 19 bzw. 2,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm der SOLO2 auf. In keiner der Studien brachen Patientinnen die Studienmedikation aufgrund von Erbrechen ab.
    - Unterschiede hinsichtlich der **Dyspepsie** wurden nur in Studie 19 berichtet. Insgesamt hatten 19,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 8,6% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Dyspepsie (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,01 [1,01;4,28]; 0,0404). Dyspepsie trat in Studie 19 nur mit einem geringen CTCAE-Grad 1 oder seltener auch mit einem CTCAE-Grad 2 auf. Keine Patientin brach die Studienmedikation aufgrund von Dyspepsie ab.
- UE der SOC: „Erkrankungen des Nervensystems“ sind in SOLO2 bei 56,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 32,3% der Patientinnen im Placebo-Arm berichtet (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,85 [1,26;2,80]; 0,0027). Der beobachtete Effekt beruht im Wesentlichen auf den PT Geschmacksstörung und Kopfschmerzen.

- Eine **Geschmacksstörung** wurde auch in Studie 19 häufiger im Olaparib-Arm berichtet. Insgesamt hatten 16,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 6,3% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Geschmacksstörung (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,39 [1,10;5,75]; 0,0176). In SOLO2 wurde dieser PT bei 26,7% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 7,1% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 3,77 [1,83;9,13]; 0,0005). Geschmacksstörungen waren in den meisten Fällen vom CTCAE-Grad 1. Lediglich bei 1,5% der Patientinnen in Studie 19 bzw. 3,1% der Patientinnen in SOLO2 traten Geschmacksstörungen im Olaparib-Arm mit einem CTCAE-Grad 2 auf. Keiner dieser PT wurde als Grund für einen Abbruch der Studienmedikation dokumentiert.
- **Kopfschmerzen** traten in SOLO2 bei 25,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 13,1% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,84 [1,02;3,54]; 0,0464) auf. Kopfschmerzen traten in beiden Behandlungsarmen beim Großteil der betroffenen Patientinnen mit CTCAE-Grad 1 bzw. 2 auf. Nur in einem Fall traten Kopfschmerzen mit einem CTCAE-Grad 3 auf. Keiner dieser PT wurde als Grund für einen Abbruch der Studienmedikation dokumentiert.

Die Effekte in Studie 19 sind gleichgerichtet, jedoch geringer als in SOLO2 und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

- UE der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sind in SOLO2 bei 45,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 26,3% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert worden (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,73 [1,13;2,74]; 0,0172). Alle hier zugeordneten PT sind von einem leichten bis mäßigen Schweregrad, bis auf je eine Patientin mit CTCAE-Grad 3 in beiden Behandlungsarmen und eine Patientin mit einem CTCAE-Grad 4 im Placebo-Arm. Keine Patientin brach die Studienbehandlung aufgrund eines PT dieser SOC ab. Der Effekt in Studie 19 ist entgegengerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Der beobachtete Effekt in SOLO2 beruht im Wesentlichen auf den beiden PT Hypomagnesiämie und Verminderter Appetit. Bei beiden war keine statistische Signifikanz zu verzeichnen. Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse erscheint eine Gesamtbetrachtung der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen als nicht adäquat. Keiner der häufig aufgetretenen PT der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte statistische Signifikanz.
- UE der SOC „Untersuchungen“ sind in SOLO2 für 29,2% der Patientinnen im Olaparib-Arm und für 14,1% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert worden (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,90 [1,09;3,56]; 0,0342). Einzig häufig aufgetreten mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ist in dieser SOC der PT Kreatinin im Blut erhöht.

  In SOLO2 wurde ein **erhöhtes Kreatinin im Blut** insgesamt bei wenigen Patientinnen festgestellt. Im Olaparib-Arm hatten 10,8% ein solches Ereignis und im Placebo-Arm 1% der Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 9,95 [2,07;178,48]; 0,0058). Erhöhtes Kreatinin

im Blut trat in SOLO2 nur mit einem geringen CTCAE-Grad 1 und in einem Fall mit CTCAE-Grad 2 auf, gleiches gilt für Studie 19. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

Die Effekte in Studie 19 waren teils gleichgerichtet, jedoch geringer ausgeprägt als in SOLO2 und weisen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades (Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) war die Rate der Ereignisse folgender SOC/PT im Placebo-Arm höher und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war signifikant:

- In SOLO2 traten **Bauchschmerzen** bei 24,1% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 31,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,54 [0,34;0,86]; 0,0052). In der Ausprägung waren die berichteten Bauchschmerzen überwiegend leicht bis mittelschwer. Lediglich bei 2,6% der Patientinnen der Patientinnen im Olaparib-Arm und 3% der Patientinnen im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf, Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 traten nicht auf. Eines dieser Ereignisse führte im Olaparib-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. Die Effekte in Studie 19 sind gleichgerichtet, jedoch geringer ausgeprägt als in SOLO2.
- In Studie 19 traten **Hitzewallungen** bei 3,7% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 12,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,20 [0,06;0,53]; 0,0021). Hitzewallungen traten vorwiegend mit einem geringen CTCAE-Grad 1 oder seltener auch mit einem CTCAE-Grad 2 auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation. Die Effekte in SOLO2 sind gleichgerichtet, jedoch geringer ausgeprägt als in Studie 19.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	1 (0,8)	NE	0,01	6,43 [1,14;120,22]; 0,0320	2,99 [0,37;23,87]; 0,3025	7,57 [0,93;61,78]; 0,0589 7,53 [0,96;59,36]; 0,0553 0,05 [0,01;0,09]; 0,0183
Studie 19 BRCAm-Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,58 [0,54;70,02]; 0,1633	1,74 [0,20;14,93]; 0,6114	4,63 [0,52;41,57]; 0,1707 4,19 [0,50;34,91]; 0,1855 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1222
SOLO2 Primärstudie	195	38 (19,5)	NE	0,15	99	2 (2,0)	NE	0,02	9,18 [2,81;56,51]; 0,0002	6,18 [1,49;25,60]; 0,0121	11,84 [2,79;50,30]; 0,0008 9,65 [2,38;39,16]; 0,0015 0,17 [0,11;0,24]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Fatigue											
Studie 19 Gesamt-population	136	11 (8,1)	NE	0,05	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,53 [0,86;9,17]; 0,1375	1,09 [0,35;3,43]; 0,8803	2,76 [0,85;8,99]; 0,0913 2,59 [0,85;7,92]; 0,0957 0,05 [-0,01;0,10]; 0,0761
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,05	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,47 [0,75;85,06]; 0,1569	2,25 [0,27;18,69]; 0,4528	5,16 [0,59;44,80]; 0,1371 5,03 [0,62;40,64]; 0,1299 0,06 [0,00; 0,13]; 0,0676
Studie 19 BRCAwt-Population	57	4 (7,0)	NE	0,05	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,43 [0,32;7,29]; 0,6988	0,55 [0,12;2,44]; 0,4287	1,53 [0,31;7,45]; 0,6013 1,43 [0,33;6,10]; 0,6315 0,02 [-0,06;0,11]; 0,6311

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Gastroenteritis											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Leukopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutrophilenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutropenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

Zwei PT traten bei mehr als 5% der Patientinnen mindestens eines Behandlungsarms einer der beiden Studien mit einem CTCAE-Grad ≥3 auf:

Wie bereits erwähnt trat **Anämie** mit einem CTCAE-Grad ≥3 in beiden Studien häufiger im Olaparib-Arm auf. In Studie 19 war das bei 5,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 0,8% der Patientinnen im Placebo-Arm der Fall (HR [95%-KI]; p-Wert Studie 19 Gesamtpopulation: 6,43 [1,14;120,22]; 0,0320), in SOLO2 bei 19,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 2% der Patientinnen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 9,18 [2,81;56,51]; 0,0002).

Fatigue mit einem CTCAE-Grad ≥3 trat nur in Studie 19 bei mehr als 5% der Patientinnen eines Behandlungsarms auf, im Olaparib-Arm mit einer Häufigkeit von 8,1% und im Placebo-Arm mit 3,1%. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In SOLO2 trat im Olaparib-Arm lediglich ein solches Ereignis auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	81,7	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	4 (2,1)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,68 [0,25;87,73]; 0,3024 4,59 [0,25;84,44]; 0,3049 0,02 [0,00;0,05]; 0,1094
Fieber											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hernienschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	1,98 [0,25;40,67]; 0,5511	1,87 [0,22;16,02]; 0,5673	4,77 [0,55;41,58]; 0,1576 4,71 [0,56;39,74]; 0,1548 0,03 [-0,01;0,06]; 0,1061
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,40 [0,15;30,13]; 0,8866	1,06 [0,11;10,22]; 0,9577	2,65 [0,27;26,53]; 0,4064 2,51 [0,27;23,56]; 0,4195 0,02 [-0,03;0,08]; 0,3826
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00];0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Asthma											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Bronchiektase											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Dyspnoe											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Husten											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;0,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Lungenembolie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	6 (4,4)	NE	0,03	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	12,80 [0,71;229,58]; 0,0835 12,24 [0,70;215,11]; 0,0868 0,04 [0,01;0,08]; 0,0200
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt-Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,90 [0,40;156,38]; 0,1748 7,48 [0,39;141,75]; 0,1799 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1136

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	9 (4,6)	NE	0,03	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	10,14 [0,58;175,98]; 0,1117 9,69 [0,57;164,86]; 0,1161 0,05 [0,01;0,08]; 0,0063
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 1294
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00];0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	7 (3,6)	NE	0,02	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,92 [0,45;140,06]; 0,1581 7,65 [0,44;132,64]; 0,1620 0,04 [0,01;0,07]; 0,0198
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,12	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Leukopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Neutropenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Panzytopenie											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Thrombozytopenie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt-population	136	9 (6,6)	NE	0,04	128	7 (5,5)	NE	0,08	0,70 [0,24;2,09]; 0,3176	0,48 [0,18;1,30]; 0,1509	1,30 [0,47;3,64]; 0,6137 1,21 [0,46;3,15]; 0,6964 0,01 [-0,05;0,07]; 0,6949
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	4 (6,5)	NE	0,08	0,66 [0,17;2,80]; 0,3428	0,54 [0,15;1,90]; 0,3333	1,24 [0,33;4,67]; 0,7459 1,26 [0,37;4,25]; 0,7134 0,02 [-0,07;0,10]; 0,7097

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	3 (4,9)	NE	0,09	0,71 [0,12;4,10]; 0,6004	0,39 [0,08;1,94]; 0,2497	1,19 [0,22;6,32]; 0,8387 1,07 [0,23;5,09]; 0,9321 0,00 [-0,08;0,08]; 0,9321
SOLO2 Primärstudie	195	8 (4,1)	NE	0,03	99	5 (5,1)	NE	0,06	0,54 [0,18;1,85]; 0,3168	0,44 [0,14;1,34]; 0,1496	0,79 [0,25;2,53]; 0,6957 0,81 [0,27;2,42]; 0,7088 -0,01 [-0,06;0,04]; 0,7174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Bauchschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Darmobstruktion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,64 [0,03;16,29]; 0,7740	0,34 [0,02;5,41]; 0,4434	0,63 [0,04;10,72]; 0,7506 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,29 [0,16;26,47]; 0,8256	0,84 [0,09;8,10]; 0,8819	1,55 [0,16;15,29]; 0,7084 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Diarrhö											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Dünndarmobstruktion											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	3 (2,3)	NE	0,03	0,53 [0,07;3,34]; 0,2858	0,24 [0,04;1,45]; 0,1203	0,70 [0,11;4,35]; 0,7029 0,63 [0,11;3,69]; 0,6064 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,6052
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,73 [0,07;6,64]; 0,6337	0,39 [0,05;2,75]; 0,3427	1,20 [0,16;9,12]; 0,8612 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Eingeklemmte Bauchwandhernie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Erbrechen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Gastritis											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	2 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,19 [0,01;3,90]; 0,2781 0,19 [0,01;3,89]; 0,2796 -0,02 [-0,04;0,01]; 0,2360
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Lebensmittelvergiftung											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Magenentleerungsstörung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Meläna											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Übelkeit											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Immunsystems											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Jodallergie											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	81,1	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
Aphasie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hämorrhagischer Schlaganfall											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Synkope											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,36 [0,01;11,58]; 0,7860	0,34 [0,02;5,42]; 0,4440	0,69 [0,04;12,41]; 0,8039 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
Essentielle Hypertonie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Intraabdominalblutung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thrombose der Vena cava											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Tiefe Beinvenenthrombose											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 Gesamt-population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,47 [0,02;13,39]; 0,2897	1,48 [0,17;13,28]; 0,7236	3,69 [0,40;34,03]; 0,2495 3,76 [0,43;33,24]; 0,2329 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1891
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	5 (2,6)	NE	0,02	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,07 [0,16;20,84]; 0,9615	1,40 [0,16;11,98]; 0,7591	2,56 [0,29;22,25]; 0,3942 2,54 [0,30;21,43]; 0,3921 0,02 [-0,01;0,05]; 0,3046
Akute Leukämie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Blasenkrebs											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Intraduktale proliferative Brustläsion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Invasives duktales Mammakarzinom											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
Magenkarzinom											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367
Papilläres Schilddrüsenkarzinom											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Herzerkrankungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
Kardiovaskuläre Insuffizienz											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	3 (2,3)	NE	0,04	0,81 [0,16;4,36]; 0,9789	0,47 [0,11;2,12]; 0,3292	1,33 [0,29;6,12]; 0,7179 1,25 [0,29;5,50]; 0,7632 0,01 [-0,03;0,04]; 0,7619
Studie 19 BRCAm-Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	2 (3,2)	NE	0,04	1,30 [0,24;9,65]; 0,5969	0,66 [0,12;3,63]; 0,6374	1,77 [0,30;10,32]; 0,5273 1,68 [0,32;8,84]; 0,5430 0,02 [-0,05;0,09]; 0,5283
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,24 [0,15;25,35]; 0,8304	0,84 [0,09;8,06]; 0,8789	1,58 [0,16;15,68]; 0,6944 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Blinddarmentzündung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Endophthalmitis											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Gastroenteritis											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Grippe											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Harnwegsinfektion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	0,34 [0,02;5,46]; 0,4471	0,88 [0,05;15,33]; 0,9272 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,38 [0,01;9,97]; 0,5508	0,28 [0,02;4,47]; 0,3672	0,52 [0,03;8,51]; 0,6458 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Infektion der oberen Atemwege											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Infektiöse Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Leberabszess											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Lungenentzündung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Verwirrtheitszustand											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,07 [0,00;2,20]; 0,0738	0,28 [0,02;4,44]; 0,3646	0,51 [0,03;8,20]; 0,6326 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Gelenkschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Oberschenkelfraktur											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Osteoporose											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Rückenschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Dehydrierung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Hypokaliämie											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
SOC: Untersuchungen											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,74 [0,07;16,37]; 0,6211	0,56 [0,05;6,12]; 0,6307	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Erhöhte Amylase											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
Verringertes Hämoglobin											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Verringerte Anzahl von Neutrophilen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,29 [0,01;7,72]; 0,3664	0,27 [0,02;4,38]; 0,3602	0,50 [0,03;8,13]; 0,6258 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Fistel nach einem Eingriff											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Hämatom nach einem Eingriff											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hüftfraktur											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der betrachteten SUE mit einer Häufigkeit von ≥1% in einem der beiden Behandlungsarme liegen in beiden Behandlungsgruppen jeweils geringe Ereigniszahlen vor. Für keines der SUE mit einer Häufigkeit von ≥1% in einem der beiden Behandlungsarme zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Akute Myeloische Leukämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Myelodysplastisches Syndrom											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,31 [0,01;7,71]; 0,4762 0,31 [0,01;7,64]; 0,4767 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4675
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis											
Studie 19 Gesamt-population	136	1 (0,7)	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,91 [0,04;23,06]; 0,9191	0,36 [0,02;5,82]; 0,4751	0,86 [0,05;15,45]; 0,9159 0,94 [0,06;14,89]; 0,9657 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9657
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,45071
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Mögliche neue primäre Malignome											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	2 (1,6)	NE	0,02	0,57 [0,08;4,76]; 0,6101	0,89 [0,17;4,57]; 0,8854	2,31 [0,43;12,26]; 0,3273 2,35 [0,46;11,91]; 0,3011 0,02 [-0,02;0,06]; 0,2785
Studie 19 BRCAm-Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,21 [0,13;25,87]; 0,9183	1,29 [0,14;11,56]; 0,8185	3,32 [0,35;31,19]; 0,2936 3,35 [0,38;29,21]; 0,2736 0,04 [-0,02;0,10]; 0,2178
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,79 [0,10;16,04]; 0,8164	0,84 [0,09;8,07]; 0,8793	1,51 [0,15;14,93]; 0,7248 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

UESI: UE von speziellem Interesse, ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IVD: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Die betrachteten UESI, Akute Myeloische Leukämie (AML), Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis und Mögliche neue primäre Malignome, traten nur in Einzelfällen auf. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Nachbeobachtung spezifischer UE in SOLO2

In SOLO2 werden die UESI Myelodysplastisches Syndrom/Akute Myeloische Leukämie und neue primäre Malignome auch über die übliche Beobachtungszeit hinaus erhoben und werden daher im Folgenden kurz beschrieben.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute Myeloische Leukämie

Insgesamt wurden in SOLO2 bei vier Patientinnen (2,1%) im Olaparib-Arm und bei vier Patientinnen (4,0%) im Placebo-Arm ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine Akute Myeloische Leukämie beobachtet. Davon trat im Laufe der Behandlung und der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase bei jeweils einer Patientin aus dem Olaparib-Arm MDS bzw. AML auf. Im Placebo-Arm wurde in diesem Zeitraum kein derartiges UE beobachtet. Nach der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase gab es im Olaparib-Arm zwei und im Placebo-Arm vier weitere Fälle, wobei eine Patientin aus dem Placebo-Arm drei Monate vor Eintreten des UE Olaparib als Folgetherapie erhielt. Würde man diese Patientin zum Olaparib-Arm zählen, blieben die Anteile dennoch in einem vergleichbaren Bereich.

(Mögliche) neue primäre Malignome

Während der Behandlung und der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit sowie der darüber hinaus gehenden Nachbeobachtung wurden in SOLO2 bei drei Patientinnen (1,5%) im Olaparib-Arm und bei einer Patientin (1,0%) im Placebo-Arm mögliche neue primäre Malignome beobachtet, die nicht bereits im Rahmen der Betrachtung von MDS/AML berichtet wurden. Zwei der drei Ereignisse im Olaparib-Arm wurden vom Prüfarzt als Progression der Grunderkrankung gewertet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 5.0 des IQWiG [63]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden. Eventuelle Effektmodifikationen müssen daher auch hinsichtlich ihrer physiologischen Plausibilität diskutiert werden, um sinnvoll eingeordnet werden zu können.

Für den Fall, dass zu wenige Ereignisse für eine aussagekräftige Analyse einer Subgruppe vorlagen, wurden keine formalen Interaktionstests durchgeführt. Gemäß des SAP zur Studie 19 und der SOLO2 [92, 93] wurden weniger als 20 Ereignisse in einer Subgruppe für Analysen zur Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses als nicht ausreichend angesehen. Interaktionstests für die Responderanalysen zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden berechnet, wenn für mindestens fünf Patientinnen in mehr als einer Subgruppe eine Verbesserung beobachtet wurde.

Gemäß des IQWiG Methodenpapiers werden im folgenden p-Werte der Interaktionstests berechnet sofern „jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind“ [63]. Wie auch die primären Analysen der einzelnen Endpunkte basieren auch die Interaktions-p-Werte der Subgruppen auf Ereigniszeitanalysen.

Studie 19

Subgruppenanalysen waren nur für den primären Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) präspezifiziert. Diese umfassen die Stratifizierungsmerkmale (ethnische Abstammung, Platinsensitivität, Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie) sowie den BRCA-Status. Zusätzlich werden die in der Dossiervorlage geforderten Subgruppen nach Alter und Krankheitsschwere/-stadium dargestellt. Subgruppen nach Geschlecht erübrigen sich aufgrund der Indikation. Die Subgruppenanalysen zum BRCA-Status entfallen, da die präspezifizierten Subgruppen als Teilpopulation betrachtet werden, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6.

Damit umfassen die betrachteten Subgruppenmerkmale für Studie 19:

- Alter (<65 versus ≥65 Jahre)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien (2 Chemotherapien versus ≥3 Chemotherapien)
- Ethnische Abstammung (Jüdisch versus Nicht-Jüdisch)
- Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 bis 12 Monate versus >12 Monate)
- Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (CR versus PR)
- BRCA-Mutation (Somatische BRCA-Mutation versus durch die Keimbahn erworbene BRCA-Mutation versus Tumor-BRCA-Mutation [sBRCA : gBRCA : tBRCA])

Für alle Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren lagen zu wenige Ereignisse vor, so dass keine formalen Interaktionstests durchgeführt wurden. Stattdessen wurden deskriptive Auswertungen für die Subgruppen Länder und Zentren berechnet. Diese werden nicht als bewertungsrelevant angesehen und werden in Modul 5 des Dossiers vorgelegt [38]. Für Subgruppenanalysen, die prinzipiell ausreichend viele Patientinnen umfassten, aber für die zu wenige Ereignisse für einzelne Endpunkte dokumentiert wurden, wird ebenfalls auf die deskriptiven Auswertungen verwiesen [38].

SOLO2

Subgruppenanalysen waren nur für den primären Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) präspezifiziert. Diese umfassen die Stratifizierungsmerkmale (Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie, Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie) sowie den BRCA-Status, ECOG-PS, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien, Baseline CA-125-Wert, gBRCA-Mutationstyp, Alter, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab, Region (zwei unterschiedliche Operationalisierungen) und Rasse. Diese Merkmale beinhalten auch die in der Dossiervorlage geforderten Subgruppen nach Alter und Krankheitsschwere/-stadium. Subgruppen nach Geschlecht erübrigen sich aufgrund der Indikation. Subgruppen nach Ländern und Zentren werden dargestellt, sofern eine ausreichend große Anzahl Ereignisse pro Subgruppenkategorie vorliegt.

Damit umfassen die betrachteten Subgruppenmerkmale für SOLO2:

- Alter (<65 versus ≥65 Jahre)
- Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (CR versus PR)
- Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (>6 bis 12 Monate versus >12 Monate)
- BRCA-Status (gBRCAm versus gBRCAwt oder gBRCA VUS oder Status fehlend)
- ECOG-PS (0 versus 1)
- Zytoreduktive Operation nach letzter Progression (Ja versus Nein)
- Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien (2 versus 3 versus ≥4)
- Baseline CA-125-Wert (≤Oberer Normwertbereich, [ULN] versus >ULN)
- gBRCA-Mutationstyp (BRCA1 versus BRCA2 versus BRCA1/2)
- Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab (Ja versus Nein)
- Region 1 (Nordamerika versus Andere)
- Region 2 (Brasilien, Polen, Russland, Japan, Korea versus Andere)
- Rasse (Weiß versus Schwarz oder Afroamerikanisch versus Asiatisch versus Hawaiianisch/Pazifische Inselbewohnerin versus Andere)

Von der EMA wurden im Zuge des Zulassungsprozesses Subgruppenanalysen nach Region (Europa versus Andere) angefordert, daher wird die Subgruppe

- Region 3 (Europa versus Andere)

ebenfalls dargestellt.

Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen entfallen zwei der präspezifizierten Subgruppen (BRCA-Status, Rasse) für alle Endpunkte. Ebenso lagen für alle Subgruppenanalysen nach Ländern und Zentren zu wenige Ereignisse vor, so dass keine formalen Interaktionstests durchgeführt wurden. Stattdessen wurden deskriptive Auswertungen für die Subgruppen Länder und Zentren berechnet. Diese werden nicht als bewertungsrelevant angesehen und werden in Modul 5 des Dossiers vorgelegt [84]. Für Subgruppenanalysen, die prinzipiell ausreichend viele Patientinnen umfassten, aber für die zu wenige Ereignisse für einzelne Endpunkte dokumentiert wurden, wird ebenfalls auf die deskriptiven Auswertungen verwiesen [84].

Wahl der Trennpunkte der quantitativen Merkmale

Alter

Als Trennpunkt für das Alter wird wie in SOLO2 präspezifiziert und allgemein üblich 65 Jahre verwendet. Dies wurde zur Vereinheitlichung auch für Studie 19 übernommen.

Baseline CA-125-Wert

Die Subgruppenanalyse bezüglich des Tumormarker-CA-125-Wertes zu Baseline, unterhalb versus oberhalb des ULN, war in SOLO2 präspezifiziert und wird daher mit diesem Trennpunkt dargestellt.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Im Sinne der Übersichtlichkeit werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der Studie 19 dargestellt. Anschließend werden Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich ein p-Wert des Interaktionstests <0,05 ergab, und deren Relevanz für die Nutzenbewertung diskutiert. Die Subgruppenergebnisse der SOLO2 werden im Anschluss analog dargestellt.

Für signifikante Effektmodifikation finden sich die Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G.

Tabelle 4-45: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 19

Endpunkt	Alter	Anzahl vorheriger Chemotherapien	Ethnische Abstammung	Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)
Mortalität						
OS						
Gesamtpopulation	0,0673	0,6424	0,9227	0,8684	0,6293	0,5588
BRCAm	0,3831	0,6602	0,6931	0,8948	0,8572	0,4838
BRCAwt	0,1228	0,7706	n. b.	0,9291	0,5416	--
Morbidität						
PFS						
Gesamtpopulation	0,0796	0,6583	0,374	0,769	0,309	0,0755
BRCAm	0,5485	0,444	0,5407	0,205	0,751	0,2981
BRCAwt	0,3198	0,8080	n. b.	0,5154	0,8179	--
TFST						
Gesamtpopulation	0,3237	0,8430	0,3476	0,9156	0,9636	0,6383
BRCAm	0,2826	0,6221	0,1716	0,8427	0,4874	0,4761
BRCAwt	0,6497	0,8912	n. b.	0,8587	0,7036	--
TSST						
Gesamtpopulation	0,1772	0,5534	0,4162	0,6547	0,9597	0,7273
BRCAm	0,4498	0,6032	0,2774	0,5850	0,6053	0,5989
BRCAwt	0,2194	0,4860	n. b.	0,1495	0,6553	--

Endpunkt	Alter	Anzahl vorheriger Chemotherapien	Ethnische Abstammung	Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)
FOSI Zeit bis Verbesserung						
Gesamtpopulation	**0,0092**	0,6634	0,8002	0,7978	0,8724	0,4217
BRCAm	0,0718	0,9978	0,7639	0,0841	0,4750	0,2896
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
FOSI Zeit bis Verschlechterung						
Gesamtpopulation	0,2431	0,7760	0,7234	0,2280	0,9174	**0,0105**
BRCAm	0,3744	0,6587	0,8225	0,4850	0,6168	**0,0043**
BRCAwt	0,6704	0,5843	n. b.	0,3790	0,6262	--
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-O Zeit bis Verbesserung						
Gesamtpopulation	0,2068	n. b.	n. b.	0,7886	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
FACT-O Zeit bis Verschlechterung						
Gesamtpopulation	0,3931	0,8353	0,8116	0,1364	0,8666	0,2386
BRCAm	0,7878	0,5032	0,6423	0,8067	0,6236	0,1741
BRCAwt	0,5939	0,8998	n. b.	0,1790	0,5280	--
TOI Zeit bis Verbesserung						
Gesamtpopulation	0,2661	0,4351	0,5372	0,6062	0,6517	n. b.
BRCAm	0,5089	n. b.	0,3756	0,5639	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
TOI Zeit bis Verschlechterung						
Gesamtpopulation	0,3174	0,9350	0,8459	0,3330	0,3263	**0,0097**
BRCAm	0,8939	0,9066	0,8835	0,6434	0,8128	**0,0058**
BRCAwt	0,5265	0,6358	n. b.	0,5814	0,3468	--
Unerwünschte Ereignisse						
UE						
Gesamtpopulation	0,7336	0,5310	0,4269	0,0733	0,2258	0,7773
BRCAm	0,9446	0,6718	0,7167	0,0967	0,4157	0,6613
BRCAwt	0,5744	0,2866	n. b.	0,2153	0,5262	--
SUE						
Gesamtpopulation	0,4866	0,0762	n. b.	0,5577	0,3365	0,8293
BRCAm	0,9741	0,1276	n. b.	0,6680	0,9420	0,6490
BRCAwt	n. b.	0,0958	n. b.	0,2006	n. b.	--

Endpunkt	**Alter**	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)**
Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Gesamtpopulation	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
Gesamtpopulation	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
UE CTCAE-Grad ≥3						
Gesamtpopulation	0,4714	0,8025	n. b.	0,1253	0,4743	0,5383
BRCAm	0,0853	0,7117	n. b.	0,2205	0,8050	0,4935
BRCAwt	0,9881	0,6063	n. b.	0,3861	0,3596	--
UE ≥10%						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamtpopulation	0,3265	0,7564	0,7517	0,5014	0,2609	0,8186
BRCAm	0,4299	0,4307	0,6201	0,9347	0,0527	0,6676
BRCAwt	0,2542	0,9771	n. b.	0,5237	0,6648	--
Asthenie						
Gesamtpopulation	0,8354	0,9612	0,4430	0,9623	0,1663	0,8417
BRCAm	0,4348	0,4951	0,2071	0,9409	0,9672	0,6921
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Fatigue						
Gesamtpopulation	0,3854	0,2908	0,4300	0,7867	0,0574	0,4425
BRCAm	0,0999	**0,0397**	0,3125	0,4176	0,0887	0,3627
BRCAwt	0,7028	0,9299	n. b.	0,7987	0,3816	--
Fieber						
Gesamtpopulation	0,7239	0,2536	0,9298	0,4526	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SOC: Augen-erkrankungen						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--

Endpunkt	**Alter**	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)**
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamtpopulation	0,0811	0,8440	0,3498	0,4532	0,6720	n. b.
BRCAm	0,3611	0,6887	0,7056	0,7394	0,2596	n. b.
BRCAwt	0,2120	0,8574	n. b.	0,6432	0,7895	--
Dyspnoe						
Gesamtpopulation	**0,0389**	0,2213	n. b.	0,7958	0,2864	n. b.
BRCAwt	0,0718	0,4236	n. b.	0,8775	0,5806	--
Husten						
Gesamtpopulation	0,8092	0,5256	0,9391	0,8931	**0,0468**	n. b.
BRCAm	0,9287	0,9892	0,9178	n. b.	**0,0235**	n. b.
BRCAwt	0,5038	0,3500	n. b.	0,8951	0,3149	--
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamtpopulation	0,7407	0,6276	0,7263	0,0669	0,3026	0,3823
BRCAm	0,9777	0,5902	0,6320	0,9962	0,0807	0,5022
BRCAwt	0,4038	0,4215	n. b.	**0,0063**	0,8908	--
Anämie						
Gesamtpopulation	0,3441	0,9338	0,6532	0,0556	0,1439	n. b.
BRCAm	n. b.	0,4263	n. b.	0,4020	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts						
Gesamtpopulation	0,4250	0,4502	0,2644	0,1128	**0,0188**	0,0843
BRCAm	0,5876	0,4185	0,5391	0,0536	0,0684	0,0688
BRCAwt	0,5987	0,8774	n. b.	0,6567	0,0620	--
Bauchschmerzen						
Gesamtpopulation	0,2970	0,7355	0,0929	0,1264	0,8870	0,3717
BRCAm	0,2075	0,8521	0,0749	**0,0177**	0,2799	0,2838
BRCAwt	0,7651	0,5708	n. b.	0,8545	0,4920	--
Diarrhö						
Gesamtpopulation	0,0885	0,7206	0,9538	0,3606	0,1279	0,4131
BRCAm	0,1253	0,8151	0,9132	0,0705	0,4171	0,5665
BRCAwt	0,2605	0,6891	n. b.	0,6974	0,6461	--

Endpunkt	**Alter**	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)**
Dyspepsie						
Gesamtpopulation	0,7636	0,4748	0,7230	0,2868	0,6482	n. b.
BRCAm	n. b.	0,8697	0,9169	0,3098	0,6319	n. b.
BRCAwt	0,5282	0,4770	n. b.	0,6651	0,7392	--
Erbrechen						
Gesamtpopulation	0,8920	0,3910	0,1147	0,5869	0,4094	n. b.
BRCAm	n. b.	0,3956	n. b.	0,7791	0,8638	n. b.
BRCAwt	0,7262	0,2025	n. b.	0,9061	0,5783	--
Geblähter Bauch						
Gesamtpopulation	**0,0459**	0,9156	**0,0458**	0,8096	0,8386	n. b.
BRCAm	n. b.	0,9936	0,0737	0,3389	0,9580	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Oberbauchschmerzen						
Gesamtpopulation	0,2488	0,6548	n. b.	0,8131	**0,0412**	n. b.
BRCAm	n. b.	0,4213	n. b.	0,7799	**0,0366**	n. b.
BRCAwt	0,4639	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Obstipation						
Gesamtpopulation	0,9692	**0,0446**	0,5043	0,0922	0,9274	0,8025
BRCAm	0,9109	0,2125	0,7854	0,0664	0,8100	0,5932
BRCAwt	0,9248	0,1302	n. b.	0,5282	0,4974	--
Übelkeit						
Gesamtpopulation	0,1434	0,5409	0,7001	**0,0314**	0,3677	0,5385
BRCAm	0,1340	0,1826	0,9397	0,2189	0,3744	0,5562
BRCAwt	0,1699	0,9454	n. b.	0,0828	0,6981	--
Unterbauch-schmerzen						
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamtpopulation	0,1277	0,9727	0,5465	0,7176	0,0843	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Gesamtpopulation	0,5672	0,7231	0,3584	0,3222	0,5596	**0,0485**
BRCAm	0,2852	0,5831	0,9835	0,7619	0,4933	**0,0201**
BRCAwt	0,9010	0,5839	n. b.	0,3521	0,7534	--

Endpunkt	**Alter**	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)**
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamtpopulation	0,1247	0,3887	0,9815	0,8859	0,3668	0,7007
BRCAm	0,2104	0,3912	0,9882	0,3996	0,3831	0,5512
BRCAwt	0,3864	0,7330	n. b.	0,5214	0,6729	--
Geschmacksstörung						
Gesamtpopulation	0,6722	0,9524	0,8862	0,4667	**0,0105**	n. b.
BRCAm	0,6776	0,8593	0,5789	0,9295	0,0896	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Kopfschmerzen						
Gesamtpopulation	0,5228	0,0705	0,8818	0,1565	0,8210	n. b.
BRCAm	0,6018	**0,0166**	0,9030	0,4365	0,9410	n. b.
BRCAwt	0,4225	0,5679	n. b.	0,2453	0,5406	--
Periphere Neuropathie						
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwindelgefühl						
Gesamtpopulation	0,5824	0,2930	0,1618	0,6942	0,7834	n. b.
BRCAm	n. b.	0,6017	**0,0362**	0,7771	0,6334	n. b.
BRCAwt	n. b.	0,0826	n. b.	n. b.	n. b.	--
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamtpopulation	**0,0169**	0,2628	0,7790	0,7683	0,7507	n. b.
BRCAm	0,2790	n. b.	0,7958	0,4037	n. b.	n. b.
BRCAwt	**0,0201**	n. b.	n. b.	n. b.	0,1978	--
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamtpopulation	0,9464	0,3368	0,9722	0,4400	0,7523	0,1313
BRCAm	0,7065	0,7580	0,3038	0,6377	0,6119	0,8903
BRCAwt	0,5286	0,4543	n. b.	0,0588	0,3195	--
Hitzewallung						
Gesamtpopulation	n. b.	0,8711	0,2367	0,9225	0,6177	n. b.
BRCAm	n. b.	0,7409	0,2508	0,9478	0,3876	n. b.
Hypertonie						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt	**Alter**	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)**
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamtpopulation	0,0878	0,8014	0,9342	0,4265	0,5949	0,6503
BRCAm	0,1076	0,4570	0,5585	0,8726	0,7963	0,4753
BRCAwt	0,2950	0,1810	n. b.	0,1283	0,2137	--
Harnwegsinfektion						
Gesamtpopulation	0,0798	0,0714	0,6872	0,3131	0,9239	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	0,7622	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Infektion der oberen Atemwege						
Gesamtpopulation	0,6913	0,5754	0,3158	0,5029	n. b.	n. b.
BRCAm	0,7789	0,8489	0,3066	0,3102	n. b.	n. b.
Nasopharyngitis						
Gesamtpopulation	0,9950	0,4123	0,3708	0,5001	0,7330	n. b.
BRCAm	0,5562	0,7392	0,7927	0,9439	n. b.	n. b.
BRCAwt	0,5529	0,6555	n. b.	0,3007	0,4337	--
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamtpopulation	0,8463	**0,0473**	**0,0224**	0,2065	0,5450	0,2418
BRCAm	0,7151	0,6800	**0,0179**	0,2551	0,9879	0,1326
BRCAwt	0,9255	**0,0261**	n. b.	0,3772	0,2772	--
Depression						
BRCAm	0,6561	n. b.	n. b.	n. b.	0,9158	n. b.
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamtpopulation	0,8112	0,8847	0,5820	0,4030	0,5933	0,9730
BRCAm	0,4079	0,6962	0,1854	0,7222	0,3067	0,9304
BRCAwt	0,1450	0,9641	n. b.	0,3451	0,9358	--

Endpunkt	Alter	Anzahl vorheriger Chemotherapien	Ethnische Abstammung	Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)
Gelenkschmerzen						
Gesamtpopulation	0,1338	0,4229	0,2277	**0,0313**	0,1468	0,8290
BRCAm	0,0796	0,1987	0,2147	0,0552	0,9635	0,9459
BRCAwt	0,8304	0,9764	n. b.	0,1395	n. b.	--
Muskelkrämpfe						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Muskelschmerzen						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
Rückenschmerzen						
Gesamtpopulation	0,2442	0,9786	0,8304	0,2250	0,3395	n. b.
BRCAm	0,1208	0,5420	0,8928	0,1833	0,1757	n. b.
BRCAwt	n. b.	0,5147	n. b.	n. b.	n. b.	--
Schmerzen in einer Extremität						
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	--
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen						
Gesamtpopulation	0,4225	0,8477	0,6478	0,2243	**0,0344**	n. b.
BRCAm	0,5455	0,7768	0,5212	0,5040	0,2870	n. b.
BRCAwt	0,1899	0,3994	n. b.	0,5658	0,2415	--
Verminderter Appetit						
Gesamtpopulation	0,8164	0,5922	0,8227	0,0695	0,1337	n. b.
BRCAm	n. b.	0,9463	0,8013	0,1765	0,8211	n. b.
BRCAwt	0,7609	0,1744	n. b.	0,4081	n. b.	--
SOC: Untersuchungen						
Gesamtpopulation	0,4799	0,7192	n. b.	0,5911	0,8214	n. b.
BRCAm	0,5125	0,5390	n. b.	0,3755	0,7310	n. b.
BRCAwt	0,5526	0,2464	n. b.	0,8855	0,4704	--
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamtpopulation	0,8227	0,6187	n. b.	0,8591	0,8750	n. b.
BRCAm	0,5509	0,8483	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt	Alter	Anzahl vorheriger Chemotherapien	Ethnische Abstammung	Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	BRCA-Mutation (gBRCA vs. sBRCA vs. tBRCA)
UE mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5%						
CTCAE ≥3 und ≥5%: Anämie						
Gesamtpopulation	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CTCAE ≥3 und ≥5%: Fatigue						
Gesamtpopulation	n. b.	0,5421	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAm	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BRCAwt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SUE ≥1%: Es traten bei keinem der SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in keiner der Subgruppen 10 oder mehr Ereignisse auf. Daher werden hierfür keine Interaktions-p-Werte dargestellt.						

Datenquellen: [20, 38, 84].

Die Interaktionstests basieren auf dem Effektmaß HR und wurden gemäß beschriebener Methodik bei geringen Ereigniszahlen oder geringer Subgruppengröße nicht berechnet (n. b.).

Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, n. b.: Nicht berechenbar, da weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, sBRCA: Somatische BRCA-Mutation, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, tBRCA: Tumor-BRCA-Mutation, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität (Studie 19)

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergeben sich für keine der drei Populationen Belege für Effektmodifikationen.

Morbidität (Studie 19)

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Morbidität aus RCT - Studie 19

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
FOSI Zeit bis Verbesserung (Gesamtpopulation): Alter (Interaktionstest: p=0,0092)								
<65 Jahre	66	17 (25,8)	NE	73	9 (12,3)	NE	1,64 [0,75;3,87]	0,2218
≥65 Jahre	34	3 (8,8)	NE	26	8 (30,8)	NE	0,23 [0,05;0,81]	0,0208
FOSI Zeit bis Verschlechterung (Gesamtpopulation): BRCA-Mutation (Interaktionstest: p=0,0105)								
gBRCA	46	28 (60,9)	3,7	39	28 (71,8)	3,3	0,71 [0,42;1,21]	0,2030
sBRCA	8	7 (87,5)	1,0	9	5 (55,6)	8,1	3,10 [0,99;10,50]	0,0525
tBRCA	12	10 (83,3)	2,8	8	2 (25,0)	NE	5,04 [1,33;32,81]	0,0153
BRCAwt	49	30 (61,2)	2,8	55	29 (52,7)	5,6	1,41 [0,84;2,36]	0,1901
FOSI Zeit bis Verschlechterung (BRCAm): BRCA-Mutation (Interaktionstest: p=0,0043)								
gBRCA	46	28 (60,9)	3,7	39	28 (71,8)	3,3	0,70 [0,41;1.19]	0,1867
sBRCA	8	7 (87,5)	1,0	9	5 (55,6)	8,1	3,03 [0,96;10,26]	0,0581
tBRCA	12	10 (83,3)	2,8	8	2 (25,0)	n. b.	5,04 [1,33;32,76]	0,0153

Datenquelle: Zusatzanalysen [38].

Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6).

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NE: Nicht erreicht, sBRCA: Somatische BRCA-Mutation, tBRCA: Tumor-BRCA-Mutation

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt FOSI (Zeit bis Verbesserung) ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich Alter. Für Patientinnen <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen ≥65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen bei Patientinnen ≥65 Jahre wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt FOSI (Zeit bis Verschlechterung) ergibt sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRCAm-Population ein Beleg für eine

Effektmodifikation durch die Variable BRCA-Mutation. In der Gesamtpopulation und in der BRCAm-Population zeigt sich jeweils für die Subgruppe tBRCA ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Olaparib. Für die anderen Subgruppenausprägungen der BRCA-Mutation zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in der tBRCA-Subgruppe wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Für alle weiteren Subgruppenanalysen zum Endpunkt Morbidität zeigen sich keine Belege für Effektmodifikationen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie 19)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT - Studie 19

	Olaparib			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
TOI Zeit bis Verschlechterung (Gesamtpopulation): BRCA-Mutation (Interaktionstest: p=0,0097)								
gBRCA	45	19 (42,2)	8,4	37	17 (45,9)	4,9	0,66 [0,34;1,28]	0,2131
sBRCA	8	5 (62,5)	1,5	9	1 (11,1)	n. b.	14,99 [2,41;287,65]	0,0027
tBRCA	11	5 (45,5)	n. b.	7	3 (42,9)	4,7	0,87 [0,21;4,27]	0,8550
BRCAwt	49	23 (46,9)	9,2	54	18 (33,3)	8,3	1,46 [0,79;2,74]	0,2315
TOI Zeit bis Verschlechterung (BRCAm): BRCA-Mutation (Interaktionstest: p=0,0058)								
gBRCA	45	19 (42,2)	8,4	37	17 (45,9)	4,9	0,66 [0,34;1,29]	0,2236
sBRCA	8	5 (62,5)	1,5	9	1 (11,1)	n. b.	14,81 [2,37;284,58]	0,0029
tBRCA	11	5 (45,5)	n. b.	7	3 (42,9)	4,7	0,85 [0,21;4,16]	0,8260

Datenquelle: Zusatzanalysen [38].

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, sBRCA: Somatische BRCA-Mutation, tBRCA: Tumor-BRCA-Mutation, TOI: Trial Outcome Index

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt TOI (Zeit bis Verschlechterung) ergibt sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRCAm-Population ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable BRCA-Mutation. Für Patientinnen mit sBRCA-

Mutation zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der BRCAm-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Olaparib. Für die anderen Subgruppenausprägungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in der sBRCA-Subgruppe werden diese Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant erachtet.

Für alle weiteren Subgruppenanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Belege für Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse (Studie 19)

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen aus RCT - Studie 19

	Olaparib			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Sub-gruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Fatigue (BRCAm): Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest: p=0,0397)								
2	26	14 (53,8)	6,5	28	6 (21,4)	NE	3,13 [1,25;8,84]	0,0139
≥3	48	28 (58,3)	5,6	34	17 (50,0)	12,9	0,98 [0,54;1,84]	0,9453
Dyspnoe (Gesamtpopulation): Alter (Interaktionstest: p=0,0389)								
<65 Jahre	91	8 (8,8)	NE	93	7 (7,5)	NE	0,69 [0,24;2,01]	0,4820
≥65 Jahre	45	10 (22,2)	66,2	35	1 (2,9)	NE	5,52 [1,04;101,85]	0,0446
Husten (Gesamtpopulation): Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0468)								
CR	57	13 (22,8)	NE	62	4 (6,5)	NE	2,56 [0,9;9,15]	0,0810
PR	79	11 (13,9)	NE	66	9 (13,6)	NE	0,63 [0,25;1,58]	0,3159
Husten (BRCAm): Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0235)								
CR	36	9 (25,0)	NE	34	3 (8,8)	NE	2,02 [0,59;9,2]	0,2715
PR	38	2 (5,3)	NE	28	4 (14,3)	10,2	0,19 [0,03;1,00]	0,0503

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Sub-gruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (BRCAwt): Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0063)								
>6 bis 12 Monate	23	2 (8,7)	NE	24	6 (25,0)	NE	0,24 [0,04;1,07]	0,0622
>12 Monate	34	10 (29,4)	NE	37	3 (8,1)	NE	3,4 [1,03;15,25]	0,0452
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gesamtpopulation): Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest:p= 0,0188)								
CR	57	52 (91,2)	0,1	62	41 (66,1)	1,3	2,81 [1,86;4,28]	<0,0001
PR	79	65 (82,3)	0,3	66	52 (78,8)	0,9	1,45 [1,01;2,1]	0,0446
Bauchschmerzen (BRCAm): Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0177)								
>6 bis 12 Monate	28	5 (17,9)	NE	26	11 (42,3)	5,6	0,25 [0,08;0,7]	0,0080
>12 Monate	46	13 (28,3)	NE	36	7 (19,4)	NE	1,29 [0,53;3,45]	0,5808
Geblähter Bauch (Gesamtpopulation): Alter (Interaktionstest:p=0,0459)								
<65 Jahre	91	12 (13,2)	NE	93	10 (10,8)	NE	0,84 [0,35;2,03]	0,6901
≥65 Jahre	45	9 (20,0)	75	35	1 (2,9)	NE	5,82 [1,08;107,67]	0,0391
Geblähter Bauch (Gesamtpopulation): Ethnische Abstammung (Interaktionstest:p=0,0458)								
Jüdisch	21	4 (19,0)	NE	17	5 (29,4)	NE	0,39 [0,1;1,53]	0,1743
Nicht-Jüdisch	115	17 (14,8)	NE	111	6 (5,4)	NE	2,02 [0,82;5,68]	0,1304
Oberbauchschmerzen (Gesamtpopulation): Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0412)								
CR	57	16 (28,1)	NE	62	4 (6,5)	52,6	3,65 [1,32;12,88]	0,0114
PR	79	9 (11,4)	NE	66	7 (10,6)	NE	0,81 [0,3;2,31]	0,6902

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Sub-gruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Oberbauchschmerzen (BRCAm): Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0366)								
CR	36	9 (25,0)	NE	34	1 (2,9)	52,6	7,56 [1,41;139,87]	0,0147
PR	38	5 (13,2)	NE	28	4 (14,3)	NE	0,72 [0,19;2,98]	0,6375
Obstipation (Gesamtpopulation): Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest:p=0,0446)								
2	59	13 (22,0)	NE	63	3 (4,8)	NE	3,03 [0,96;13,3]	0,0588
≥3	77	17 (22,1)	NE	65	11 (16,9)	NE	0,73 [0,34;1,65]	0,4395
Übelkeit (Gesamtpopulation): Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0314)								
>6 bis 12 Monate	53	35 (66,0)	0,5	54	24 (44,4)	10,2	1,81 [1,08;3,08]	0,0241
>12 Monate	83	61 (73,5)	0,3	74	22 (29,7)	NE	3,95 [2,46;6,58]	<0,0001
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Gesamtpopulation): BRCA-Mutation (Interaktionstest:p=0,0485)								
sBRCA	8	1 (12,5)	NE	10	2 (20,0)	NE	0,62 [0,03;6,51]	0,6924
gBRCA	53	21 (39,6)	30,6	43	8 (18,6)	NE	1,72 [0,79;4,16]	0,1799
tBRCA	13	2 (15,4)	70	9	5 (55,6)	8,1	0,15 [0,02;0,72]	0,0175
BRCAwt/VUS	57	17 (29,8)	NE	61	18 (29,5)	NE	0,84 [0,43;1,64]	0,6021
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (BRCAm): BRCA-Mutation (Interaktionstest:p=0,0201)								
sBRCA	8	1 (12,5)	NE	10	2 (20,0)	NE	0,60 [0,03;6,36]	0,6750
gBRCA	53	21 (39,6)	30,6	43	8 (18,6)	NE	1,71 [0,77;4;14]	0,1912
tBRCA	13	2 (15,4)	70,0	9	5 (55,6)	8,1	0,15 [0,02;0,71]	0,0165

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Sub-gruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Geschmacksstörung (Gesamtpopulation): Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0105)								
CR	57	12 (21,1)	NE	62	1 (1,6)	NE	12,81 [2,52;233,71]	0,0006
PR	79	10 (12,7)	NE	66	7 (10,6)	NE	1,09 [0,42;3,01]	0,8641
Kopfschmerzen (BRCAm): Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest: p=0,0166)								
2	26	7 (26,9)	NE	28	2 (7,1)	38,5	3,68 [0,88;24,87]	0,0763
≥3	48	7 (14,6)	NE	34	9 (26,5)	NE	0,44 [0,16;1,20]	0,1084
Schwindelgefühl (BRCAm): Ethnische Abstammung (Interaktionstest:p=0,0362)								
Jüdisch	14	1 (7,1)	NE	14	2 (14,3)	NE	0,39 [0,02;4,1]	0,4261
Nicht-Jüdisch	60	12 (20,0)	NE	48	1 (2,1)	NE	8,75 [1,7;160,09]	0,0059
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Gesamtpopulation): Alter (Interaktionstest:p=0,0169)								
<65 Jahre	91	16 (17,6)	NE	93	6 (6,5)	NE	2,03 [0,82;5,74]	0,1315
≥65 Jahre	45	3 (6,7)	NE	35	6 (17,1)	NE	0,29 [0,06;1,09]	0,0669
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (BRCAwt): Alter (Interaktionstest:p=0,0201)								
<65 Jahre	30	8 (26,7)	NE	38	3 (7,9)	NE	2,31 [0,62;10,99]	0,2188
≥65 Jahre	27	1 (3,7)	NE	23	4 (17,4)	NE	0,15 [0,01;1,04]	0,0558
SOC: Psychiatrische Erkrankungen (Gesamtpopulation): Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest: p=0,0473)								
2	59	12 (20,3)	NE	63	15 (23,8)	NE	0,6 [0,27;1,29]	0,1923
≥3	77	21 (27,3)	69,7	65	7 (10,8)	NE	1,85 [0,81;4,76]	0,1472
SOC: Psychiatrische Erkrankungen (Gesamtpopulation): Ethnische Abstammung (Interaktionstest:p=0,0224)								
Jüdisch	21	6 (28,6)	NE	17	8 (47,1)	8,3	0,32 [0,1;0,95]	0,0409
Nicht-Jüdisch	115	27 (23,5)	69,7	111	14 (12,6)	NE	1,37 [0,72;2,72]	0,3469

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt (Population): Subgruppe								
Sub-gruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC: Psychiatrische Erkrankungen (BRCAm): Ethnische Abstammung (Interaktionstest:p=0,0179)								
Jüdisch	14	5 (35,7)	24,6	14	7 (50,0)	13	0,34 [0,1;1,1]	0,0725
Nicht-Jüdisch	60	16 (26,7)	47,2	48	5 (10,4)	NE	2,08 [0,81;6,41]	0,1330
SOC: Psychiatrische Erkrankungen (BRCAwt): Anzahl vorheriger Chemotherapien (Interaktionstest:p=0,0261)								
2	32	4 (12,5)	NE	35	8 (22,9)	NE	0,31 [0,08;1,04]	0,0586
≥3	25	7 (28,0)	32	26	2 (7,7)	NE	2,49 [0,56;17,21]	0,2416
Gelenkschmerzen (Gesamtpopulation): Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (Interaktionstest: p=0,0313)								
>6 bis 12 Monate	53	6 (11,3)	NE	54	10 (18,5)	NE	0,41 [0,14;1,13]	0,0843
>12 Monate	83	18 (21,7)	NE	74	8 (10,8)	NE	1,69 [0,75;4,13]	0,2090
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Gesamtpopulation): Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie (Interaktionstest:p=0,0344)								
CR	57	18 (31,6)	NE	62	11 (17,7)	NE	1,71 [0,82;3,73]	0,1575
PR	79	25 (31,6)	27,7	66	26 (39,4)	NE	0,63 [0,36;1,1]	0,1051

Datenquelle: Zusatzanalysen [38].

Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6).

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CR: Vollständiges Ansprechen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PR: Partielles Ansprechen, sBRCA: Somatische BRCA-Mutation, SOC: Systemorganklasse, tBRCA: Tumor-BRCA, VUS: Varianten unklarer Signifikanz

In Tabelle 4-49 wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse die tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionstests der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl signifikanter Interaktionstests für jede Subgruppe gegenübergestellt.

Tabelle 4-49: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (Studie 19): Anzahl erwarteter signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich signifikanter Interaktionstests

	Alter	**Anzahl vorheriger Chemotherapien**	**Ethnische Abstammung**	**Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**BRCA-Mutation**
Anzahl berechneter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen						
Gesamtpopulation	41	43	36	42	40	19
BRCAm	31	37	32	36	34	19
BRCAwt	29	30	0	28	26	0
Unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen						
Gesamtpopulation	2,05	2,15	1,8	2,1	2	0,95
BRCAm	1,55	1,85	1,6	1,8	1,7	0,95
BRCAwt	1,45	1,5	0	1,4	1,3	0
Anzahl signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen						
Gesamtpopulation	3	2	2	2	5	1
BRCAm	0	2	2	1	2	1
BRCAwt	1	1	0	1	0	0

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel

Für die Gesamtpopulation liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für die Subgruppen Alter, ethnische Abstammung und BRCA-Mutation nur geringfügig über der zu erwartenden Anzahl an signifikanten Interaktionstests. Für die Subgruppen Anzahl vorheriger Chemotherapie und Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen. Für die Subgruppe Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen über der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen. Daher wird diese Subgruppe im Folgenden näher betrachtet.

Für die BRCAm-Population liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen entweder unter oder nur geringfügig über der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen. Daher werden die Effektmodifikationen für die BRCAm-Population als nicht fazitrelevant erachtet.

Für die BRCAwt-Population liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen. Daher werden die Effektmodifikationen für die BRCAwt-Population als nicht fazitrelevant erachtet.

Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie, Gesamtpopulation

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Husten (PT) zeigt sich in der Gesamtpopulation weder für Patientinnen mit CR noch für Patientinnen mit PR auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Daher werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant angesehen.

Hinsichtlich der Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Geschmacksstörungen (PT) sind die Effekte in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet, daher sind diese Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant einzustufen.

Für den Endpunkt Oberbauchschmerzen zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit CR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib, in der Subgruppe der Patientinnen mit PR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen bei Patientinnen mit PR wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-50: p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der SOLO2

Endpunkt	Alter	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie	ECOG-PS	Zytoreduktive Operation nach letzter Progression	Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien	Baseline CA-125 Wert	gBRCA-Mutationstyp	Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab	Region 1	Region 2	Region 3
Mortalität												
OS	0,4210	0,6213	0,5510	**0,0016**	n. b.	0,9008	0,3698	**0,0212**	0,3681	0,8519	0,0889	0,4805
Morbidität												
PFS	0,3298	0,2442	0,9271	0,1422	0,8481	0,3161	0,5481	0,5296	**0,0085**	0,8600	0,3181	0,1022
PFS2	0,1720	0,3983	0,4507	0,1240	0,7140	0,7730	0,8196	0,9025	0,2922	0,7888	0,1998	0,8263
TFST	0,3107	0,5173	0,8305	**0,0390**	0,9878	0,8985	0,0862	0,6638	0,0657	0,9694	0,2762	0,1712
TSST	0,4420	0,8078	0,3828	0,0733	0,7360	0,5154	0,9121	0,3562	0,2118	0,5970	0,4400	0,5010
EQ-5D VAS Verbesserung	0,0513	0,3094	0,6899	0,8807	0,9749	0,8471	0,3626	0,7082	**0,0195**	0,4474	0,7344	0,3188
EQ-5D VAS Verschlechterung	0,1811	0,1816	0,6168	0,8478	**0,0500**	0,2525	0,0650	0,3630	0,0725	0,6984	0,1485	0,2512
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
FACT-O Verbesserung	0,3383	0,9779	0,3030	0,5543	0,3732	n. b.	0,8815	0,2165	0,4977	0,6511	0,5248	0,6885
FACT-O Verschlechterung	0,1708	0,1771	0,6758	0,6149	0,0930	0,8027	0,0535	0,4882	0,2764	0,5660	0,3901	0,1693
TOI Verbesserung	0,2867	0,1511	0,1910	0,9093	0,0752	0,8804	n. b.	0,1689	0,6294	0,5829	0,9893	0,6578
TOI Verschlechterung	0,9661	0,1988	0,3188	0,9317	0,1223	0,9677	0,0561	0,4947	**0,0179**	0,8298	0,4274	0,1060

Endpunkt	Alter	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie	ECOG-PS	Zytoreduktive Operation nach letzter Progression	Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien	Baseline CA-125 Wert	gBRCA-Mutationstyp	Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab	Region 1	Region 2	Region 3
Unerwünschte Ereignisse												
UE	0,9247	0,4489	0,6582	0,9489	0,3607	0,4052	0,7865	0,4473	0,8082	0,2279	0,8727	0,3328
SUE	0,2753	0,9540	0,1272	0,4034	0,9009	0,6486	n. b.	0,7654	0,6823	0,4969	n. b.	0,1594
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n. b.	n. b.	0,9735	0,7895	n. b	n. b	n. b	n. b.	n. b	n. b	n. b	n. b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3	0,8701	0,1184	0,6032	0,7762	n. b.	0,0771	0,3497	0,8396	0,2772	0,6012	0,0884	0,2607
UE ≥10%												
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1665	0,8305	0,1812	0,5427	0,7366	0,1889	0,6402	0,4152	0,1773	**0,0371**	0,2252	0,3151
Asthenie	0,1087	0,3828	0,5085	0,7355	0,5289	0,4043	0,4443	0,7904	0,9218	n. b.	0,7136	0,5802
Fatigue	0,5600	0,3547	0,1795	0,4941	0,9665	0,5638	0,6134	0,8840	0,8374	0,2177	0,8767	0,4279
Fieber	0,3966	0,1423	0,9980	0,4629	0,1587	n. b.	n. b.	0,9450	0,6432	n. b.	n. b.	0,7272
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,6185	0,4104	0,4122	0,2046	0,9631	0,3263	0,5694	0,5921	0,5182	0,9745	0,5943	0,6581

Endpunkt	Alter	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie	ECOG-PS	Zytoreduktive Operation nach letzter Progression	Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien	Baseline CA-125 Wert	gBRCA-Mutationstyp	Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab	Region 1	Region 2	Region 3
Dyspnoe	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Husten	n. b.	0,3541	0,7684	0,9252	n. b.	n. b.	0,3136	0,4590	n. b.	0,5420	n. b.	0,7344
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8194	0,9099	0,7153	0,3666	0,4435	0,0991	0,9510	0,7706	0,7388	0,1521	0,2846	0,5955
Anämie	0,7699	0,5858	0,7072	0,1109	0,7803	**0,0445**	0,5929	0,6933	0,4324	0,2165	0,5611	0,3427
Leukopenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Neutropenie	0,2331	0,3195	0,2462	0,7719	n. b.	0,4904	n. b.	0,7094	n. b.	0,4484	0,5109	0,3151
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	0,5939	0,3905	0,6947	0,3941	0,8158	0,1964	0,4991	0,4744	0,7707	0,4414	0,9005	0,1766
Bauchschmerzen	0,8014	0,6909	0,5400	0,4632	**0,0420**	0,8030	0,0537	0,6286	0,9133	0,3276	0,5686	0,9984
Diarrhö	0,9653	0,2074	0,6233	0,3078	0,7468	0,6428	0,9894	0,2996	0,1016	0,3358	n. b.	0,9707
Dyspepsie	0,3975	0,5519	**0,0170**	0,3424	0,0664	n. b.	n. b.	0,7227	0,5172	0,7331	0,8536	0,2465
Erbrechen	0,2053	0,9492	0,0813	0,8038	0,7401	0,5989	0,7299	0,3192	0,7971	0,3650	0,9852	0,3715
Oberbauch-schmerzen	0,9956	0,7030	0,4972	0,1326	n. b.	0,1783	n. b.	0,2700	0,7921	0,8110	0,3045	0,4384
Obstipation	0,6129	0,4107	0,3549	0,5320	0,2629	0,1159	0,3813	0,9491	0,1604	0,8668	0,3335	0,4112
Übelkeit	0,3582	0,8070	0,3792	0,1816	0,9536	0,4843	0,8330	0,3455	0,7161	0,7611	0,6203	0,4835

Endpunkt	**Alter**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie**	**ECOG-PS**	**Zytoreduktive Operation nach letzter Progression**	**Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien**	**Baseline CA-125 Wert**	**gBRCA-Mutationstyp**	**Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab**	**Region 1**	**Region 2**	**Region 3**
Zahnfleisch-entzündung	0,7581	0,4399	0,4627	0,7386	n. b.	n. b.	0,8857	0,8835	n. b.	0,6522	0,5788	**0,0464**
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	0,4385	0,6366	0,7023	0,6640	0,5405	0,8647	0,0555	0,6632	0,0866	0,1010	0,4029	0,9112
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,6029	0,2355	0,2587	0,4997	0,0632	0,5817	0,2800	0,6221	0,4718	0,9635	0,2405	0,9283
Geschmacks-störung	0,4790	0,1489	0,8394	0,7554	n. b.	n. b.	0,7656	0,9982	0,7242	0,8502	0,9361	0,5945
Kopfschmerzen	0,4035	0,9036	0,8297	0,1764	0,7950	0,4570	0,6262	0,3374	0,0939	0,9993	0,5257	0,5502
Schwindelgefühl	n. b.	n. b.	0,2507	0,2901	0,9972	n. b.	n. b.	0,9264	0,4241	n. b.	n. b.	0,7665
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,3679	0,3843	**0,0461**	0,9608	0,2133	0,2939	0,8445	0,7220	0,3978	0,3480	0,8353	0,2833
SOC: Gefäßerkrankun-gen	0,3601	0,4871	0,9518	0,0404	n. b	0,8386	0,9566	0,1473	0,6992	n. b	n. b	0,1174
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,5754	0,1956	0,7365	0,7746	0,0763	0,7744	0,5867	0,1266	0,7658	0,2205	0,3618	0,3768

Endpunkt	**Alter**	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie**	**ECOG-PS**	**Zytoreduktive Operation nach letzter Progression**	**Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien**	**Baseline CA-125 Wert**	**gBRCA-Mutationstyp**	**Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab**	**Region 1**	**Region 2**	**Region 3**
Harnwegsinfek-tion	0,9845	0,8852	0,8227	0,3982	0,8053	n. b.	0,7342	0,5830	n. b.	0,2510	n. b.	0,5067
Nasopharyngitis	0,7273	0,8135	0,4908	0,8805	0,7890	0,7326	0,1956	0,0574	0,3133	0,3346	0,5412	0,8168
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,7971	0,1555	0,3545	0,4426	0,1999	0,4812	n. b.	0,5343	0,1031	0,9263	0,8246	0,8315
SOC: Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen	0,2231	0,6576	0,8454	0,1207	0,2355	0,4381	0,9082	0,4128	0,6231	0,9043	0,9669	0,3968
Gelenkschmerzen	0,5409	0,4826	0,6736	0,5638	0,8197	0,7738	0,4408	0,3514	0,8615	0,0554	n. b.	**0,0408**
Rückenschmerzen	0,3987	0,6053	0,8090	0,7863	0,9683	n. b.	0,5886	0,4827	0,7137	0,3787	0,0907	0,7797
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	0,9820	0,6136	0,3153	0,8901	0,1184	0,9966	0,9017	0,1558	0,1205	0,4952	0,1456	0,0827
Hypo-magnesiämie	0,3098	0,1475	0,1701	0,1483	0,8129	0,9433	n. b.	0,5799	0,4753	n. b.	0,0998	0,5452
Verminderter Appetit	0,6612	0,1564	0,3864	0,8243	n. b.	n. b.	0,8691	0,4315	0,4272	0,1164	0,3581	0,2198
SOC: Untersuchungen	0,1154	0,4629	0,3941	0,9397	0,2054	0,8688	0,9304	0,6334	n. b.	0,9375	0,5111	0,3557

Endpunkt	Alter	Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie	Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie	ECOG-PS	Zytoreduktive Operation nach letzter Progression	Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien	Baseline CA-125 Wert	gBRCA-Mutationstyp	Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab	Region 1	Region 2	Region 3
Kreatinin im Blut erhöht	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,7837	0,4140	0,5672	0,3799	**0,0353**	0,7290	n. b.	0,1365	0,7364	0,1747	0,4479	0,5130
UE mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5%												
CTCAE ≥3 und ≥5%: Anämie	n. b.	n. b.	0,9513	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,7345	0,1920	0,1719	n. b.	0,9185
SUE ≥1%: Es traten bei keinem der SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in keiner der Subgruppen 10 oder mehr Ereignisse auf. Daher werden hierfür keine Interaktions-p-Werte dargestellt.												

Datenquellen: [35, 87].

Die Interaktionstests basieren auf dem Effektmaß HR und wurden gemäß beschriebener Methodik bei geringen Ereigniszahlen oder geringer Subgruppengröße nicht berechnet (n. b.).

Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.

CA-125: Cancer-Antigen 125, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, HR: Hazard Ratio, n. b.: Nicht berechnet, da weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe, OS: Gesamtüberleben, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität (SOLO2)

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur Mortalität aus RCT - SOLO2

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt: Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
OS: ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0016)								
0	162	30 (18,5)	NE	77	24 (31,2)	NE	0,54 [0,31;0,93]	0,0258
1	32	14 (43,8)	NE	22	3 (13,6)	NE	3,81 [1,24;16,51]	0,0175
OS: gBRCA Mutationstyp (Interaktionstest: p=0,0212)								
BRCA1	132	34 (25,8)	NE	61	14 (23,0)	NE	1,11 [0,61;2,14]	0,7413
BRCA2	58	8 (13,8)	NE	35	13 (37,1)	NE	0,32 [0,13;0,76]	0,0098

Datenquelle: Zusatzanalysen [87].

Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6).

ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG-PS. Für Patientinnen mit ECOG-PS 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib, für Patientinnen mit ECOG-PS 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Aufgrund der geringen Patientenzahl in beiden Behandlungsarmen sowie der medizinisch nicht zu erklärenden geringen Ereigniszahl hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Placebo-Arm der Subgruppe mit ECOG-PS 1 und der unreifen Daten wird die Effektmodifikation als nicht hinreichend sicher belegt erachtet. Der geringe Unterschied hinsichtlich der Krankheitsschwere zwischen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 lässt nicht erwarten, dass die Patientinnen mit einem besseren ECOG-PS ein besseres Gesamtüberleben aufweisen (Gesamtmortalität im Placebo-Arm bei Patientinnen mit ECOG-PS 0 31,2% versus 13,6% bei Patientinnen mit ECOG-PS 1).

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable gBRCA Mutationstyp. Für Patientinnen, die eine BRCA2 Mutation aufweisen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib. Für Patientinnen, die eine BRCA1 Mutation aufweisen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aktuell ist kein medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patientinnen in Abhängigkeit vom gBRCA Mutationstyp ein unterschiedliches Ansprechen auf Olaparib aufweisen sollten. In Studie 19 hatten Patientinnen mit BRCA2 in

beiden Armen ein etwas längeres medianes Überleben als Patientinnen mit BRCA1, wobei Olaparib unabhängig vom Mutationstyp einen Vorteil zeigte. Für keinen der anderen Wirksamkeitsendpunkte wurde eine relevante Interaktion bzgl. des BRCA Mutationstyps beobachtet, welche konsistent mit dem bei OS beobachteten Unterschied wäre. Zudem handelt es sich um einen frühen Datenschnitt auf Basis unreifer Daten. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Für alle weiteren Subgruppenanalysen zum Endpunkt Mortalität ergeben sich keine Belege für Effektmodifikationen.

Morbidität (SOLO2)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur Morbidität aus RCT - SOLO2

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt: Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
PFS: Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab (Interaktionstest: p=0,0085)								
Ja	33	18 (54,5)	17,0	20	19 (95,0)	5,1	0,14 [0,07;0,28]	<0,0001
Nein	163	89 (54,6)	19,2	79	61 (77,2)	5,6	0,38 [0,28;0,53]	<0,0001
TFST: ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0390)								
0	162	72 (44,4)	34,5	77	63 (81,8)	6,8	0,26 [0,18;0,36]	<0,0001
1	32	19 (59,4)	22,3	22	16 (72,7)	8,1	0,56 [0,29;1,11]	0,0960
EQ-5D VAS Verbesserung: Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab (Interaktionstest: p=0,0195)								
Ja	27	16 (59,3)	8,4	18	4 (22,2)	n. b.	3,31 [1,21;11,56]	0,0178
Nein	127	52 (40,9)	n. b.	65	26 (40,0)	n. b.	0,88 [0,56;1,44]	0,6102
EQ-5D VAS Verschlechterung: Zytoreduktive Operation nach letzter Progression (Interaktionstest: p=0,0500)								
Ja	17	13 (76,5)	10,1	10	4 (40,0)	n. b.	2,04 [0,72;7,24]	0,1886
Nein	170	100 (58,8)	13,8	87	56 (64,4)	5,6	0,68 [0,49;0,96]	0,0271

Datenquelle: Zusatzanalysen [87].

Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6).

ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, PFS: Progressionsfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, VAS: Visuelle Analogskala

Bezüglich der Subgruppenanalyse zum Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable vorangegangene Therapie mit Bevacizumab. Da die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, ist diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant anzusehen.

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt TFST ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG-PS. Die Effekte in den Subgruppen sind jedoch gleichgerichtet. Daher ist diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant anzusehen.

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung) ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable vorangegangene Therapie mit Bevacizumab. Für Patientinnen, die zuvor mit Bevacizumab behandelt wurden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Olaparib, der jedoch auf sehr wenigen Ereignissen im Placebo-Arm beruht. Für Patientinnen, die zuvor nicht mit Bevacizumab behandelt wurden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt EQ-5D VAS Verschlechterung ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable zytoreduktive Operation nach letzter Progression. Für Patientinnen, die keine zytoreduktive Operation nach letzter Progression erhielten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib. Für Patientinnen, die eine zytoreduktive Operation nach letzter Progression erhielten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Für alle weiteren Subgruppenanalysen zum Endpunkt Morbidität ergeben sich keine Belege für Effektmodifikationen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SOLO2)

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT - SOLO2

	Olaparib			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
Endpunkt: Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
TOI Verschlechterung: Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab (Interaktionstest: p=0,0179)								
Ja	32	15 (46,9)	19,4	20	12 (60,0)	6,5	0,47 [0,22;1,02]	0,0572
Nein	154	92 (59,7)	11,1	75	35 (46,7)	19,3	1,34 [0,92;2,01]	0,1293
Datenquelle: Zusatzanalysen [87]. Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6). HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TOI: Trial Outcome Index								

Für die Subgruppenanalyse zum Endpunkt TOI (Verschlechterung) ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable vorangegangene Therapie mit Bevacizumab. Sowohl für Patientinnen mit vorangegangener Therapie mit Bevacizumab als auch für Patientinnen ohne vorangegangene Therapie mit Bevacizumab zeigt sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für alle weiteren Subgruppenanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Belege für Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse (SOLO2)

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen aus RCT – SOLO2

	Olaparib			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
Endpunkt: Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Region 1 (Interaktionstest: p=0,0371)								
Nordamerika	36	31 (86,1)	0,9	13	3 (23,1)	NE	6,14 [2,19;25,59]	0,0001
Andere	159	121 (76,1)	1	86	45 (52,3)	6	1,93 [1,38;2,75]	<0,0001
Anämie: Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien (Interaktionstest: p=0,0445)								
2	110	56 (50,9)	15	62	2 (3,2)	NE	18,26 [5,7;111,51]	<0,0001
3	60	20 (33,3)	NE	20	3 (15)	NE	2,25 [0,77;9,55]	0,1503
≥4	25	8 (32)	NE	17	2 (11,8)	NE	2,63 [0,66;17,42]	0,1836
Bauchschmerzen: Zytoreduktive Operation nach letzter Progression (Interaktionstest: p=0,0420)								
Ja	18	6 (33,3)	NE	10	1 (10)	NE	3,15 [0,54;59,61]	0,2279
Nein	177	41 (23,2)	NE	89	30 (33,7)	NE	0,47 [0,29;0,77]	0,0029
Dyspepsie: Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (Interaktionstest: p= 0,0170)								
>6 bis 12 Monate	78	16 (20,5)	NE	40	2 (5)	NE	3,69 [1,04;23,42]	0,0416
>12 Monate	117	6 (5,1)	NE	59	6 (10,2)	NE	0,45 [0,14;1,45]	0,1777
Zahnfleischentzündung: Region 3 (Interaktionstest: p= 0,0464)								
Europa	114	11 (9,6)	NE	62	1 (1,6)	NE	5,07 [0,98;92,85]	0,0542
Andere	81	9 (11,1)	NE	37	5 (13,5)	NE	0,64 [0,22;2,08]	0,4324

	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
Endpunkt: Subgruppe								
Subgruppen-kategorie	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege: Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (Interaktionstest: p= 0,0461)								
>6 bis 12 Monate	78	6 (7,7)	NE	40	7 (17,5)	NE	0,2 [0,06;0,63]	0,0069
>12 Monate	117	12 (10,3)	NE	59	4 (6,8)	NE	0,96 [0,33;3,47]	0,9447
SOC: Gefäßerkrankungen: ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0404)								
0	162	13 (8)	NE	77	7 (9,1)	NE	0,63 [0,26;1,71]	0,3491
1	32	7 (21,9)	NE	22	1 (4,5)	NE	5,11 [0,91;95,59]	0,0665
Gelenkschmerzen: Region 3 (Interaktionstest: p=0,0408)								
Europa	114	19 (16,7)	NE	62	6 (9,7)	NE	1,45 [0,61;3,99]	0,4196
Andere	81	10 (12,3)	NE	37	9 (24,3)	NE	0,39 [0,15;0,97]	0,0443
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Zytoreduktive Operation nach letzter Progression (Interaktionstest: p=0,0353)								
Ja	18	1 (5,6)	NE	10	3 (30,0)	NE	0,11 [0,01;0,89]	0,0384
Nein	177	30(16,9)	33,0	89	10(9,0)	NE	1,19 [0,57;2,82]	0,6557

Datenquelle: Zusatzanalysen [87].

Datenschnitt und Analyse-Set entsprechen jeweils der primären Analyse (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.6).

ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, SOC: Systemorganklasse

In Tabelle 4-55 wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse die tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionstests der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl signifikanter Interaktionstests für jede Subgruppe gegenübergestellt.

Die tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen liegt für die meisten Subgruppen unter der zu erwartenden Anzahl an signifikanten Interaktionstests. Lediglich für die Subgruppe zytoreduktive Operation nach letzter Progression liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen nur geringfügig über der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen (2 versus 1,6 signifikante Interaktionen). Die Effektmodifikationen sind daher alle als nicht fazitrelevant einzustufen.

Tabelle 4-55: Betrachtung der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (SOLO2 Primärstudie): Anzahl erwarteter signifikanter Interaktionstests versus Anzahl tatsächlich signifikanter Interaktionstests

	Alter	**Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie**	**Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie**	**ECOG-PS**	**Zytoreduktive Operation nach letzter Progression**	**Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien**	**Baseline CA-125 Wert**	**gBRCA-Mutationstyp**	**Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab**	**Region 1**	**Region 2**	**Region 3**
Anzahl berechneter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	38	39	42	41	32	31	31	41	36	36	32	41
Unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	1,9	1,95	2,1	2,05	1,6	1,55	1,55	2,05	1,8	1,8	1,6	2,05
Anzahl signifikanter Interaktionstests bei unerwünschten Ereignissen	0	0	2	1	2	1	0	0	0	1	0	2
CA-125: Cancer-Antigen 125, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation												

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei direkt vergleichende RCT, Studie 19 und SOLO2, identifiziert und vollumfänglich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für die in Abschnitt 4.2 formulierte Fragestellung wurden die Daten der Gesamtpopulation der Studie 19 und PrimärSOLO2 dargestellt. Für die Neubewertung der ursprünglich zugelassenen Zielpopulation wurde im vorliegenden Dossier zusätzlich die Subpopulation der Patientinnen der Studie 19, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen (BRCAm-Population), dargestellt. Der Vollständigkeit halber werden die Patientinnen ohne pathogene BRCA-Mutation (BRCAwt-Population) der Studie 19 in den jeweiligen Tabellen dargestellt, jedoch nicht gesondert diskutiert, da sie keine eigenständige Patientenpopulation im Anwendungsgebiet bilden.

Studie 19 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem high-grade serösen Platin-sensitiven Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomrezidiv, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Die erste Patientin wurde am 28. August 2008 in die Studie eingeschlossen, die Datenerhebung ist nach 8-jähriger Studiendauer mit dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 09. Mai 2016 abgeschlossen.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Rezidiv als Platin-sensitiv eingestuft worden war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation nicht erforderlich. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung, da diese Kombination in der Erhaltung nicht möglich war. Insgesamt wurden 265 Patientinnen in einem Verhältnis 1:1 entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Olaparib oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, verblindet durch Placebo-Gabe, mittels IVRS zentral randomisiert (136 Patientinnen zu Olaparib und 129 Patientinnen zu Placebo).

Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.0 festgestellten Progress oder Tod gewählt. Als weitere Endpunkte wurden OS, TFST, TSST, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse definiert.

Die Folgebehandlung nach dem Progress war per Protokoll nicht definiert. Insgesamt 4,7% der Patientinnen im Placebo-Arm erhielten einen PARP-Inhibitor als erste und 5,4% der Patientinnen als zweite Folgetherapie. Patientinnen im Placebo-Arm erhielten nach dem Progress ein PARP-Inhibitor im Rahmen anderer Studien.

Die Demografie und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patientinnen im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen betrug rund 59 Jahre. Die Mehrheit der Patientinnen (>95%) war kaukasischer Abstammung. Die meisten Patientinnen hatten zu Studienbeginn einen guten Gesundheitszustand (ECOG-Performance-Status 0, >74%). Im Olaparib-Arm (Placebo-Arm) erhielten 44% (49%) der Patientinnen zwei vorangegangene Chemotherapielinien, während 56% (51%) der Patientinnen drei oder mehr vorangegangene Chemotherapielinien erhielten. Im Placebo-Arm erfuhren etwas mehr Patientinnen (49%) eine Komplettremission unter der aktuell abgeschlossenen Platin-haltigen Chemotherapie im Vergleich zum Olaparib-Arm (42%). Die Zeit von der letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung betrug im Mittel in beiden Behandlungsarmen rund 40 Tage.

SOLO2 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioiden Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Alle Patientinnen waren Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Mutation. Die erste Patientin wurde am 06. August 2013 in die Studie eingeschlossen.

Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung, da diese Kombination in der Erhaltung nicht möglich war. Insgesamt wurden 295 Patientinnen in einem Verhältnis 2:1 entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Olaparib oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, verblindet durch Placebo-Gabe, mittels IVRS zentral randomisiert (196 Patientinnen zu Olaparib und 99 Patientinnen zu Placebo). Zum Datenschnitt 19. September 2016 befanden sich noch 96 Patientinnen unter Studientherapie und 107 Patientinnen in der Nachbeobachtung. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts beträgt somit bis zu drei Jahre.

Der primäre Endpunkt war vergleichbar zur Studie 19, das progressionsfreie Überleben, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung der RECIST-Kriterien Version 1.1. Sekundäre Endpunkte beinhalteten PFS2, OS, TFST, TSST, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Auch in dieser Studie war nach einer Progression eine Folgebehandlung per Protokoll nicht definiert. Da Olaparib zu der Zeit schon in vielen Ländern auf dem Markt verfügbar war, erhielten zum Zeitpunkt der Datenanalyse 22,2% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste und 5,1% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor als zweite

Folgetherapie. Diese unbeabsichtigte, aber nachvollziehbare Verzerrung zuungunsten von Olaparib ist bei der Interpretation der Endpunkte, welche nach dem Progress erhoben wurden, zu beachten.

Demografische- und Baseline-Charakteristika zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm waren insgesamt ausgewogen. Das mittlere Alter in beiden Armen betrug 57 Jahre. Die meisten Patientinnen hatten einen guten Gesundheitszustand (ECOG-Performance-Status 0, 81%). Seröse Histologie trat am häufigsten auf (>90%), eine endometrioide Histologie wurde bei 6% der Patientinnen berichtet. Im Olaparib-Arm (Placebo-Arm) hatten 55% (61%) der Patientinnen zwei vorangegangene Chemotherapielinien, während 45% (39%) der Patientinnen drei oder mehr vorangegangene Chemotherapielinien erhielten. Der Anteil an Patientinnen, welche unter der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie eine Komplettremission erfahren haben, lag in beiden Studienarmen bei 47%. Die Zeit von der letzten Dosis der Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung betrug im Mittel rund 43 Tage.

Die Behandlungsdauer war in beiden Studien patientenindividuell. Die Studientherapie konnte bis zur bestätigten Progression fortgeführt werden bzw. so lange die Patientin nach Meinung des Prüfarztes von der Therapie profitierte. Wenn die Studientherapie aufgrund eines Rezidivs beendet wurde, wurden die Patientinnen anschließend bis zum Versterben nachbeobachtet.

Zusätzlich zu etwas anderen Einschlusskriterien und deutlich unterschiedlicher Datenreife der beiden Studien befanden sich die Patientinnen in der SOLO2 möglicherweise in einem früheren Erkrankungsstadium, da die Patientinnen im Mittel zwei Jahre jünger waren und häufiger nur zwei vorhergehende Chemotherapielinien hatten. Auf der anderen Seite hatten Patientinnen in Studie 19 häufiger Ovarialkarzinome mit einem besseren Differenzierungsgrad (G2: 23,5%) als in SOLO2 (G2: 7,5%) und wurden deutlich häufiger im Rezidiv einer zytoreduktiven Chirurgie (31,7%) unterzogen als in SOLO2 (9,5%). Aufgrund dieser Unterschiede sowie methodischen Limitationen bei nur zwei Studien wurden anstatt einer Meta-Analyse eine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.

Der Abgleich der beiden Studien mit den Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag (QS-Ovar-Daten) zeigt, dass die Daten der Studie 19 und SOLO2 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm in beiden Studien wurden Ereigniszeitanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, eine potenzielle Verzerrung hierdurch wurde also adäquat berücksichtigt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien als Wirksamkeitsendpunkt vorab definiert und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt

liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 waren acht Jahre nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Datenauswertung in dieser schwerkranken Population nur noch 21% der Frauen am Leben, doppelt so viele im Olaparib-Arm (28%) als im Placebo-Arm (13%). Die Patientinnen verstarben im Median nach weniger als 2,5 Jahren (27,8 Monate im Placebo-Arm versus 29,8 Monate im Olaparib-Arm). Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,73 [0,55;0,95]; 0,0214). Dies entspricht einem um 27% geringeren Risiko zu versterben im Olaparib-Arm und das trotz der Tatsache, dass Patientinnen im Placebo-Arm teils PARP-Inhibitoren als Folgetherapie erhalten haben.

Der vorteilhafte Effekt von Olaparib zeigt sich bei allen Patientinnen, unabhängig davon ob sie eine pathogene BRCA-Mutation tragen oder nicht. Insgesamt verstarben Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation in beiden Behandlungsarmen häufiger als Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Die Absolute Differenz von rund 15% weniger Patientinnen, welche im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm verstarben, war sowohl bei Patientinnen mit und ohne pathogener BRCA-Mutation erhalten. Bei Patientinnen der BRCAm-Population zeigte sich ein um rund fünf Monate längeres medianes Gesamtüberleben im Olaparib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (34,9 Monate versus 30,2 Monate, HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42;0,93]; 0,0214). Dies entspricht einer Risikoverminderung zu versterben um 38%.

Zum Zeitpunkt der Auswertung zeigen sich in der SOLO2, die deutlich kürzere Beobachtungszeiten aufwies, erwartungsgemäß nur numerische Behandlungseffekte zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif anzusehen. Im Olaparib-Arm waren 45 von 196 Patientinnen (23%) verstorben, im Placebo-Arm 27 von 99 Patientinnen (27%). Das Hazard Ratio lag bei 0,80 ([95%-KI]; p-Wert: [0,50;1,31]; 0,4267). Darüber hinaus ist der Endpunkt in SOLO2 möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da mehr als ein Viertel der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten hat. Weiterhin wurde auf Verlangen der EMA eine gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens der beiden Studien (Studie 19 und SOLO2) durchgeführt. Das mediane Überleben betrug für Patientinnen des Olaparib-Arms 38 Monate, im Placebo-Arm waren es 32 Monate, es ergab sich also ein um sechs Monate verlängertes medianes Überleben unter der Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI] 0,74 [0,59;0,94]).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde a priori in beiden Studien als primärer Studienendpunkt definiert und erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zur vom Prüfarzt diagnostizierten Progression des Ovarialkarzinoms oder dem Tod jeglicher Ursache. In den beiden Studien führte die Erhaltungstherapie mit Olaparib zu einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS.

In Studie 19 waren zum Zeitpunkt der Auswertung mit rund 66% mehr als doppelt so viele Patientinnen ohne einen weiteren Progress am Leben im Vergleich zu 28% im Placebo-Arm. Das mediane PFS betrug 8,4 Monate im Olaparib-Arm und 4,8 Monate im Placebo-Arm und das HR von 0,35 zeigt statistische Signifikanz ([95%-KI]; p-Wert: [0,25;0,49]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung für ein Rezidiv oder Versterben um 65% (Studie 19) und einer Verlängerung des medianen PFS um rund 4 Monate. Bei Patientinnen der Studie 19, welche eine pathogene BRCA-Mutation tragen, wurde der Progress bzw. der Tod im Olaparib-Arm mit 11,2 Monaten im Median um mehr als ein halbes Jahr hinausgezögert im Vergleich zu 4,3 Monaten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10;0,31]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoreduktion ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben von 82%.

Unter Langzeitbehandlung mit der Studienmedikation befanden sich mehr als sechs Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin in Studie 19 noch 14 Patientinnen (10,3%) im Olaparib-Arm und eine Patientin im Placebo-Arm. Rund die Hälfte dieser Patientinnen mit einem Langzeitansprechen trug eine pathogene BRCA-Mutation, die andere Hälfte trug keine pathogene BRCA-Mutation.

In SOLO2 waren zum Zeitpunkt der Auswertung mit rund 45% ebenfalls mehr als doppelt so viele Patientinnen ohne einen weiteren Progress am Leben im Vergleich zu 20% im Placebo-Arm. Das mediane PFS betrug 19,1 Monate im Olaparib-Arm und 5,5 Monate im Placebo-Arm und das HR von 0,30 zeigt statistische Signifikanz 0,30 ([95%-KI]; p-Wert: [0,22;0,41]; <0,0001). Das entspricht einer Risikoreduktion ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben von 70% und einer Verlängerung des medianen PFS um rund 14 Monate. Der Anteil an Patientinnen in SOLO2, welche sechs Monate nach der letzten Platingabe vor Randomisierung ohne Progress lebten und somit weiterhin als Platin-sensitiv eingestuft werden können, ist im Olaparib-Arm 2,1-fach höher (Anteil progressionsfreier Patientinnen unter Olaparib 82,8% versus Placebo 39,3%). Für diese Patientinnen stehen theoretisch bei einem nachfolgenden Progress weiterhin Platin-haltige Chemotherapien als Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Das progressionsfreie Überleben 2 wurde a priori nur in SOLO2 als sekundärer Studienendpunkt definiert und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zur vom Prüfarzt diagnostizierten zweiten Progression des Ovarialkarzinoms oder zum Tod jeglicher Ursache.

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 64% der Patientinnen im Olaparib-Arm noch keinen zweiten Progress oder Tod erfahren, im Vergleich zu 50% der Patientinnen im Placebo-Arm. Das mediane PFS2 im Placebo-Arm betrug 18,4 Monate und wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht. Auch für diesen Endpunkt liegt ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]; p-Wert von 0,50 [0,34;0,72]; 0,0002) zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. Dies entspricht einer Risikoverminderung für ein zweites Rezidiv oder Versterben um 50%. Auch dieser Endpunkt ist möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da mehr als 22% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie nach dem Progress erhalten hatten.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

TFST wurde in beiden Studien erhoben und erfasst den Zeitraum ab Randomisierung bis zur Initiierung einer weiteren ersten Krebstherapielinie oder zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt liegt in beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 hatten im Placebo-Arm fast alle Patientinnen (97%) eine Folgetherapie erhalten oder waren verstorben. Im Olaparib-Arm waren es rund drei Viertel (78%, Datenschnitt 09 Mai 2016). Die mediane TFST betrug 13,3 Monate im Olaparib-Arm und 6,7 Monate im Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,39 [0,30;0,52]; <0,0001). Dies entspricht einer TFST Verlängerung um rund 7 Monate sowie einer Risikoverminderung für Initiierung einer ersten Folgetherapie oder Versterben um 61%. Dies bestätigt die Patientenrelevanz des beobachteten PFS-Vorteils, den die Patientinnen unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib erfahren. Der Vorteil von Olaparib bestätigte sich für beide Subpopulationen [(BRCAm HR [95%-KI]; p-Wert: 0,33 [0,22;0,49]; <0,0001); (BRCAwt HR [95%-KI]; p-Wert: 0,45 [0,30;0,66]; <0,0001)].

In SOLO2 dauerte es im Olaparib-Arm im Median fast zwei Jahre länger als im Placebo-Arm bis die Patientinnen den Endpunkt TFST erreichten (27,9 versus 7,1 Monate; HR [95%-KI]; p-Wert: 0,28 [0,21;0,38]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung für die Initiierung einer ersten Folgetherapie oder zu versterben um 72% und bestätigt genauso wie schon in Studie 19 beobachtet, den PFS-Vorteil, den die Patientinnen unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib erfahren als patientenrelevant.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)

TSST wurde in beiden Studien erhoben und erfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zur Initiierung einer weiteren Folgetherapie oder zum Tod jeglicher Ursache.

Der beobachtete Vorteil hinsichtlich einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich auch für TSST. Für TSST liegt in beiden Studien ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor.

In Studie 19 hatten zum Zeitpunkt der Auswertung (09. Mai 2016) im Olaparib-Arm 77% der Patientinnen im Vergleich zu 93% im Placebo-Arm den Endpunkt TSST erreicht. Die mediane Zeit bis zum TSST betrug 19,1 Monate im Olaparib-Arm bzw. 14,8 Monate im

Placebo-Arm (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,53 [0,40;0,69]; <0,0001). Dies entspricht einer Verlängerung von TSST von vier Monaten und einer Risikoverminderung für Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder Versterben um 47%. Der Vorteil von Olaparib bestätigte sich für beide Subpopulationen [(BRCAm HR [95%-KI]; p-Wert: 0,43 [0,29;0,64]; <0,0001); (BRCAwt HR [95%-KI]; p-Wert: 0,63 [0,43;0,94]; 0,0226)].

In SOLO2 betrug zum Zeitpunkt der Auswertung das HR 0,37 ([95%-KI]; p-Wert: [0,26;0,53]; <0,0001), die mediane TSST wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht, die Daten sind noch als unreif zu betrachten. Die Verlängerung der TSST entspricht einer Risikoverminderung für Initiierung einer zweiten Folgetherapie oder Versterben um 63%. Auch dieser Endpunkt ist möglicherweise zuungunsten von Olaparib verzerrt, da mehr als 22% der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als erste Folgetherapie nach dem Progress erhalten hat.

Patientenberichtete Endpunkte

Hinsichtlich der patientenberichteten Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Deskriptiv lässt sich jedoch feststellen, dass die Patientinnen beider Studien zu Studienbeginn eine verhältnismäßig gute und in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Lebensqualität - gemessen anhand des FACT-O und des TOI - zeigten. Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und des TOI wurde in beiden Studien keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Werte der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren bereits zu Beginn der Studien hoch und können sich folglich nur schwer verbessern. Auch die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten für die Skalen FACT-O und TOI in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Morbidität, Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung von EQ-5D VAS, FOSI liegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Sicherheit

Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wird und Olaparib wie alle Arzneimittel auch Nebenwirkungen hat. Darüber hinaus ergeben sich durch die sehr gute Wirksamkeit von Olaparib deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten hinsichtlich der UE und damit auch ein erhöhtes Risiko für ein häufigeres Auftreten von UE. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurden ausschließlich Ereigniszeitenanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Es zeigen sich unter der Behandlung mit Olaparib eine höhere UE-Gesamtrate und häufigere UE mit CTCAE-Grad ≥3 als unter Placebo. Hinsichtlich SUE und UE, die zum

Therapieabbruch führen, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu den UE, welche in Studie 19 und/oder SOLO2 statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkamen, zählen Fatigue, Husten, Dyspnoe, Anämie, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Geschmackstörungen, Kopfschmerzen und erhöhtes Serumkreatinin. Alle diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Das einzige UE mit CTCAE-Grad ≥3, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Olaparib in der Regel von geringer bis mittelschwerer Belastung für die Patientinnen, so dass es nicht zur Verschlechterung der Lebensqualität bzw. zum Therapieabbruch führt und von erfahrenen Gynäkologen und Onkologen gut zu behandeln ist.

Subgruppenanalysen

Für Studie 19 wurden sechs Subgruppenmerkmale und für die SOLO2 zwölf Subgruppenmerkmale betrachtet. Nach sorgfältiger Beurteilung der Subgruppenergebnisse wurde festgestellt, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte klinisch relevante Effektmodifikationen vorlagen.

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 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***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 4-56: 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 3 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 4-57: 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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-59: 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 4-60: 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: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.

4.3.2.2 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: 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

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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-63: 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.

4.3.2.3 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 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*
- *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

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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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.

Im Anwendungsgebiet lagen zwei relevante, hochwertige Studien vor: Studie 19 und SOLO2. Bei beiden Studien handelt es sich um eine GCP-konform durchgeführte RCT mit der Evidenzstufe Ib. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, so dass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Belege für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Eine hohe Datenqualität und –validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees gewährleistet. Beide Studien wurden mit verdeckter Gruppenzuteilung randomisiert, so dass weder die Patientinnen noch das behandelnde Zentrumspersonal wussten, welchem Behandlungsarm die Patientinnen zugeordnet waren. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als Aspekte, die zu

einer Verzerrung führen könnten, sind der Erhalt von PARP-Inhibitoren als Folgetherapie bei Patientinnen im Placebo-Arm und bedingt durch die Wirksamkeit von Olaparib eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer für die Erhebung von UE zu nennen. Beide Aspekte beeinflussen jedoch nicht die Aussagekraft der Studie als Ganzes, sondern wurden endpunktspezifisch berücksichtigt.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Die Tatsache, dass einige Patientinnen im Placebo-Arm nach Erreichen des primären Endpunkts einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten, könnte zu Unterschätzung des wahren Effektes von Olaparib bei allen Wirksamkeitsendpunkten, die nach einem Progress erhoben wurden (Gesamtüberleben, PFS2 und TSST) führen.

Die Beurteilung des Tumoransprechens/der Progression wurde anhand von radiologischen bildgebenden Verfahren durch Radiologen/Prüfärzte ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bewertet. Der bestätigte erste Progress oder Tod (PFS), der primäre Endpunkt der Studien 19 und SOLO2, ist unverzerrt messbar und somit für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendbar.

Im Rahmen der SOLO2 wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (bestätigter zweiter Progress oder Tod, PFS2) erhoben. Die Beurteilung des Tumoransprechens/der Progression wurde hier anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren, CA-125-Messung, symptomatischen Progresses) bewertet. Da PFS2 nur in vernachlässigbar wenigen Fällen über eine CA-125-Messung ohne zusätzlich dokumentierte Symptome erfasst wurde, wird nicht davon ausgegangen, dass dies zu einer relevanten Verzerrung führte.

Die TFST/TSST ist unverzerrt messbar, da die Notwendigkeit eine Folgetherapie einzuleiten, individuell für jede Patientin und gemäß dem klinischen Bedarf durch den behandelnden Arzt zusammen mit der Patientin entschieden wurde. Im Rahmen der Studie 19 wurde der Beginn der ersten und zweiten Folgetherapien erhoben, das Studienprotokoll macht jedoch keine Vorgaben zu den nachfolgenden Behandlungen, so dass jegliche medizinische Intervention frei im Ermessen des behandelnden Arztes zusammen mit der Patientin festgelegt wurde. Somit besteht für TFST auch kein Verzerrungspotenzial durch unbalancierte Folgetherapien. Beide Endpunkte werden für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendet.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien jeweils bei den Studienvisiten vor der Durchführung jeglicher anderer Studienuntersuchungen durch die Patientinnen direkt berichtet und mittels validierter Messinstrumente (FACT-O Fragebogen, EQ-5D VAS) erfasst. Aufgrund dessen hatten die Untersuchungsergebnisse, insbesondere der aktuelle Krankheitsstatus wie z. B. die Diagnose eines Rezidivs, keinen unmittelbaren Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens durch die Patientinnen, da diese Information ihnen erst später während des Arztgesprächs nach

Vorliegen aller Untersuchungsergebnisse mitgeteilt wurden. Aufgrund der Verblindung der Studientherapie für Patientinnen und Studienpersonal kann von einer unverzerrten Messung der patientenberichteten Endpunkte ausgegangen werden. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Verbesserungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wird separat anhand der Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des jeweiligen Endpunkts abgeleitet.

Die UE stellen patientenrelevante Endpunkte dar und wurden wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen mit Ereigniszeitanalysen evaluiert. Die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauer war in Studie 19 im Olaparib-Arm mit 610,1 Tagen mehr als doppelt so lang wie im Placebo-Arm mit 216,5 Tagen [36]. In SOLO2 war die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm mit 75,6 Wochen (529 Tage) ebenfalls deutlich länger als im Placebo-Arm mit 39,0 Wochen (273 Tage). Es ist davon auszugehen, dass ein naiver Vergleich anhand der RR, OR und RD somit stark zuungunsten von Olaparib verzerrt ist. Um die Verzerrung aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten methodisch zu begegnen, werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse [63]. Diese Aspekte sowie die physiologische Plausibilität eventueller Effektmodifikatoren wurden bei der Bewertung berücksichtigt. Einzelne Subgruppenpopulationen weisen eine sehr geringe Anzahl an Patientinnen auf. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen ist und weder in Studie 19 noch in SOLO2 klinisch relevante Effektmodifikationen vorlagen, werden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und gehen methodisch noch über das Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG hinaus [63]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. In manchen Fällen wurden jedoch Post-hoc-Analysen, insbesondere Subgruppenanalysen, aufgrund von wohl definierten Mindestgrenzen für die Anzahl an Ereignissen für eine Analyse nicht durchgeführt.

Auf eine Meta-Analyse wurde aufgrund der Tatsache, dass Studie 19 und SOLO2 einige relevante Unterschiede aufweisen, verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es wurde eine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.

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.

Hintergrund

Olaparib ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR) [8]. Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch vollumfänglich das Anwendungsgebiet: Olaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (CR oder PR) [9].

Das Ovarialkarzinom (der Eierstockkrebs) gehört mit ca. 7.250 Neuerkrankungen (3,2% aller malignen Neubildungen bei Frauen) im Jahr 2014 in Deutschland zu den seltenen malignen Neubildungen. Betrachtet man jedoch bei Frauen die jährlichen krebsbedingten Sterbefälle, so versterben ca. 5,3% (ca. 5.354 Patientinnen) infolge eines Ovarialkarzinoms [1]. Effektive

Früherkennungsmöglichkeiten sind nicht vorhanden und ein kurativer Therapieansatz bei Diagnose oft nicht mehr möglich [2-4]. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 41% und ist damit im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen gering.

Wie in Modul 3A des vorliegenden Dossiers ausführlich beschrieben, beginnt die Therapie eines Ovarialkarzinoms nahezu für alle betroffenen Frauen mit einem umfangreichen chirurgischen Eingriff, der eine makroskopisch vollständige Tumorresektion zum Ziel hat [4]. Bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird nach der Operation eine systemische Platin-basierte Chemotherapie durchgeführt [4, 6]. Obwohl die Ansprechraten auf die Platin-haltige Primärtherapie hoch sind, entwickeln ca. 70% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv [6], das eine erneute chemotherapeutische Behandlung notwendig macht. Die Mehrheit der Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung erhält mehrere Platin-haltige Chemotherapien (siehe hierzu auch Tabelle 4-24 und Tabelle 4-26), jedoch verkürzen sich die Zeitintervalle zwischen den nachfolgenden Rezidiven und Therapien, so dass die fortgeschrittene Erkrankung in den meisten Fällen zum Tode führt [5]. Beispielsweise erhielten im Rahmen der Studie 19 mehr als ein Drittel der Patientinnen drei weitere Folgetherapien (35,5% im Olaparib- und 43,1% im Placebo-Arm) und ca. 11% erhielten fünf oder mehr weitere Behandlungen (9,3% im Olaparib- und 12,2% im Placebo-Arm) [20]. Auch außerhalb von klinischen Studien wurde im deutschen Versorgungsalltag im Rahmen des Qualitätssicherungsprojektes QS-OVAR bestätigt, dass ein großer Anteil von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv drei und mehr systemische Rezidivtherapien bekommt [37]. Therapien mit kurativem Ansatz stehen nicht zur Verfügung. Dementsprechend liegen die vorrangigen Therapieziele bei der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens, der Reduktion der Tumorlast, der Symptomkontrolle und Vermeidung von Schmerzen sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität für die Patientinnen [4, 94]. Daher besteht grundsätzlich ein anhaltend hoher Bedarf an wirksamen Therapien, durch die eine weitere Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens erreicht wird. Dieser Bedarf wird u. a. mit Olaparib als Erhaltungstherapie effektiv gedeckt.

Mit Olaparib wurde am 16. Dezember 2014 der erste oral verfügbare PARP-Inhibitor in Deutschland zugelassen. Damit zählt Olaparib als erster Vertreter seiner Substanzklasse zu den wichtigsten therapeutischen Neuentwicklungen in der vorliegenden Indikation. Erstmalig stellt Olaparib durch die Inhibierung von DNA-Reparaturmechanismen eine zielgerichtete Behandlung für Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten Ovarialkarzinom dar. Bei Ansprechen (CR oder PR) auf eine Platin-haltige Chemotherapie (Zweitlinie oder spätere Therapielinien) kann nach Abschluss der Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Olaparib bis zum erneuten Auftreten eines Rezidivs durchgeführt werden. Die schnelle Aufnahme in die Leitlinien-Empfehlungen [4, 95] zeigt den therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapien sowie die hohe Wirksamkeit bei einem gleichzeitig gut behandelbaren Sicherheitsprofil von Olaparib.

Bewertung des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib beruht gemäß zugelassener Indikation auf einer Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation und zur BRCAm-Population der Studie 19 sowie der SOLO2 Primärstudie.

In der Zusammenschau können die in diesem Dossier dargestellten Studienpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In die Untersuchungen der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)
  - Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)[25]
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST)
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der EQ-5D VAS[25] und der Subskala zur Erhebung der Symptomatik des Fragebogens FACT-O, des FOSI[26]
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des Fragebogens FACT-O
  - und der abgeleiteten Subskala TOI
- Sicherheit:
  - UE
  - SUE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE, die zum Tod führen
  - UE mit einem CTCAE-Grad ≥3
  - UE nach SOC und PT
  - UE nach PT mit einem CTCAE-Grad ≥3

[25] Studie SOLO2.
[26] Studie 19.

- SUE nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse

In Tabelle 4-65 wird ein Überblick über den Zusatznutzen von Olaparib hinsichtlich Mortalität, Morbidität, patientenberichtete Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse gegeben. Aufgeführt sind alle für die Ableitung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte in den Studien. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Mortalität, und ein erheblicher Zusatznutzen für Morbidität ohne relevante Unterschiede in der patientenberichteten Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte der Erhaltungstherapie mit Olaparib, die insgesamt zu keinem Zusatznutzen bei den unerwünschten Ereignissen führen.

Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Studie 19	98/136 (72,1)	29,8	112/129 (86,8)	27,8	0,73 [0,55;0,95]; 0,0214	
Studie 19 BRCAm	49/74 (66,2)	34,9	50/62 (80,6)	30,2	0,62 [0,42;0,93]; 0,0214	
SOLO2	45/196 (23,0)	NE[a]	27/99 (27,3)	NE[a]	0,80 [0,50;1,31]; 0,4267	
Morbidität						
Bestätigter Progress (PFS)						Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Studie 19	60/136 (44,1)	8,4	94/129 (72,9)	4,8	0,35 [0,25;0,49]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	26/74 (35,1)	11,2	46/62 (74,2)	4,3	0,18 [0,10;0,31]; <0,0001	
SOLO2	107/196 (54,6)	19,1	80/99 (80,8)	5,5	0,30 [0,22;0,41]; <0,0001	
Zweiter bestätigter Progress (PFS2)						
SOLO2	70/196 (35,7)	NE	49/99 (49,5)	18,4	0,50 [0,34;0,72]; 0,0002	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)						
Studie 19	106/136 (77,9)	13,3	124/128 (96,9)	6,7	0,39 [0,30;0,52]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	55/74 (74,3)	15,6	59/62 (95,2)	6,2	0,33 [0,22;0,49]; <0,0001	
SOLO2	92/196 (46,9)	27,9	79/99 (79,8)	7,1	0,28 [0,21;0,38]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)						
Studie 19	104/136 (76,5)	19,1	119/128 (93,0)	14,8	0,53 [0,40;0,69]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	53/74 (71,6)	21,4	56/62 (90,3)	15,3	0,43 [0,29;0,64]; <0,0001	
SOLO2	68/196 (34,7)	NE[b]	60/99 (60,0)	18,2	0,37 [0,26;0,53]; <0,0001	

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Patientenberichtete Endpunkte						
FOSI (Zeit bis Verschlechterung)						Kein Zusatznutzen
Studie 19	77/117 (65,8)	2,8	67/115 (58,3)	3,7	1,22 [0,88;1,71]; 0,1579	
Studie 19 BRCAm	45/66 (68,2)	2,8	35/56 (62,5)	3,7	1,15 [0,74;1,81]; 0,4621	
EQ-5D VAS (Zeit bis Verschlechterung)						
SOLO2	113/187 (60,4)	12,5	60/97 (61,9)	5,6	0,77 [0,56;1,06]; 0,0929	
FACT-O (Zeit bis Verschlechterung)						
Studie 19	48/114 (42,1)	10,2	42/111 (37,8)	7,4	0,90 [0,59;1,37]; 0,7338	
Studie 19 BRCAm	24/63 (38,1)	NE	18/53 (34,0)	8,3	0,96 [0,52;1,80]; 0,7282	
SOLO2	91/183 (49,7)	19,4	41/94 (43,6)	16,2	0,98 [0,68;1,44]; 0,8413	
TOI (Zeit bis Verschlechterung)						
Studie 19	54/115 (47,0)	7,5	42/111 (37,8)	7,4	1,12 [0,75;1,69]; 0,6805	
Studie 19 BRCAm	29/64 (45,3)	7,5	21/53 (39,6)	5,1	1,01 [0,58;1,81]; 0,8910	
SOLO2	107/186 (57,5)	12,9	47/95 (49,5)	14,5	1,09 [0,78;1,56]; 0,5512	

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit						
UE						Kein Zusatznutzen
Studie 19	132/136 (97,1)	0,1	119/128 (93,0)	0,3	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	
Studie 19 BRCAm	72/74 (97,3)	0,1	58/62 (93,5)	0,3	1,92[1,34;2,77]; 0,0012	
SOLO2	192/195 (98,5)	0,1	94/99 (94,9)	0,2	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	
SUE						
Studie 19	31/136 (22,8)	67,9	11/128 (8,6)	42,0	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	
Studie 19 BRCAm	19/74 (25,7)	67,9	6/62 (9,7)	42,0	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	
SOLO2	35/195 (17,9)	NE	8/99 (8,1)	NE	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	
Therapieabbruch aufgrund von UE						
Studie 19	8/136 (5,9)	NE	2/128 (1,6)	NE	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	
Studie 19 BRCAm	6/74 (8,1)	NE	0/62	NE	RR[c]: 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010	
SOLO2	21/195 (10,8)	NE	2/99 (2,0)	NE	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
Studie 19	2/136 (1,5)	NE	0/128	NE	RR[c]: 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158	
Studie 19 BRCAm	2/74 (2,7)	NE	0/62	NE	RR[c]: 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513	
SOLO2	1/195 (0,5)	NE	0/99	NE	RR[c]: 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938	
UE mit einem CTCAE-Grad ≥3						
Studie 19	59/136 (43,4)	22,9	28/128 (21,9)	NE	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	
Studie 19 BRCAm	31/74 (41,9)	56,8	11/62 (17,7)	NE	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	
SOLO2	72/195 (36,9)	NE	18/99 (18,2)	NE	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	

a: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten.
b: Mediane TSST im Behandlungsarm mit Olaparib noch nicht erreicht.

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	

c: Keine Ereignisse im Placebo-Arm, HR nicht berechenbar, daher wird das RR zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress oder Tod, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Durch die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen [17]. Die praktische Verwendbarkeit des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Krebstherapie wird jedoch durch den unbestimmten Einfluss nachfolgender Therapien beeinträchtigt, die eine eindeutige Quantifizierung des Effektes der zu untersuchenden Intervention als einzelne Komponente der gesamten Therapie erschweren [14-16].

Bei der Behandlung mit Olaparib in der Studie 19, in der die Patientinnen bis zu acht Jahre nach Beginn der Studie beobachtet wurden, zeigte sich im Vergleich zum Placebo-Arm der Studie ein signifikanter Überlebensvorteil. Zum Zeitpunkt der finalen OS-Auswertung waren mit 28% noch doppelt so viele Patientinnen im Olaparib-Arm als im Placebo-Arm (13%) am Leben. Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation der Studie 19 vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,73 [0,55;0,95]; 0,0214). Dies trifft auch für die Population der Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation der Studie 19 zu (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42;0,93]; 0,0214). Dies entspricht einer Risikoverminderung im gleichen Zeitraum zu versterben um 27% (38% bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation) und einer Verlängerung des medianen Überlebens um zwei Monate (fünf Monate bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation). In SOLO2 lag das HR numerisch zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,50;1,31]; 0,4267). In SOLO2 ist das mediane Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, da die SOLO2 eine deutlich kürzere Beobachtungsdauer als Studie 19 aufweist. Zum Zeitpunkt der Auswertung sind im Olaparib-Arm 45 von 196 Patientinnen (23%) verstorben, im Placebo-Arm 27 von 99 Patientinnen (27%). Die Daten sind als unreif zu betrachten.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens könnte die Tatsache, dass PARP-Inhibitoren mittlerweile in vielen Ländern verfügbar sind, eine wichtige Rolle spielen. So ist der Auswertung zu Folgetherapien zu entnehmen, dass bei aktuellem Datenschnitt schon mehr als

ein Viertel der Patientinnen im Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben, was eventuell zu einer Unterschätzung des positiven Effektes von Olaparib auf das Gesamtüberleben führt. Auf Verlangen der EMA wurde eine auf Patientenebene gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens der beiden Studien (Studie 19 und SOLO2) durchgeführt. Das mediane Überleben betrug für Patientinnen des Olaparib-Arms 38 Monate, im Placebo-Arm waren es 32 Monate, es ergab sich also ein um sechs Monate verlängertes medianes Überleben unter der Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI] 0,74 [0,59;0,94]). Diese Analyse unterstützt damit den Beleg einer relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Olaparib aus der Studie 19.

Fazit Gesamtüberleben

Es ist also von einem Beleg für eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens auszugehen. Dies ist in Anbetracht der eingeschränkten Lebenserwartung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein bedeutender, noch nie erreichter therapierelevanter Nutzen der Erhaltungstherapie mit Olaparib, bei der neben dem verlängerten Gesamtüberleben außerdem der Erhalt der Lebensqualität ein herausragendes Therapieziel ist. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit für die Gesamtpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Morbidität

Das Ziel einer Erhaltungstherapie bei einer unheilbaren und tödlichen Erkrankung wie dem rezidivierten Ovarialkarzinom ist eine möglichst lange Erhaltung der Tumorremission, also eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit bei guter Lebensqualität sowie der Vermeidung der Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie. Die Patientenrelevanz liegt dabei im Hinauszögern eines Progresses (operationalisiert als PFS und PFS2) sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren, zytotoxischen Folgetherapie (operationalisiert als TFST und TSST) mit für die Patientin körperlich und psychosozial belastenden Folgen und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Bestätigter Progress (PFS und PFS2)

Für progressionsfreies Überleben (PFS) liegt in beiden Studien ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 0,35 ([95%-KI]; p-Wert: [0,25;0,49]; <0,0001) auf. Bei Patientinnen der Studie 19 mit pathogener BRCA-Mutation wurde der Progress bzw. der Tod im Olaparib-Arm im Vergleich zur zVT ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant hinausgezögert (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10;0,31]; <0,0001). In SOLO2 beträgt das HR 0,30 ([95%-KI]; p-Wert: [0,22;0,41]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben um 65% (Studie 19 Gesamtpopulation), 82% (Studie 19 BRCAm) bzw. 70% (SOLO2) und einer Verlängerung des medianen PFS um vier, sieben bzw. 14 Monate.

Für PFS2 liegt in SOLO2 ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,34;0,72]; 0,0002) zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. Dies entspricht einer

Risikoverminderung ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben um 50%. Das mediane PFS2 wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten. Da jedoch nach 18 Monaten noch 71,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm (52,4% im Placebo-Arm, jeweils basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer) ohne zweiten Progress waren, ist auch bei den medianen Zeiten von einem deutlichen Vorteil der Behandlung mit Olaparib auszugehen.

Das statistisch signifikante und klinisch relevante verlängerte progressionsfreie Überleben unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib in beiden Studien belegt eine bisher nicht erreichte patientenrelevante große Verbesserung im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen. Die Patientinnen können unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erfahren, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut vor dem Progress, ihrem eigenen Tod und den Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen.

Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod (TFST und TSST)

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) liegt in beiden Studien und beiden Subpopulationen der Studie 19 ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 0,39 ([95%-KI]; p-Wert: [0,30;0,52]; <0,0001) auf. Bei den Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation zeigten sich konsistente Ergebnisse zur Gesamtpopulation (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,33 [0,22;0,49]; <0,0001). In SOLO2 beträgt das HR 0,28 ([95%-KI]; p-Wert: [0,21;0,38]; <0,0001). Die erste Folgetherapie oder der Tod konnte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo um sieben Monate (Studie 19 Gesamtpopulation), zehn (Studie 19 BRCAm) bzw. 21 Monate (SOLO2) verzögert werden. Dies entspricht einer Risikoverminderung für die Initiierung einer ersten Folgetherapie oder zu versterben um 61%, 67% bzw. 72%.

In Studie 19 hat der Großteil der Patientinnen (78% im Olaparib-Arm und 97% im Placebo-Arm) bereits eine Folgetherapie begonnen. In SOLO2 ist aufgrund der insgesamt kürzeren Studienlaufzeit sowie eines deutlich verlängerten PFS im Olaparib-Arm die mediane Zeit bis zur TFST noch nicht erreicht. Das gilt folglich auch für TSST.

Für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST) liegt in beiden Studien ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib vor. Die Gesamtpopulation der Studie 19 weist ein HR von 0,53 ([95%-KI]; p-Wert: [0,40;0,69]; <0,0001) auf. Bei den Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation zeigten sich konsistente Ergebnisse zu der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,43 [0,29;0,64]; <0,0001). In SOLO2 beträgt das HR 0,37 ([95%-KI]; p-Wert [0,26;0,53]; <0,0001). Dies entspricht einer Risikoverminderung um 47%, 57% bzw. 63%. Die zweite Folgetherapie oder der Tod konnte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo um rund vier Monate (Studie 19) bzw. sechs Monate (Studie 19 BRCAm) verzögert werden. In SOLO2 wurde im Placebo-Arm TSST bei 61% der Patientinnen dokumentiert und die mediane TSST betrug 18,2 Monate. Im Olaparib-Arm wurde die mediane TSST noch nicht erreicht.

Damit wurde in beiden Studien und deren Subpopulationen eine statistisch und klinisch relevante Verzögerung der ersten und zweiten Folgetherapie belegt. Dies ist ein bedeutender

Vorteil der Erhaltungstherapie mit Olaparib, da die Intervalle des progressionsfreien Überlebens bis zur ersten und zweiten Folgetherapie erhalten bleiben und die wirksame Erhaltungstherapie mit Olaparib somit alle weiteren therapeutischen Optionen offen hält.

Da es sich bei den Folgetherapien in der Regel um Chemotherapien handelt, erlebten die Patientinnen eine relevante und wünschenswerte Verzögerung bis zum Einleiten von weiteren zytotoxischen Chemotherapien. Es handelt sich hier also um einen Beleg eines patientenrelevanten Vorteils im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen durch Nebenwirkungen der Folgetherapien.

Fazit Morbidität

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit für die Gesamtpopulation für den Endpunkt Morbidität **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es handelt sich hier um eine für die Patientinnen spürbare große Verzögerung des Progresses sowie des Einsatzes weiterer Folgetherapien und der damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Patientenberichtete Endpunkte

Hinsichtlich der patientenberichteten Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.

Deskriptiv lässt sich jedoch feststellen, dass die Patientinnen beider Studien zu Studienbeginn eine gute und in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Lebensqualität - gemessen anhand des FACT-O und des TOI - zeigten. Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-O und des TOI wurde in beiden Studien keine statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verbesserung beobachtet. Die Werte der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren bereits zu Beginn der Studien hoch und können sich folglich nur schwer verbessern. Auch die Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten für die Skalen FACT-O und TOI in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der vorliegenden Therapiesituation des rezidivierten Ovarialkarzinoms ist das primäre Therapieziel eine Verlängerung des Überlebens verbunden mit einer möglichst langen rezidivfreien, symptomfreien Zeit sowie dem Erhalt der Lebensqualität. Unter Olaparib ist eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zu beobachten, die mit einer stabilen Lebensqualität (gemessen anhand des FACT-O) einhergeht.

Fazit patientenberichtete Endpunkte

Da die Analysen der patientenberichteten Endpunkte weder für die patientenberichtete Symptome, noch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen zeigten, ergibt sich somit **kein Zusatznutzen**. Die Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstreichen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patientinnen wertvolle Lebenszeit. Es ist bemerkenswert, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung und folglich keine Nebenwirkungen erfahren. Dies zeigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Sicherheit

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist zu beachten, dass die Quantifizierung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber dem beobachtenden Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt. Beobachtendes Abwarten ist definiert als ein Vorgehen, bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen regelhaft durchzuführen sind, und die Behandlung ausschließlich patientenindividuell und symptomorientiert nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgt. Demnach wird hier der Vergleich einer biologisch aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator dargestellt. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr unerwünschte Ereignisse zu erwarten als bei Einnahme eines inaktiven Komparators. Daher müssen für die Interpretation auch die erwünschten Effekte des aktiven Medikamentes berücksichtigt werden. Im Fall von Olaparib ist dies die Verlängerung der Zeit bis zum bestätigten Progress (PFS und PFS2), der Zeit bis zum ersten und zweiten klinisch bestätigten Progress (TFST und TSST), sowie des Gesamtüberlebens. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Es zeigen sich unter der Behandlung mit Olaparib häufiger UE aller Grade und UE mit CTCAE-Grad ≥3 als unter Placebo. Hinsichtlich SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu den UE, welche in Studie 19 und/oder SOLO2 statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkamen, zählen Fatigue, Husten, Dyspnoe, Anämie, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Geschmackstörungen, Kopfschmerzen und erhöhtes Serumkreatinin. Alle diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Das einzige UE mit CTCAE-Grad ≥3, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Olaparib in der Regel von geringer bis mittelschwerer Belastung für die Patientinnen, so dass es nicht zur Verschlechterung der Lebensqualität bzw. zum Therapieabbruch führt und von erfahrenen Gynäkologen und Onkologen gut zu behandeln ist.

Fazit Sicherheit

Bei der Betrachtung des Endpunkts **Sicherheit** zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis

mittelschwer waren, nicht zum Therapieabbruch führten und von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar waren. Unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Dies zeigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen mit einer Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass eine Behandlung von Patientinnen der Zielpopulation mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele einer Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation signifikante, klinisch relevante und patientenrelevante Vorteile gegenüber dem beobachtenden Abwarten bietet. Olaparib erzielte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum ersten und zweiten bestätigten Progress, sowie der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie oder Tod. Auch wenn die Erhaltungstherapie mit Olaparib mit einem häufigeren Auftreten unerwünschter Ereignisse einhergeht als das beobachtende Abwarten, wurde im Vergleich zum beobachtenden Abwarten kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität beobachtet.

Für die Kategorie **Mortalität** liegt für die Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten durch die bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Die Analyse der Ergebnisse in der Kategorie **Morbidität** zu den Endpunkten bestätigter Progress (PFS, PFS2) und Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST, TSST) ergab **einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, der sich in einer für die Patientinnen spürbaren großen Verzögerung des Progresses und dem Einsatz weiterer Folgetherapien inklusive der damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen einer folgenden Chemotherapie begründen lässt. Dieser Zusatznutzen bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Die Ergebnisse zur **patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität** und der **patientenberichteten Morbidität** unterstreichen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als die für die Patientinnen wertvolle Lebenszeit. Es ist bemerkenswert, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung und folglich keine Nebenwirkungen erfahren. Dies bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Bei der Betrachtung des Endpunkts **Sicherheit** zeigte sich, dass die unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger auftretenden Nebenwirkungen ganz überwiegend leicht bis

mittelschwer waren, nicht zum Therapieabbruch führten und von erfahrenen Gynäkologen/ Onkologen gut behandelbar waren. Unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Dies bestätigt sich auch für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation.

Bei einem großen bis deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit, einem gut behandelbaren Sicherheitsprofil und einer gleichbleibenden Lebensqualität ist insgesamt von einem beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen. Die Patientinnen erhalten mit Olaparib eine wirksame Therapieoption, mit der einige von ihnen über eine sehr lange Zeit mit ihrer unheilbaren Erkrankung ein erfüllendes Leben führen können.

In der **Gesamtschau** der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der unheilbaren Erkrankung ergibt sich gegenüber der zVT, im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, aufgrund:

- einer für die betroffenen Frauen weit mehr als moderaten Verlängerung der Überlebenszeit und
- einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens

ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Olaparib für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

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 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Dies trifft auch für die Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation zu.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[27], Molenberghs 2010[28]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006[29]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[30]) 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.

[27] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[28] *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.*
[29] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[30] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie D0810C00019 (Studie 19)

A Phase II, randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens.

Quellen:

- Studienbericht [20, 36, 86]
- Registereinträge [75-79]
- Publikationen [67-74]
- Zusatzdokumente [38, 84, 85]

Studie D0816C00002 (SOLO2)

A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy.

Quellen:

- Studienbericht [35, 88-90]
- Registereinträge [80-83]
- Publikationen [65, 66]
- Zusatzdokumente [85, 87]

4.7 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] Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017.
[2] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371-82. Epub 2009/10/02.
[3] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2011;61(3):183-203. Epub 2011/04/28.

[4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. November 2017.
[5] Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.
[6] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.
[7] Ledermann JA, Colombo N, Sessa C, Committee EG. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. eUpdate – Ovarian Cancer Treatment Recommendations. 2016. 24 Suppl 6. Verfügbar unter: http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations. [Zugriffsdatum: 29.08.2017].
[8] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
[9] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2018.
[10] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-136, Olaparib zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. 2017.
[11] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidivierten Ovarialkarzinoms. 2012.
[12] Wong SS-L, 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(4):451.
[13] G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 17. November 2017. In Kraft getreten am 13. März 2018.
[14] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
[15] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010.
[16] Thigpen JT. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):121-9.
[17] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
[18] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 22 September 2017.
[19] Center for Drug Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. *Food and Drug Administration (FDA)*. 2007:1-19.

[20] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Clinical Study Report Edition 3. D0810C00019 Clinical Study Report. 2013.
[21] DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
[22] European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R2). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/1995. 2016.
[23] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
[24] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Caprelsa (vandetanib). 2011.
[25] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Inlyta (axitinib). 2012.
[26] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Xalkori (crizotinib). 2012.
[27] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Giotrif (afatinib). 2013.
[28] Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98 -. 2005. 1 BvR 347/98. Verfügbar unter: http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html. [Zugriffsdatum: 20.03.2018].
[29] LSG Baden-Württemberg: Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B 2005.
[30] Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(4):750-5.
[31] Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):493-9.
[32] Cesario SK, Nelson LS, Broxson A, Cesario AL. Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(5):609-17.
[33] Häuser W. Pharmakotherapie in der Psychoonkologie. *Onkologische Welt*. 2010;32(4).
[34] Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1134-40. Epub 2017/06/24.
[35] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Clinical Study Report. Januar 2017.
[36] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum

containing regimens - Clinical Study Report D0810C00019 Addendum Edition 3. 2016.
[37] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
[38] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Studie 19 - Zusatzanalysen. 2017.
[39] Florence Joly, Anne Floquet, Elsa Kalbacher, Natacha Heutte, Dominique Berton-Rigaud, Olivier Tredan, et al. Long term quality of life among epithelial ovarian cancer patients: The GINECO case/control VIVROVAIRE Study. ESMO conference. Publication number: 940PD. 2017.
[40] Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1155-63.
[41] Rustin GJ. What surveillance plan should be advised for patients in remission after completion of first-line therapy for advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(11 Suppl 2):S27-8.
[42] Rustin GJ. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 8:viii45-viii8.
[43] G-BA. Obinutuzumab - Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2014.
[44] G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015.
[45] Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84. Epub 2007/05/10.
[46] Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
[47] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
[48] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70. Epub 2007/12/25.
[49] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1309-16. Epub 2014/04/02.
[50] Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1809-17. Epub 2001/03/17.
[51] Chie W-C, Greimel E. Quality of Life of Patients with Ovarian Cancer. In: Farghaly S. Ovarian Cancer - Clinical and Therapeutic Perspectives. InTech; 2012.
[52] Beaumont J, Yount S, Lalla D, Lubeck D, Derynck M, Karlan B, et al. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):16021.
[53] Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J, et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach

of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):280-7.

[54] Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7. Epub 2006/12/13.

[55] Ryerson AB, Eheman C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1053-61. Epub 2007/05/02.

[56] Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, et al. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(4):359-66. Epub 2013/10/30.

[57] Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2013;128(3):573-8. Epub 2012/12/12.

[58] Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):396-405. Epub 2014/03/04.

[59] Pokrzywinski R, Secord AA, Havrilesky LJ, Puls LE, Holloway RW, Lewandowski GS, et al. Health-related quality of life outcomes of docetaxel/carboplatin combination therapy vs. sequential therapy with docetaxel then carboplatin in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer: results from a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):505-10. Epub 2011/09/29.

[60] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.

[61] European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 2016.

[62] European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996.

[63] IQWiG. Allgemeine Methoden Version 5.0. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. 2017.

[64] Kvitkina T, ten Haaf A, Reken S, McGauran N, Wieseler B. [Patient-relevant outcomes and surrogates in the early benefit assessment of drugs: first experiences]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2014;108(8-9):528-38. Epub 2014/12/20.

[65] Pujade-Lauraine E LJ, Selle F, et al, and the SOLO2/ENGOTOv21 investigators,. Correction to Lancet Oncol 2017; 18: 1274-84 (The Lancet Oncology (2017) 18(9) (1274-1284) (S1470204517304692) (10.1016/S1470-2045(17)30469-2)). *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):e510.

[66] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84.

[67] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian

cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial.[Erratum appears in Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):e158; PMID: 25846095]. *Lancet Oncology*. 2015;16(4).

[68] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1382-92.

[69] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.

[70] Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 2016;122(12):1844-52.

[71] Dougherty BA, Lai Z, Hodgson DR, Orr MCM, Hawryluk M, Sun J, et al. Biological and clinical evidence for somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 as predictive markers for olaparib response in highgrade serous ovarian cancers in the maintenance setting. *Oncotarget*. 2017;8(27):43653-61.

[72] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579-89.

[73] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2016;115(11):1313-20.

[74] Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using functional assessment of cancer therapy-general mapping algorithms. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2015;7:615-27.

[75] ClinicalTrials.gov. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens. 2017. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545?term=D0810C00019&rank=1. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[76] ICTRP. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[77] ICTRP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003439-18-GB. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[78] EU CTR. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. 2017. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003439-18/DE. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[79] PharmNet.Bund. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens 2018. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=5&_changebranch=true. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[80] ClinicalTrials.gov. NCT01874353 - Titel: Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[81] ICTRP. EUCTR2013-001211-75-GB - Titel: Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001211-75-GB. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[82] ICTRP. JPRN-JapicCTI-132359 - Titel: Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=JPRN-JapicCTI-132359. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[83] EU CTR. 2013-001211-75 - Titel: A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Respone Following Platinum based Chemotherapy. 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75. [Zugriffsdatum: 16.03.2018].

[84] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Consolidated post-hoc Analyses for benefit assessment pursuant to Section 35a of the German Social Code Book V (SGB V). Post-hoc Analyses D0810C00019. 2015.

[85] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Gepoolte Zusatzanalysen OS. Studie 19 und SOLO2. 2017.

[86] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Clinical Study Report D0810C00019 Addendum Edition 3, Section 11 Tables and Figures. 2016.

[87] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Zusatzanalysen. 2018.

[88] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Clinical Study Report China: A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib

Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy: China Cohort. 2017.

[89] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Clinical Study Report. Section 11 Figures. 2016.

[90] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Clinical Study Report. Section 11 Tables. 2016.

[91] European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 150 Joint CHMP Response Assessment Report. Overview and list of questions. Rev. 10.16. 2017.

[92] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Studie 19 - Statistical Analysis Plan. Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2013.

[93] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Statistical Analysis Plan. 2016.

[94] Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, De Gregorio N, et al. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynäkologe*. 2014;47:1-8.

[95] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Oktober 2016.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[31]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[31] 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

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-67, Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von AstraZeneca durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaparib im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 2. April 2018

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	3. April 2018
Zeitsegment	1947 bis 02.04.2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [12]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	2.957
2	exp olaparib/	2.907
3	lynparza.mp.	144
4	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	658
5	763113-22-0.rn.	2.430
6	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	160
7	or/1-6	3.065
8	exp ovary cancer/ or exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/	132.193
9	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc*or choriocarc* or neoformation).mp.	4.934.315
10	ovar*.mp.	401.598
11	9 and 10	192.046
12	exp peritoneum cancer/ or exp carcinomatous peritonitis/ or exp peritoneum tumor/	23.728
13	(peritone* or retroperitone*).mp.	255.180
14	9 and 13	92.585
15	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	3.416
16	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	1.484.392
17	9 and 16	460.219
18	exp endocrine tumor/ or exp genital tract cancer/ or exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/ or exp ovary disease/ or exp adnexa disease/ or exp gynecologic disease/	1.110.946

19	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	25.133
20	8 or 11 or 12 or 14 or 15 or 17 or 18 or 19	1.483.561
21	random*.tw.	1.297.403
22	placebo*.mp.	420.696
23	double-blind*.tw.	191.467
24	21 or 22 or 23	1.548.942
25	7 and 20 and 24	322

Tabelle 4-68 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1947 to present: 3. April 2018

Datenbankname	MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	3. April 2018
Zeitsegment	1947 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [12]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	olaparib.mp.	760
2	lynparza.mp.	25
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	82
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	10
5	or/1-4	776
6	exp ovarian neoplasms/ or exp ovarian tumor/	76.719
7	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc* or choriocarc* or neoformation).mp.	3.678.405
8	ovar*.mp.	281.393
9	7 and 8	124.068
10	exp peritoneal neoplasms/	14.398
11	(peritone* or retroperitone*).mp.	165.141
12	7 and 11	60.477
13	exp fallopian tube neoplasms/	2.670
14	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	891.600
15	7 and 14	279.955

16	exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp ovarian disease/ or exp adnexal disease/ or exp gynecologic disease/	650.116
17	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	12.775
18	6 or 9 or 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17	904.546
19	randomized.mp.	732.656
20	randomized controlled trial.pt.	456.662
21	placebo.mp.	193.762
22	19 or 20 or 21	790.833
23	5 and 18 and 22	36

Tabelle 4-69 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Februar 2018

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Februar 2018
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	3. April 2018
Zeitsegment	Bis Ende Februar 2018
Suchfilter	kein Filter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	olaparib.mp.	155
2	lynparza.mp.	15
3	(AZD-2281 or AZD2281).mp.	18
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436).mp.	4
5	or/1-4	157
6	exp ovarian neoplasms/ or exp Folate Receptor 1/	1.231
7	(neoplas* or canc* or carc* or tumo?r* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc*or choriocarc* or neoformation).mp.	128.919
8	ovar*.mp.	11.194
9	7 and 8	5.292
10	exp peritoneal neoplasms/	176
11	(peritone* or retroperitone*).mp.	4.734
12	7 and 11	1.533
13	exp fallopian tube neoplasms/	44
14	(fallopian tube* or epithel* or uterine tube* or tube* uterine or utero tubal or oviduct* or salpin* or endocrine gland* or genital or abdominal).mp.	35.731
15	7 and 14	6.874

16	exp endocrine gland neoplasms/ or exp genital neoplasms, female/ or exp genital diseases, female/ or exp abdominal neoplasms/ or exp Ovarian Diseases/ or exp Adnexal Diseases/ or exp Genital Diseases, Female/	13.720
17	(ovar* disease* or adnex* disease* or gynecolo* disease*).mp.	371
18	6 or 9 or 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17	22.999
19	5 and 18	101

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.ClinicalTrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTtrials.gov
Internetadresse	http://ClinicalTrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) [Condition] AND (olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku59436 OR ku 59436 OR ku-0059436) [Intervention]
Treffer	54

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku-0059436 OR ku59436 OR ku 59436 All Phases
Treffer	221

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	(("ovarian cancer" OR "fallopian tube cancer" OR "peritoneal cancer") AND (olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR "AZD 2281" OR "ku 0059436" OR ku0059436 OR ku59436 OR "ku 59436 OR ku-0059436"))
Treffer	25

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	?olaparib? (Active substance) OR ?lynparza? (Active substance) OR ?AZD2281? (Active substance) OR ?AZD-2281? (Active substance) OR ?AZD 2281? (Active substance) AND "ovarian cancer" (Textfelder)
Treffer	7

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	?olaparib? (Active substance) OR ?lynparza? (Active substance) OR ?AZD2281? (Active substance) OR ?AZD-2281? (Active substance) OR ?AZD 2281? (Active substance) AND "fallopian tube cancer" (Textfelder)
Treffer	3

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15. März 2018
Suchstrategie	?olaparib? (Active substance) OR ?lynparza? (Active substance) OR ?AZD2281? (Active substance) OR ?AZD-2281? (Active substance) OR ?AZD 2281? (Active substance) AND "peritoneal cancer" (Textfelder)
Treffer	1

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 4-70 (Anhang): Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	London S. Ovarian cancer: Olaparib of most benefit with BRCA mutation. At the AT THE ASCO ANNUAL MEETING 2013. Oncology Report 2013; (SEPT): 12	A7: keine Vollpublikation, kurze Zusammenfassung der Studie
2	Dockery LE; Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2017;147(3):509-13.	A5: Keine randomisierte kontrollierte Studie
3	Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, Runswick S, Hodgson DR, Timms KM, et al. Long-term responders on olaparib maintenance in high-grade serous ovarian cancer: Clinical and molecular characterization. Clinical Cancer Research. 2017;23(15):4086-94.	A4: Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet

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)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 4-71 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
ClinicalTrials.gov	54	52 (Laufende Nr. 1-52)	2
EU-CTR	25	23 (Laufende Nr. 53-75)	2
ICTRP	221	217 (Laufende Nr. 76-292)	4
PharmNet.Bund	7	6 (Laufende Nr. 293-298)	1
Summe	Σ=307	Σ=298	Σ=9

Tabelle 4-72 (Anhang): Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Olaparib

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[1]	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494442	A5 Keine RCT
[2]	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516373	A5 Keine RCT
[3]	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[4]	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628251	A1 Falsche Population
[5]	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783	A5 Keine RCT
[6]	NCT01081951	Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081951	A2 Falsche Intervention
[7]	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648	A7 Keine Studienergebnisse
[8]	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067	A2 Falsche Intervention
[9]	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418	A2 Falsche Intervention
[10]	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349	A2 Falsche Intervention
[11]	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650376	A5 Keine RCT
[12]	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661868	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[13]	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986	A1 Falsche Population
[14]	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990	A1 Falsche Population
[15]	NCT02208375	A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375	A5 Keine RCT
[16]	NCT02262273	OSCA - Olaparib Standard of CAre Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262273	A5 Keine RCT
[17]	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020	A2 Falsche Intervention
[18]	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340611	A5 Keine RCT
[19]	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345265	A5 Keine RCT
[20]	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392676	A7 Keine Studienergebnisse

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[21]	NCT02418624	Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624	A5 Keine RCT
[22]	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600	A2 Falsche Intervention
[23]	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476968	A5 Keine RCT
[24]	NCT02477644	Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644	A1 Falsche Population
[25]	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404	A5 Keine RCT
[26]	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489006	A7 Keine Studienergebnisse
[27]	NCT02489058	A Study of Long-Term Responders on Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489058	A5 Keine RCT
[28]	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266	A1 Falsche Population
[29]	NCT02503436	C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503436	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[30]	NCT02511795	AZD1775 Combined With Olaparib in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511795	A5 Keine RCT
[31]	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571725	A5 Keine RCT
[32]	NCT02677038	Olaparib for BRCAness Phenotype in Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677038	A5 Keine RCT
[33]	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681237	A5 Keine RCT
[34]	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318	A5 Keine RCT
[35]	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004	A5 Keine RCT
[36]	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822157	A2 Falsche Intervention
[37]	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855697	A5 Keine RCT
[38]	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889900	A5 Keine RCT
[39]	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[40]	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953457	A5 Keine RCT
[41]	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983799	A5 Keine RCT
[42]	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063710	A5 Keine RCT
[43]	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079687	A5 Keine RCT
[44]	NCT03106987	A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106987	A7 Keine Studienergebnisse
[45]	NCT03117933	Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With BRCA Mutated Platinum-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117933	A1 Falsche Population
[46]	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161132	A5 Keine RCT
[47]	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627	A5 Keine RCT
[48]	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278717	A7 Keine Studienergebnisse
[49]	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314740	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[50]	NCT03378297	IMPACT: A Non-randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378297	A5 Keine RCT
[51]	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402841	A5 Keine RCT
[52]	NCT03462342	Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462342	A2 Falsche Intervention
EU-CTR			
[53]	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10	A5 Keine RCT
[54]	2007-007622-22	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22	A2 Falsche Intervention
[55]	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[56]	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15	A5 Keine RCT
[57]	2013-001551-13	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13	A1 Falsche Population
[58]	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30	A1 Falsche Population
[59]	2013-005137-20	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic B.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005137-20	A1 Falsche Population
[60]	2014-001589-85	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Pr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001589-85	A1 Falsche Population
[61]	2014-002014-22	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation posistive previously treated advanced ocarium cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002014-22	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[62]	2014-003438-20	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20	A2 Falsche Intervention
[63]	2014-004027-52	Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer trea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52	A1 Falsche Population
[64]	2015-000734-30	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Effectiveness and Safety of Lynparza (Olaparib) Capsules Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed somatic or germli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30	A5 Keine RCT
[65]	2015-001141-80	Phase Ib/II study to evaluate the efficacy and tolerability of PM01183 in combination with olaparib in patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001141-80	A2 Falsche Intervention
[66]	2015-003883-36	Single arm feasibility of multi-maintenance olaparib after disease recurrence in participants with platinum sensitive BRCAm high grade serous ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36	A5 Keine RCT
[67]	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[68]	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A5 Keine RCT
[69]	2015-005838-22	Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22	A7 Keine Studienergebnisse
[70]	2016-000559-28	Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with BRCA mutated platinum–resistant ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28	A1 Falsche Population
[71]	2016-003346-90	A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a PARPi and Res.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90	A7 Keine Studienergebnisse
[72]	2016-004850-14	Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14	A1 Falsche Population
[73]	2017-001192-23	A proof of concept, multi-centre, clinical trial of the combination cediranib-olaparib at the time of disease progression on PARP inhibitor in ovarian cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[74]	2017-002361-22	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002361-22	A1 Falsche Population
[75]	2017-002767-17	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17	A5 Keine RCT
ICTRP			
[76]	ACTRN12613000924752	ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000924752	A2 Falsche Intervention
[77]	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Falsche Population
[78]	ACTRN12617000855325	A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BReast CAncer susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325	A5 Keine RCT
[79]	ACTRN12617001000392	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 3 substudies 6 - 8: olaparib plus durvalumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001000392	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[80]	DRKS00006235	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006235	A1 Falsche Population
[81]	DRKS00009557	Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009557	A1 Falsche Population
[82]	DRKS00011413	A Randomized Phase II Trial to Assess the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel / Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD Patients With Deleterious BRCA1/2 Tumor or Germline Mutation and/or HRD Score High). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011413	A1 Falsche Population
[83]	EUCTR2006-006458-91-SE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated breast cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006458-91-SE	A5 Keine RCT
[84]	EUCTR2006-006459-10-DE	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006459-10-DE	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[85]	EUCTR2007-007622-22-GB	A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007622-22-GB	A2 Falsche Intervention
[86]	EUCTR2008-000062-24-ES	Ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, de AZD2281 oral en combinación con Cisplatino, para valorar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con tumores sólidos avanzados, y para valorar la eficacia como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo A Phase I/II, Open Label, Multi-centre Study of AZD2281 Administered Orally in Combination with Cisplatin, to Assess the Safety and Tolerability in Patients with Advanced Solid Tumours, and to Assess Efficacy in the Neoadjuvant Setting for Patients with Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000062-24-ES	A5 Keine RCT
[87]	EUCTR2008-002608-25-AT	A Phase I/II randomised, double-blind, multi-centre study to assess the efficacy of AZD2281 when given in combination with paclitaxel in the 1st or 2nd line treatment of patients with metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002608-25-AT	A1 Falsche Population
[88]	EUCTR2009-015970-36-NL	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015970-36-NL	A2 Falsche Intervention
[89]	EUCTR2011-000601-49-GB	TOPARP: Trial of Olaparib in Patients with Advanced Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000601-49-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[90]	EUCTR2013-003839-30-GB	Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA mutated high risk HER2 negative primary breast cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003839-30-GB	A1 Falsche Population
[91]	EUCTR2013-005590-41-NL	A phase I/II study of carboplatin-olaparib versus capecitabine in BRCA mutated metastatic breast cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005590-41-NL	A2 Falsche Intervention
[92]	EUCTR2014-002014-22-HU	An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation posistive previously treated advanced ocarium cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002014-22-HU	A5 Keine RCT
[93]	EUCTR2014-004027-52-DE	Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004027-52-DE	A1 Falsche Population
[94]	EUCTR2014-005095-28-IT	Olaparib as salvage treatment for cisplatin-resistant germ cell tumor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005095-28-IT	A5 Keine RCT
[95]	EUCTR2014-005586-75-ES	Maintenance therapy in patients with platinum-sensitive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005586-75-ES	A1 Falsche Population
[96]	EUCTR2015-000734-30-GB	An Open Label, Single Arm, Multicentre Study of Lynparza (Olaparib) Capsules in Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients (ORZORA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000734-30-GB	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[97]	EUCTR2015-001141-80-ES	Phase Ib/II study to evaluate the efficacy and tolerability of PM01183 in combination with olaparib in patients with advanced solid tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001141-80-ES	A2 Falsche Intervention
[98]	EUCTR2015-001605-14-GB	The OPERa study to assess the effectiveness and safety of Olaparib with Paclitaxel, in Western patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001605-14-GB	A1 Falsche Population
[99]	EUCTR2015-002811-13-GB	Platinum and PARP inhibitor for Neoadjuvant treatment of Triple NEgative and/or BRCA positive breast cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002811-13-GB	A1 Falsche Population
[100]	EUCTR2015-003883-36-GB	Feasibility of providing patients with platinum sensitive, high grade serous, BRCA mutated ovarian cancer with multiple treatments with olaparib after recurrence of their disease following treatment with platinum based chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003883-36-GB	A5 Keine RCT
[101]	EUCTR2015-004005-16-GB	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004005-16-GB	A5 Keine RCT
[102]	EUCTR2015-004364-11-FR	A TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF METRONOMIC CYCLOPHOSPHAMIDE, METFORMIN AND OLAPARIB IN ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004364-11-FR	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[103]	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A5 Keine RCT
[104]	EUCTR2015-005268-41-GR	Preoperative administration of olaparib with or without cisplatin in patients who are candidates for surgery of carcinoma of the head and neck. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005268-41-GR	A1 Falsche Population
[105]	EUCTR2015-005838-22-BE	Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovarian cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005838-22-BE	A2 Falsche Intervention
[106]	EUCTR2016-000300-28-DK	Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK	A1 Falsche Population
[107]	EUCTR2016-000559-28-GB	Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer and genetic mutation in BRCA. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000559-28-GB	A2 Falsche Intervention
[108]	EUCTR2016-001407-23-ES	A Phase II Clinical Trial to analyse the efficacy and safety of the treatment with Olaparib in patients diagnosed of metastatic or locally advanced breast cancer who show methylation in the promoter of the genes BRCA1 and/or 2 (COMETA-Breast study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001407-23-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[109]	EUCTR2016-002493-13-NL	Substantially improving the cure rate of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002493-13-NL	A1 Falsche Population
[110]	EUCTR2016-003346-90-PL	Retreatment with olaparib in patients with epithelian ovarian cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003346-90-PL	A7 Keine Studienergebnisse
[111]	EUCTR2016-003468-38-FR	Phase I/IIa study of concomitant radiotherapy with olaparib and temozolomide in unresectable high grade gliomas patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003468-38-FR	A2 Falsche Intervention
[112]	EUCTR2016-004850-14-ES	Olaparib and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tube Cancer patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004850-14-ES	A5 Keine RCT
[113]	EUCTR2017-001054-34-FR	Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-FR	A1 Falsche Population
[114]	EUCTR2017-001054-34-HU	Treatment with olaparib in patients with breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001054-34-HU	A1 Falsche Population
[115]	EUCTR2017-002361-22-DE	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients (VIOLETTE Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002361-22-DE	A1 Falsche Population
[116]	EUCTR2017-002767-17-AT	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-AT	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[117]	EUCTR2017-002767-17-NL	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-NL	A5 Keine RCT
[118]	EUCTR2017-002767-17-SI	Open-label phase IIIb Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002767-17-SI	A5 Keine RCT
[119]	ISRCTN10361292	A study for patients with advanced pancreatic cancer looking at adding olaparib to chemotherapy with radiotherapy (chemoradiation). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10361292	A1 Falsche Population
[120]	ISRCTN10841582	COMICE: A Randomised Double Blind Placebo Controlled Phase II Clinical Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced/Recurrent Cervical Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10841582	A1 Falsche Population
[121]	ISRCTN14784018	Trial of different drug and treatment combinations for patients with inherited genetic changes who are considering further therapy to treat their ovarian cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14784018	A2 Falsche Intervention
[122]	ISRCTN16320634	Does cediranib together with paclitaxel chemotherapy, or cediranib and olaparib, treat advanced endometrial cancer better than paclitaxel chemotherapy?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16320634	A2 Falsche Intervention
[123]	ISRCTN34386131	Efficacy and safety of olaparib in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukaemia patients with an 11q deletion or ATM mutation and relapsed/refractory patients with T-prolymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN34386131	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[124]	ISRCTN38690336	Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336	A5 Keine RCT
[125]	ISRCTN51253312	Olaparib and radiotherapy or olaparib and radiotherapy plus temozolomide in newly-diagnosed glioblastoma stratified by MGMT status. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51253312	A2 Falsche Intervention
[126]	ISRCTN52658296	Olaparib and radiotherapy In newly-diagnosed glioblastoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52658296	A2 Falsche Intervention
[127]	ISRCTN62346992	Dose escalation study of Olaparib in addition to cisplatin based concurrent chemoradiotherapy for patients with high risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN62346992	A1 Falsche Population
[128]	ISRCTN73164486	STOMP: Small cell lung cancer Trial of Olaparib (AZD2281) as Maintenance Programme. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73164486	A1 Falsche Population
[129]	JPRN-JapicCTI-070502	A Phase I, Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of AZD2281 Following Single and Multiple Oral Doses in Patients in Japan With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-070502	A5 Keine RCT
[130]	JPRN-JapicCTI-101080	A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101080	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[131]	JPRN-JapicCTI-132109	A Phase 1, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Doses of Olaparib Tablet in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132109	A5 Keine RCT
[132]	JPRN-JapicCTI-132360	SOLO-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132360	A1 Falsche Population
[133]	JPRN-JapicCTI-132389	Gold. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132389	A2 Falsche Intervention
[134]	JPRN-JapicCTI-142527	OlympiAD. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142527	A1 Falsche Population
[135]	JPRN-UMIN000009498	A Phase I/II, open-label, non-randomized, multi-center, dose escalation study of olaparib in combination with eribulin mesylate to assess the safety, tolerability, and efficacy in patients with recurrent or metastatic triple-negative-type breast cancer, who have received anthracycline and taxane agents. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009498	A1 Falsche Population
[136]	JPRN-UMIN000018721	Pharmacokinetic, pharmacodynamic and biomarker study of phase I/II study of olaparib in combination with eribulin mesylate for patients with recurrent or metastatic triple-negative-type breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018721	A1 Falsche Population
[137]	JPRN-UMIN000025521	Phase I Clinical Study of Oral Olaparib in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025521	A5 Keine RCT
[138]	KCT0002276	Phase II, single-arm study of olaparib monotherapy in relapsed small cell lung cancer patients with HR pathway gene mutations not limited to BRCA ½ mutations, ATM deficiency or MRE11A mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002276	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[139]	NCT00494234	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494234	A1 Falsche Population
[140]	NCT00494442	Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494442	A5 Keine RCT
[141]	NCT00515866	Study to Assess the Safety & Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Gemcitabine in Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515866	A1 Falsche Population
[142]	NCT00516373	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516373	A5 Keine RCT
[143]	NCT00516438	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Topotecan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516438	A2 Falsche Intervention
[144]	NCT00516724	Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516724	A2 Falsche Intervention
[145]	NCT00516802	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of PARP in Combination With Dacarbazine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516802	A5 Keine RCT
[146]	NCT00535353	AZD2281 and Irinotecan in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00535353	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[147]	NCT00572364	Open Label, Dose Escalation Phase I Study of AZD2281. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00572364	A5 Keine RCT
[148]	NCT00628251	Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628251	A1 Falsche Population
[149]	NCT00633269	Study Assessing Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of a Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor in Patients With Solid Metastatic Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00633269	A5 Keine RCT
[150]	NCT00678132	AZD2281 and Cisplatin Plus Gemcitabine to Treat Solid Tumor Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678132	A5 Keine RCT
[151]	NCT00679783	Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679783	A5 Keine RCT
[152]	NCT00707707	Phase I/II Study of AZD2281 Given in Combination With Paclitaxel in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707707	A1 Falsche Population
[153]	NCT00710268	Study to Assess Safety & Tolerability of AZD2281 in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710268	A2 Falsche Intervention
[154]	NCT00777582	Phase I Comparative Bioavailability Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777582	A2 Falsche Intervention
[155]	NCT00782574	Phase I AZD2281/Cisplatin in Advanced Solid Tumour Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00782574	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[156]	NCT00819221	AZD2281 in Combination With Liposomal Doxorubicin in Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819221	A2 Falsche Intervention
[157]	NCT00912743	Efficacy and Safety of Olaparib in Pretreated Patients With Measurable Colorectal Cancer, Stratified by Microsatellite Instability (MSI) Status. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912743	A1 Falsche Population
[158]	NCT01063517	Efficacy Study of Olaparib With Paclitaxel Versus Paclitaxel in Gastric Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063517	A1 Falsche Population
[159]	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662	A5 Keine RCT
[160]	NCT01116648	Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116648	A7 Keine Studienergebnisse
[161]	NCT01237067	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237067	A2 Falsche Intervention
[162]	NCT01296763	Trial of ICM With or Without AZD2281 (Olaparib) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296763	A1 Falsche Population
[163]	NCT01390571	Olaparib and Temozolomide in Treating Patients With Relapsed Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01390571	A1 Falsche Population
[164]	NCT01445418	AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445418	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[165]	NCT01460888	Radiotherapy & Olaparib in COmbination for Carcinoma of the Oesophagus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01460888	A1 Falsche Population
[166]	NCT01491139	Phase I Study of Olaparib With Cisplatin Based Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491139	A1 Falsche Population
[167]	NCT01513174	Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513174	A2 Falsche Intervention
[168]	NCT01562210	Olaparib Dose Escalating Trial + Concurrent RT With or Without Cisplatin in Locally Advanced NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562210	A1 Falsche Population
[169]	NCT01583543	Olaparib in Adults With Recurrent/Metastatic Ewing‘s Sarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583543	A1 Falsche Population
[170]	NCT01623349	Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623349	A2 Falsche Intervention
[171]	NCT01650376	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650376	A5 Keine RCT
[172]	NCT01661868	Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661868	A5 Keine RCT
[173]	NCT01758731	Study of Olaparib With Radiation Therapy and Cetuximab in Advanced Head and Neck Cancer With Heavy Smoking History. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758731	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[174]	NCT01788332	Parp Inhibitor in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (PIN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788332	A1 Falsche Population
[175]	NCT01813474	Investigate the Safety and Tolerability of Olaparib Tablet in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813474	A5 Keine RCT
[176]	NCT01844986	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844986	A1 Falsche Population
[177]	NCT01851265	D081AC00001 Food Interaction With Olaparib Capsule in Patients With Solid Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851265	A2 Falsche Intervention
[178]	NCT01858168	Phase I Study of Olaparib and Temozolomide for Ewings Sarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858168	A1 Falsche Population
[179]	NCT01894243	Study to Assess the Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894243	A5 Keine RCT
[180]	NCT01894256	Study to Assess the Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal or Impaired Kidney Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894256	A5 Keine RCT
[181]	NCT01900028	To Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of Olaparib, and the Effect of Olaparib on QT Interval Following Oral Dosing of a Tablet Formulation to Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900028	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[182]	NCT01921140	To Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Olaparib and the Effect of Olaparib on QT Interval Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921140	A2 Falsche Intervention
[183]	NCT01924533	Efficacy and Safety Study of Olaparib in Combination With Paclitaxel to Treat Advanced Gastric Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924533	A1 Falsche Population
[184]	NCT01929603	Study to Assess the Effect of Rifampicin (CYP Inducer) on Blood Levels and Safety of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929603	A5 Keine RCT
[185]	NCT01972217	Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972217	A1 Falsche Population
[186]	NCT02000622	Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000622	A1 Falsche Population
[187]	NCT02032823	Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032823	A1 Falsche Population
[188]	NCT02093351	To Assess Safety and Effect of Olaparib on the Pharmacokinetics of Anastrozole, Letrozole & Tamoxifen, and Their Effect on Olaparib, in Patients With Advanced Solid Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093351	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[189]	NCT02121990	Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121990	A1 Falsche Population
[190]	NCT02184195	Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02184195	A1 Falsche Population
[191]	NCT02208375	A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208375	A5 Keine RCT
[192]	NCT02227082	Olaparib and Radiotherapy in Inoperable Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227082	A1 Falsche Population
[193]	NCT02229656	Olaparib and Radiotherapy in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229656	A1 Falsche Population
[194]	NCT02262273	OSCA - Olaparib Standard of CAre Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02262273	A5 Keine RCT
[195]	NCT02264678	Ascending Doses of AZD6738 in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264678	A2 Falsche Intervention
[196]	NCT02282020	Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282020	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[197]	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299999	A1 Falsche Population
[198]	NCT02308072	Phase I Study of Olaparib Combined With Cisplatin-based Chemoradiotherapy to Treat Locally Advanced Head and Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308072	A1 Falsche Population
[199]	NCT02324998	Studying the Effects of Olaparib (± Degarelix) Given to Men With Intermediate/High Risk Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324998	A1 Falsche Population
[200]	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338622	A5 Keine RCT
[201]	NCT02340611	A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340611	A2 Falsche Intervention
[202]	NCT02345265	Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345265	A5 Keine RCT
[203]	NCT02392676	Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392676	A7 Keine Studienergebnisse
[204]	NCT02398058	Trabectedin Plus Olaparib in Metastatic or Advanced Sarcomas (TOMAS). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398058	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[205]	NCT02419495	Phase IB of Selinexor in Combination With Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	A2 Falsche Intervention
[206]	NCT02430311	The Pharmacokinetics and Safety of Olaparib Alone and With Paclitaxel in Chinese Patients With Advanced Solid Tumour. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430311	A5 Keine RCT
[207]	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600	A2 Falsche Intervention
[208]	NCT02446704	Study of Olaparib and Temozolomide in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer Following Failure of Prior Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446704	A1 Falsche Population
[209]	NCT02476968	To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476968	A5 Keine RCT
[210]	NCT02477644	Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477644	A1 Falsche Population
[211]	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484404	A5 Keine RCT
[212]	NCT02485990	Study of Tremelimumab Alone or Combined With Olaparib for Patients With Persistent EOC (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485990	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[213]	NCT02489006	A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489006	A2 Falsche Intervention
[214]	NCT02489058	A Study of Long-Term Responders on Olaparib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489058	A5 Keine RCT
[215]	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498613	A2 Falsche Intervention
[216]	NCT02502266	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266	A1 Falsche Population
[217]	NCT02503436	C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503436	A5 Keine RCT
[218]	NCT02506816	Preoperative Olaparib Endometrial Carcinoma Study (POLEN). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506816	A5 Keine RCT
[219]	NCT02511223	Efficacy and Safety of PARPi to Treat Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511223	A1 Falsche Population
[220]	NCT02511795	AZD1775 Combined With Olaparib in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511795	A5 Keine RCT
[221]	NCT02533765	Olaparib as Salvage Treatment for Cisplatin-resistant Germ Cell Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533765	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[222]	NCT02546661	Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Phase 1b Study in Pts w/ Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546661	A1 Falsche Population
[223]	NCT02561832	A Phase I, Open-Label, 2 Part Multicentre Study to Assess the Safety and Efficacy of Olaparib in Combination With Carboplatin in Patients With Advanced HER-2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561832	A1 Falsche Population
[224]	NCT02571725	PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571725	A5 Keine RCT
[225]	NCT02576444	OLAParib COmbinations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576444	A5 Keine RCT
[226]	NCT02588105	Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of AZD0156 at Increasing Doses Alone or in Combination With Other Anti-cancer Treatment in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588105	A5 Keine RCT
[227]	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973	A5 Keine RCT
[228]	NCT02677038	Olaparib for BRCAness Phenotype in Pancreatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677038	A5 Keine RCT
[229]	NCT02681237	A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681237	A5 Keine RCT
[230]	NCT02681562	Olaparib in Locally Advanced ER, PgR and HER2 Negative (Triple Negative) and in Locally Advanced Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681562	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[231]	NCT02684318	Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684318	A5 Keine RCT
[232]	NCT02686008	Pharmacodynamic Study to Assess the Anti-proliferative Activity of the PARP Inhibitor Olaparib in Patients With HPV Positive and HPV Negative HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686008	A1 Falsche Population
[233]	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A5 Keine RCT
[234]	NCT02755844	Safety and Efficacy of Metronomic Cyclophosphamide, Metformin and Olaparib in Endometrial Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755844	A5 Keine RCT
[235]	NCT02769962	Trial of CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin With Olaparib in People With Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769962	A1 Falsche Population
[236]	NCT02787642	A Study of Olaparib With Concomitant Radiotherapy in Locally Advanced/Unresectable Soft-tissue Sarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787642	A1 Falsche Population
[237]	NCT02789332	Assessing the Efficacy of Paclitaxel and Olaparib in Comparison to Paclitaxel / Carboplatin Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2-negative Early Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789332	A1 Falsche Population
[238]	NCT02810743	Substantially Improving the Cure Rate of High-risk BRCA1-like Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810743	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[239]	NCT02813135	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813135	A5 Keine RCT
[240]	NCT02822157	Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822157	A2 Falsche Intervention
[241]	NCT02855697	Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855697	A5 Keine RCT
[242]	NCT02861573	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573	A1 Falsche Population
[243]	NCT02889900	Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889900	A5 Keine RCT
[244]	NCT02893917	Olaparib With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893917	A1 Falsche Population
[245]	NCT02898207	Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898207	A5 Keine RCT
[246]	NCT02899728	Olaparib, Cediranib Maleate, and Standard Chemotherapy in Treating Patients With Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899728	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[247]	NCT02953457	Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953457	A5 Keine RCT
[248]	NCT02974621	Cediranib Maleate and Olaparib Compared to Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974621	A1 Falsche Population
[249]	NCT02983799	Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983799	A5 Keine RCT
[250]	NCT02987543	Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543	A1 Falsche Population
[251]	NCT03008278	Olaparib and Ramucirumab in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03008278	A1 Falsche Population
[252]	NCT03009682	Olaparib Monotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients With HR Pathway Gene Mutations Not Limited to BRCA ½ Mutations, ATM Deficiency or MRE11A Mutations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009682	A1 Falsche Population
[253]	NCT03012321	Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012321	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[254]	NCT03022409	A Study to Investigate Biomarker Effects of Pre-Surgical Treatment With DNA Damage Repair (DDR) Agents in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022409	A1 Falsche Population
[255]	NCT03047135	Olaparib in Men With High-Risk Biochemically-Recurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy, With Integrated Biomarker Analysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047135	A1 Falsche Population
[256]	NCT03057145	Combination Study of Prexasertib and Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057145	A2 Falsche Intervention
[257]	NCT03063710	Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063710	A5 Keine RCT
[258]	NCT03079687	Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079687	A5 Keine RCT
[259]	NCT03085147	A Dye for the Detection of Cancer of the Tongue and Mouth. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085147	A1 Falsche Population
[260]	NCT03109080	Olaparib & Radiation Therapy for Patients Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109080	A1 Falsche Population
[261]	NCT03117933	Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With BRCA Mutated Platinum-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117933	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[262]	NCT03127215	Study of Olaparib/Trabectedin vs. Doctor‘s Choice in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127215	A2 Falsche Intervention
[263]	NCT03150576	Platinum and Polyadenosine 5‘Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150576	A1 Falsche Population
[264]	NCT03155620	Pediatric MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A5 Keine RCT
[265]	NCT03161132	Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161132	A5 Keine RCT
[266]	NCT03162627	Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162627	A5 Keine RCT
[267]	NCT03167619	Phase II Multicenter Study of Durvalumab and Olaparib in Platinum tReated Advanced Triple Negative Breast Cancer (DORA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167619	A1 Falsche Population
[268]	NCT03205761	Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205761	A1 Falsche Population
[269]	NCT03212274	Olaparib in Treating Patients With Advanced Glioma, Cholangiocarcinoma, or Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212274	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[270]	NCT03212742	Phase I/IIa Study of Concomitant Radiotherapy With Olaparib and Temozolomide in Unresectable High Grade Gliomas Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212742	A1 Falsche Population
[271]	NCT03233204	Pediatric MATCH: Olaparib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Defects in DNA Damage Repair Genes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233204	A5 Keine RCT
[272]	NCT03239015	Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239015	A5 Keine RCT
[273]	NCT03251872	PARP-1 Inhibition in Pulmonary Arterial Hypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251872	A1 Falsche Population
[274]	NCT03259503	Olaparib Combined With High-Dose Chemotherapy for Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259503	A1 Falsche Population
[275]	NCT03263650	Study of Olaparib Maintenance Following Cabazitaxel-Carbo in Men With AVPC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263650	A1 Falsche Population
[276]	NCT03278717	Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278717	A7 Keine Studienergebnisse
[277]	NCT03286842	To Study Clinical Effectiveness and Safety of Olaparib Monotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03286842	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[278]	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A5 Keine RCT
[279]	NCT03314740	Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314740	A2 Falsche Intervention
[280]	NCT03317392	Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317392	A1 Falsche Population
[281]	NCT03330847	To Assess Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair With Olaparib Versus Olaparib Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330847	A1 Falsche Population
[282]	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617	A1 Falsche Population
[283]	NCT03344965	Olaparib In Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344965	A1 Falsche Population
[284]	NCT03367689	A Two-stage Simon Design Phase II Study for Non-BRCA MBC Patients With HRD Treated With Olaparib Single Agent. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367689	A1 Falsche Population
[285]	NCT03375307	Olaparib in Treating Patients With Metastatic or Advanced Urothelial Cancer With DNA-Repair Defects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375307	A1 Falsche Population
[286]	NCT03378297	IMPACT: A Non-randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378297	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[287]	NCT03402841	Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402841	A5 Keine RCT
[288]	NCT03428607	Study of AZD6738 and Olaparib Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients [SUKSES-N2]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428607	A1 Falsche Population
[289]	NCT03432897	BrUOG 337: Olaparib Prior to Radical Prostatectomy For Patients With Locally Advanced Prostate Cancer and Defects in DNA Repair Genes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432897	A1 Falsche Population
[290]	NCT03434158	Olaparib Maintenance in Patients With MCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434158	A5 Keine RCT
[291]	NCT03448718	Trial of Olaparib in Patients With Metastatic Urothelial Cancer Harboring DNA Damage Response Gene Alterations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448718	A1 Falsche Population
[292]	PER-033-14	A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF OLAPARIB MONOTHERAPY VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/2 MUTATIONS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-033-14	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
[293]	2006-006459-10	A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
[294]	2007-007622-22	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1- or BRCA2-Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
[295]	2009-015970-36	A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
[296]	2013-003839-30	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
[297]	2014-001589-85	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
[298]	2017-002361-22	A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients Stratified by Alterations in Homologous Recombinant Repair (HRR)-related Genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19 (D0810C00019)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit Platin-sensitivem serösem Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderungen der Einschlusskriterien:</u> • Einschlusskriterium 3: Histologisch gesicherte Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesicherten serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente. Es wurde klargestellt, dass eine histologisch gesicherte Diagnose für die Studienteilnahme vorliegen muss • Einschlusskriterium 4: a) Patientinnen müssen vor Studieneinschluss mindestens 2 Platin-haltige Chemotherapien erhalten haben, und sie müssen als Platin-sensitiv eingestuft worden sein; d. h. sie müssen nach Abschluss der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie länger als 6 Monate rezidivfrei gewesen sein b) Die zuletzt vor Studieneinschluss gegebene Chemotherapie muss Platin-haltig gewesen sein. Die Patientinnen müssen auf die zuletzt gegebene Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges Ansprechen) Beginn der Studienbehandlung (Randomisierung) innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie Gabe von mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4 Behandlungszyklen während der zuletzt gegebenen Chemotherapie. Es wurde klargestellt: - dass bei Studieneinschluss ein Tumoransprechen bestehen sollte; - dass Patientinnen mit einer schlechten Prognose, die <4 Chemotherapiezyklen erhalten haben, nicht teilnehmen dürfen: - dass das Zeitfenster für die Randomisierung von 6 auf 8 Wochen nach der letzten Gabe der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie verlängert wurde - dass die vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapien nicht unmittelbar aufeinander folgen mussten. • Einschlusskriterium 6: Cancer-Antigen 125 (CA-125) Werte vor Studienbehandlung mussten folgende Kriterien erfüllen: - wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereichs war, musste der Tumormarker nach 7 Tagen oder später erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥15% höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet Die ursprüngliche Restriktion Patientinnen mit einem Anstieg des CA-125 von <10% zwischen zwei Bestimmungen vor Studienbehandlung auszuschließen, wurde von den Prüfärzten als nicht adäquat angesehen. Ziel des Einschlusskriteriums war die Rekrutierung von Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung auszuschließen. Mit der Anpassung des Einschlusskriteriums wurden die aufgeführten Aspekte berücksichtigt, und die Anzahl der auszuschließenden Patientinnen sollte minimiert werden. Um Patientinnen weniger zu belasten wurde auf eine erneute Bestimmung des CA-125 verzichtet, wenn der erste Wert im Normwertbereich war. • Einschlusskriterium 10:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachweis für kein Vorliegen einer Schwangerschaft durch einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter; oder Nachweis eines postmenopausalen Status durch: - natürliche Menopause mit letzter Menses >1 Jahr zurückliegend - Radiatio-induzierte Oophorektomie mit letzter Menses >1 Jahr zurückliegend - Chemo-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach letzter Menses - (Follikel stimulierendes Hormon, Lutein stimulierendes Hormon und Östradiol im Plasma im postmenopausalen Bereich (entsprechend den lokalen Normwerten) _ chirurgische Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) Es wurde klargestellt, dass ein Schwangerschaftstest im Screening innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn (anstatt von 7 Tagen), durchgeführt werden konnte. <u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u> • Ausschlusskriterium 1: Patientinnen mit low-grade Ovarialkarzinom Grade G1 Klarstellung, dass low-grade (Grade G1) seröse Ovarialkarzinome ausgeschlossen sind • Ausschlusskriterium 4: Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ (DCIS), Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥5 Jahren Dieses Ausschlusskriterium wurde angepasst und präzisiert, nachdem Prüfärzte zurückgemeldet haben, dass Patientinnen mit einem DCIS oder Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 nicht von der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlossen wurden, da diese Erkrankungen der Studienteilnehmerinnen aus Sicht der Prüfärzte die Studienergebnisse nicht beeinträchtigen/verzerren werden. • Ausschlusskriterium 7: Größere Operation innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen Anpassung des Kriteriums zur Verkürzung des Zeitraums zwischen einer vorherigen Operation und der Studienbehandlung von 4 auf 2 Wochen, um einen unangemessenen Ausschluss von Patientinnen zu vermeiden. <u>Änderung von Restriktionen:</u> • Klarstellung, dass Hormonersatztherapie (HRT) während der Studienbehandlung erlaubt war .
4	Probanden / Patienten	326 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 265 randomisierte Patientinnen in der Studie
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen. 2. Alter ≥18 Jahre. 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesichertem serösem Tumortyp oder einer serösen Komponente (einschließlich eines primären Peritoneal- und Tubenkarzinoms); Einschließlich Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und makroskopischen Peritonealmetastasen, außerhalb der Pelvis oder mit Fernmetastasen. Patientinnen mit Rückenmarks-kompression können an der Studie teilnehmen, wenn sie therapiert werden/wurden und ein Nachweis für eine klinisch stabilen Erkrankung für mindestens 28 Tage vorliegt. 4. Patientinnen müssen mindestens zwei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Platin-haltige Therapien (z. B. Carboplatin oder Cisplatin) erhalten und abgeschlossen haben. a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein (d. h. Auftreten eines erneuten Rezidivs nach >6 Monaten oder später nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie) b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie erhalten haben Die Patientinnen müssen auf die Chemotherapie stabil und objektiv angesprochen haben (PR oder CR) und Erhaltung des Ansprechens für einen Studieneintritt. Bestätigung des Tumoransprechens entsprechend RECIST (die Untersuchung des Tumorstatus musste nicht nach ≥4 Wochen erneut bestätigt werden) und/oder entsprechend CA-125 GCIG Response (im Vergleich zur letzten Bestimmung vor Studientherapie mindestens 50% Reduktion des CA-125-Tumormarkers und Bestätigung nach 28 Tagen). Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie Chemotherapie musste mindestens 4 Behandlungszyklen umfassen Hinweis: Die zwei Platin-haltigen Therapien mussten nicht unmittelbar aufeinander folgen. Wenn z. B. Patientinnen Topotecan zwischen der vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben, so konnten sie trotzdem eingeschlossen werden, sofern sie die obigen Kriterien erfüllten. 5. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn eine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss nicht vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich. 6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥15% höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin ≥9,0 g/dl; - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1.5x10^9/l - Leukozyten (WBC) >3x10^9/l - Thrombozyten ≥100x10^9/l - Totaler Bilirubin ≤1,5 x institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST) / Alanin-Transaminase (ALT) ≤2,5 x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤5 x ULN - Serum-Kreatinin ≤1,5 x institutionellen ULN. 8. ECOG-PS ≤2 (siehe Anhang F des Studienprotokolls). 9. Lebenserwartung ≥16 Wochen. 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert durch Zutreffen eines Kriteriums: - Natürliche Menopause mit letzter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Menstruation >1 Jahr zurückliegend; - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zurückliegend; - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach letzter Menses; - Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) im Serum, sowie Plasma-Östradiol im postmenopausalen Bereich (entsprechend der lokalen Normwerte) - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovarektomie oder Hysterektomie). 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen. Für Teilnahme an dem genetischen Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Low-grade Ovarialkarzinom (Grade G1) 2. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 3. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib. 4. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, DCIS, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥5 Jahren 5. Jegliche Chemotherapie, Radiotherapie (außer aus palliativen Gründen) mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss (oder ein längerer Zeitraum in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen). Patientinnen konnten die Einnahme von Kortikosteroiden fortsetzen, vorausgesetzt die Behandlung hatte mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss begonnen und die Dosis war während der Studie stabil 6. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine CT/MRT zur Bestätigung, dass keine Hirnmetastasen vorliegen, war nicht erforderlich. 7. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen. 8. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-maligner Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, instabile Rückenmarkskompressionen, Vena-cava-superior-Syndrom oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde. . 9. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen (z. B. partieller Darmverschluss oder Malabsorption). 10. Behandlung mit potenten Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4) (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls für Auswaschzeiten). 11. Schwangere oder stillende Frauen. 12. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. serologisch positiv für HIV 13. Bekannte Lebererkrankung (z. B.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hepatitis B oder C). 14. Bestehende Toxizitäten (CTCAE-Grad 2 oder höher) verursacht durch vorherige Krebstherapien (ausgenommen Haarausfall). 15. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (dies gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch Personal am Studienzentrum). 16. Vorherige Randomisierung zur Studientherapie in der vorliegenden Studie. 17. Behandlung mit einem Prüfpräparat während der letzten 28 Tage (oder eines längeren Zeitraums abhängig von den definierten Eigenschaften der verwendeten Substanzen). 18. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit auf Olaparib oder eines sonstigen Bestandteils des Produktes. 19. Patientinnen mit Anfällen oder die mit Antiepileptika für Krampfanfälle behandelt werden (die Einnahme von Antiepileptika zur Schmerzkontrolle bei Patientinnen ohne Anfallsleiden war erlaubt, außer die Medikamente wurden durch die Induktion von CYP3A4 ausgeschlossen - Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls). 20. Nur zutreffend für die optionale pharmakogenetische Blutprobe: - Vorherige allogene Knochenmarktransplantation; - Bluttransfusion in den letzten 120 Tagen vor Studienbeginn. <u>Restriktionen:</u> 1. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner, die sexuell aktiv sind, mussten der Verwendung von zwei sehr effektiven Empfängnisverhütungsmethoden während ihrer Teilnahme an der Studie und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zuzustimmen: - Kondom mit Spermizid; und eins der folgenden: - Orale Kontrazeptiva oder hormonelle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie (z. B. Hormon-Implantate); - Platzierung von einem intrauterinen Kontrazeptivum. Akzeptable nicht-hormonelle Verhütungsmethoden umfassten: - Sexuelle Enthaltsamkeit, Abstinenz für die gesamte Dauer der Studie und der Washout-Phase; - Vasektomierte Sexualpartner und Kondom. Post-vasektomierte Partner mit einer bestätigten Azoospermie; - Eileiterverschluss und Kondom mit Spermizid; - Intrauterinpessar (Kupfer-basierte Spirale) sowie Kondom und Spermizid. Akzeptable hormonelle Methoden: - Etonogestrel-Implantat (z. B. Implanon, Norplan) und Kondom mit Spermizid; - Normal und niedrig dosierte Pillen zur oralen Einnahme und Kondom mit Spermizid; - Norelgestromin/Ethinylestradiol (EE) transdermales System und Kondom mit Spermizid; - Intravaginale Hilfsmittel und Kondom mit Spermizid (z. B. EE und Etonogestrel); - Cerazette (Desogestrel) und Kondom mit Spermizid. 2. Keine andere Chemotherapie Hormontherapie (Hormonersatztherapie war jedoch möglich) oder andere neuartige Mittel waren während des Studienverlaufs erlaubt; (Patientinnen konnten mit einer stabilen Dosis von Kortikosteroiden behandelt werden, wenn diese mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn begonnen wurde [siehe Ausschlusskriterien]). Eine palliative Strahlentherapie war erlaubt für kleine Bereiche mit schmerzhaften Metastasen, die nicht durch lokale oder systemische Analgetika behandelt werden konnten, vorausgesetzt es gab keine Hinweise für eine Krankheitsprogression. 3. Eine prophylaktische Gabe von Cytokin (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) durfte nicht im ersten Studientherapie-Behandlungszyklus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgen 4. Bei herkömmlichen Chemotherapeutika wurde ein erhöhtes Risiko einer Infektion durch die Verabreichung von lebenden Virus- und Bakterienimpfstoffen beobachtet. Effekte mit Olaparib sind unbekannt, und daher sollten diese an Patientinnen während der Studie nicht verabreicht werden. 5. In-vitro-Daten zeigten, dass das Hauptenzym CYP3A4 für die Bildung der 3 Hauptmetaboliten von Olaparib verantwortlich ist. Obwohl die Beteiligung der metabolischen Ausscheidung an der Gesamtarzneimittelausscheidung beim Menschen derzeit unbekannt ist, sollten zur Sicherstellung der Patientensicherheit alle Patientinnen angewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, pflanzlichen Präparaten und oder Aufnahme von Lebensmitteln mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität oder Substraten (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls) in der Zeit ab dem Screening bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden. 6. Das Trinken von Grapefruitsaft und Essen von Sternfrüchten (Averrhoa carambola) sollte während der Einnahme der Studienmedikation unterlassen werden. 7. Das Spenden von Blut ist für die gesamte Studiendauer und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit 82 Untersuchungszentren in 16 Ländern in Europa, Israel, Russland, Nordamerika und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 400 mg Olaparib zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich zur oralen Einnahme
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Bestätigter erster Progress oder Tod

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	(PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.0) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrate gemäß RECIST-Kriterien (ORR) • Ansprechen gemäß CA-125 (GCIG-Kriterien) • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST-Kriterien • Bestes Gesamtansprechen • Tumorkontrolle • Dauer des objektiven Ansprechens • Veränderung der Tumorgröße • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 oder RECIST-Kriterien) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens) • Biomarker-Analysen • Sicherheit und Verträglichkeit mittels UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde auf Basis von zwei ko-primären Analysepopulationen geplant: Die erste Gruppe umfasst alle Patientinnen, die zweite Gruppe ist eine Teilmenge von Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD)-Tumor. Allerdings kann der HRD-Status nicht gezeigt werden, da ggf. kein Diagnostiktest für eine HRD verfügbar ist. Die Wirksamkeitsanalyse der HRD-Subpopulation bildet somit ein sondiertes Ziel der Studie. Diese wird fortgeführt sobald ein geeigneter Test gefunden wurde. Wirksamkeitsanalysen der HRD- Subpopulation werden dann im Studienbericht separat berichtet. Die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise gilt für die HRD-Subpopulation, um ein klares Verständnis für die ursprüngliche Fallzahlberechnung zu liefern. Die Patientinnen wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in Olaparib und Placebo randomisiert. Die Primäranalyse sollte nach dem Eintreten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 137 PFS Ereignissen in der Gesamtpopulation erfolgen. Bei einem HR von 0,75 (entsprechend einer Steigerung von 33% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 12) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich eine Power von ca. 80%, um eine Überlegenheit von Olaparib zeigen zu können (z. B. p <0,2 [1-seitig]). Die zweite ko-primäre Analyse, welche auf der HRD-Subpopulation basiert, wurde zeitgleich zur Primäranalyse durchgeführt. Bei einem HR gleich 0,62 (entsprechend einer Steigerung von 61% des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 14) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20% (1-seitig), ergibt sich, bei einer erwarteten Anzahl von 50 Ereignissen, eine Power von ca. 80%, um einen Unterschied zugunsten von Olaparib in der HRD-Subpopulation zeigen zu können (p <0,2 [1-seitig]). Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, muss das beobachtete HR<0,79 sein. Die Berechnung für die Gesamtpopulation nimmt ein HR von 0,9 in der Nicht-HRD-Subpopulation an. Für den Endpunkt PFS wurde in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib bei p<0,025 (1-seitig) beobachtet. Dieses Signifikanzniveau entspricht einem beobachteten HR von 0,715. Eine Interimanalyse für OS wird durchgeführt, wenn ca. 100 Todesfälle eingetreten sind, während die finale Analyse des OS die gleiche Fälligkeit wie die Analyse des PFS hat. In der Interimanalyse wird statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib in der Gesamtpopulation für den Endpunkt OS bei p <0,0005 (1-seitig) festgelegt. Damit wird in der finalen Analyse ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig) kontrolliert. Es war beabsichtigt 250 Patientinnen (125 Patientinnen im Olaparib-Arm und 125 Patientinnen im Placebo-Arm) zu randomisieren. Unter Annahme einer HRD-Prävalenz von 50% und einer Fluktuation von 25%, werden 94 Patientinnen in die HRD-Subpopulation eingeschlossen. Wenn die Rekrutierung der Patientinnen gemäß einer nicht-linearen kumulierten Rekrutierungsfunktion von $(t/15)^2$ 15 Monate andauert, und der PFS-Median im Placebo-Arm 9 Monaten entspricht, werden 137 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(50 Ereignisse in der HRD-Subpopulation) in 23 Monaten, nachdem die erste Patientin die Studie begonnen hatte, vorausgesagt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ursprünglich wurde eine einfache Zwischenauswertung für den Endpunkt PFS beim Eintreten von annähernd 80 PFS Ereignissen durch IDMC geplant. Ziel dieser Zwischenauswertung war genügend Wirksamkeit für eine Phase-III-Studie in der Gesamtpopulation nach den IDMC-Kriterien feststellen zu können. Es wurde nicht beabsichtigt, die Studie frühzeitig zu beenden aufgrund der guten Ergebnisse in der Zwischenauswertung. Doch aufgrund der jüngsten Informationen von AstraZeneca im Februar 2010 wurde festgestellt, dass eine Zwischenauswertung bzgl. einer Phase-III-Studie nicht nötig ist, und so wurden die Prüfärzte und die Ethikkommission über die nicht durchgeführte Zwischenauswertung informiert. Da nur eine Analyse des PFS durchgeführt wurde, war eine Anpassung des Fehlers 1. Art nicht erforderlich. Eine Betrachtung machte eine zweimalige Analyse des Endpunkts OS nötig, um eine ausreichende Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS zu haben. In diesem Fall, hatte der Gesamtfehler 1. Art der Analyse zum OS, unter Berücksichtigung der Korrelation zwischen diesen Analysen, ein Signifikanzniveau von 2,5% (1-seitig). Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS gab es nicht genügend Ereignisse, um eine formelle statistische Analyse zum OS durchführen zu können. Eine Analyse des Endpunkts OS wird zu einem späteren Zeitpunkt mit aussagkräftigeren Daten durchgeführt. Diese Analyse wird im Studienbericht nachträglich berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung für die Gesamtstudie mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (6-12 Monate vs. >12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung (CR vs. PR) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssytem) bei AstraZeneca. Einstellen der Randomisierungsliste in das zentrales Randomisierungssystem IVRS. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** • <u>Full Analysis Set (FAS) Population:</u> Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • <u>Safety Set:</u> Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** <u>Primärer Endpunkt:</u> • PFS: zentrale und unabhängige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beurteilung der Tumorprogression; stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • OS: stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • ORR: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Bestes Gesamtansprechen: deskriptive Analysen • Tumorkontrolle: deskriptive Analysen • Dauer des objektiven Ansprechens: deskriptive Analysen und Kaplan-Meier-Schätzung • Veränderung der Tumorgröße: deskriptive Analysen, ANCOVA (Kovarianzanalyse) • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 [GCIG-Kriterien] oder RECIST-Kriterien): stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Sicherheit und Verträglichkeit: deskriptive Analysen • Biomarker-Analysen: explorative Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS durchgeführt: • BRCA-positiv • BRCA-Status bekannt (positiv oder negativ) • BRCA-Status unbekannt • Altersgruppen (<50; 50 ≤Jahre <65; ≥65 Jahre) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nicht-Jüdisch) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 <Monate ≤12 vs. >12 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die zwei Flow-Charts stellen den Status vom 31.01.2014 für alle Studienpatientinnen und für Patientinnen mit BRCA-Mutation dar
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 136 Patientinnen b) 136 Patientinnen c) 136 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 129 Patientinnen b) 128 Patientinnen c) 129 Patientinnen Für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 74 Patientinnen b) 74 Patientinnen c) 74 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 62 Patientinnen b) 62 Patientinnen c) 62 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod : 86 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 7 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 94 Patientinnen Lost to follow-up: 5 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 4 Patientinnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation Olaparib-Gruppe: Tod : 42 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Freiwilliger Abbruch: 5 Patientinnen Placebo-Gruppe: Tod: 41 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 2 Patientinnen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 28.08.2008 (erste Patientin eingeschlossen; letzte Patientin eingeschlossen : 09.02.2010); Interimanalyse zum progressionsfreien Überleben mit Datenschnitt: 30.06.2010 Interimanalyse zum OS mit Datenschnitt: 26.11.2012; Datum des Studienberichts (Edition Nr. 3): 31.07.2013 Datum der zusätzlichen Auswertung der Daten zur Sicherheit (4-Month Safety Update vom 16.05.2014) Datum des Studienberichts Addendum 3: 08.09.2016 (Datenschnitt 09.05.2016) Ende der Studie: 09.05.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminase, ANC: Absolute Neutrophilenzahl, ANCOVA: Kovarianzanalyse, AST: Aspartat-Aminotransferase, bd: Zweimal täglich, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, CT: Computertomografie, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, CYP: Cytochrom P450, DCIS: Duktales Karzinom in situ, IDMC: External Independent Data Monitoring Committee, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EE: Norelgestromin/Ethinylestradiol, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FAS: Full Analysis Set, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, GCIG: Gynecologic Cancer InterGroup, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HR: Hazard Ratio, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz, HRT: Hormonersatztherapie, IVRS: Zentrales Randomisierungssystem, LH: Luteinisierendes Hormon, MRT: Magnetresonanztomografie, ORR: Objektive Ansprechrate gemäß RECIST-Kriterien, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Oberer Normwertbereich, WBC: Leukozyten

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

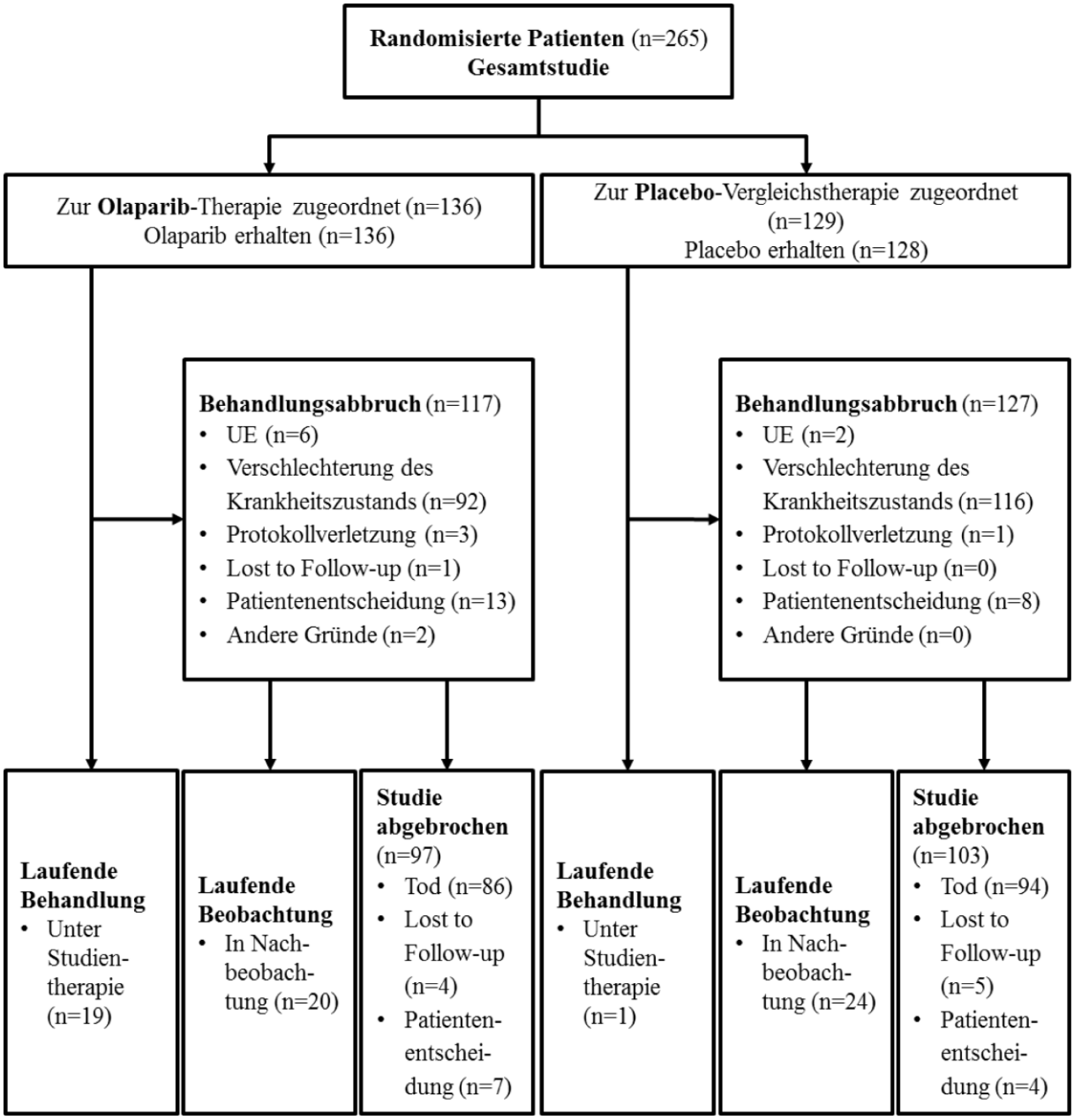


Abbildung 74: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation

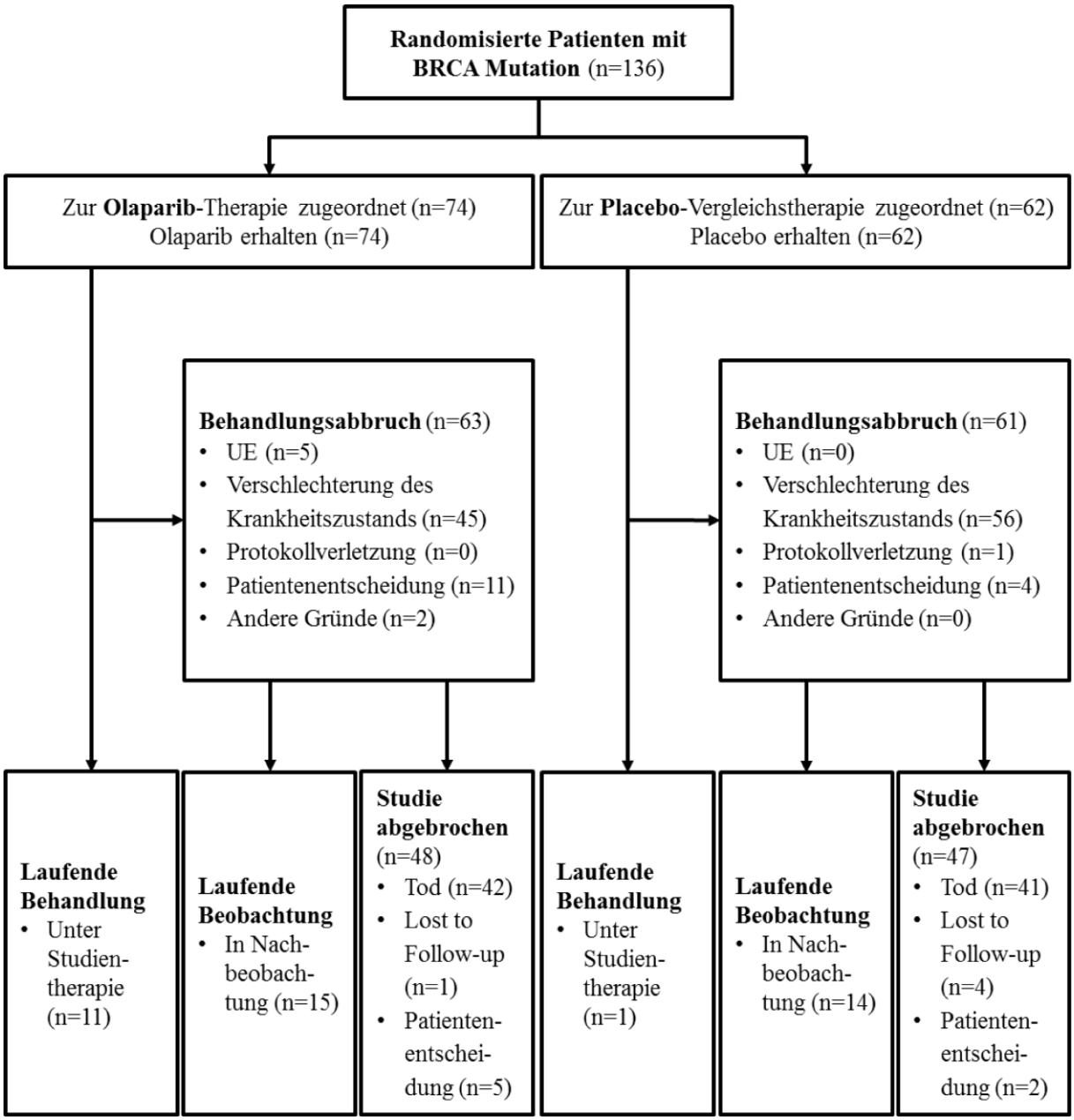


Abbildung 75: Flow-Chart der Studie 19 BRCAm-Population

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2 (D0816C00002)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation in der Keimbahn und Platin-sensitivem serösen Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderungen der Einschlusskriterien:</u> • Einschlusskriterium 5 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): überarbeitet um erlaubte Behandlungen vor Studieneinschluss weiter zu klären. <u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u> • Ausschlusskriterium 8 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): Ergänzung der Ausnahme Patientinnen mit vorgeschichtlichem lokalem Brustkrebs, die vor mehr als 3 Jahren kurativ behandelt wurden und keinen Rückfall erlitten, einschließen zu können.
4	Probanden / Patienten	Primärstudie: 602 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 295 randomisierte Patientinnen in der Studie Chinesische Kohorte: 127 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 32 randomisierte Patientinnen in der Studie
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen.* 2. Alter ≥18 Jahre.* 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines widerkehrenden hochgradig serösem Ovarialkarzinoms (einschließlich Peritoneal- oder Eileiterkarzinoms) oder eines hochgradig endometrioidischen Karzinoms* 4. Belegte BRCA1- oder BRCA2-Mutation mit Verdacht auf schädliche Wirkung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(bekanntlich oder vorhergesagt nachteilig/zu Funktionsstörung führend). 5. Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien erhalten haben.* a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss:* - Die Behandlung muss ein Platinmittel enthalten (z. B. Carboplatin oder Cisplatin); keine weiteren spezifischen Anforderungen (siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1) - Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein, definiert durch ein Auftreten einer Progression nach >6 Monaten nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. - Am Ende der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie war eine Erhaltungstherapie, einschließlich Bevacizumab, erlaubt (siehe Protokoll Amendment 2, Abschnitt 5.8.1). b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: - Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie (Carboplatin oder Cisplatin) erhalten haben und mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten haben - Die Patientinnen müssen, nach Meinung des Prüfarztes, auf die Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges radiologisches Ansprechen) oder dürfen keine Krankheitsanzeichen gehabt haben (wenn vor der Chemotherapie eine optimale zytoreduktive Operation durchgeführt wurde [siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1]) und dürfen keinen Hinweis auf eine steigende CA-125, wie nachfolgend definiert, nach Abschluss der Chemotherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gehabt haben. - Die Patientinnen müssen eine Platin-haltige Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) und mindestens vier Zyklen davon erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung kein Bevacizumab erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung keine experimentellen Mittel erhalten haben. - Die Patientinnen müssen innerhalb von acht Wochen nach der letzten Dosis (die letzte Dosis entspricht dem Tag der letzten Infusion) der Chemotherapie randomisiert worden sein. 6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereichs war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥15% höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin ≥10,0 g/dl ohne Bluttransfusion innerhalb der letzten 28 Tage - Absolute Zahl der Neutrophilen ≥1,5x10^9/l - Thrombozyten ≥100x10^9/l - Totaler Bilirubin ≤1,5 x institutionellen ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) / Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤2,5 x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤5 x ULN - Serum-Kreatinin ≤1,5 x

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		institutionellen ULN. 8. ECOGPS 0 bis 1 (CSP Anhang G, siehe Anhang 12.1.1).* 9. Lebenserwartung ≥16 Wochen.* 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest vor Myriad BRCA-Test während der ersten Screeningphase, innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert: - Amenorrhö für mindestens ein Jahr nach Beenden der exogenen hormonellen Behandlung - Luteinisierende Hormon- und Follikel-stimulierende Hormonwerte im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 50 Jahre - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zurückliegend - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall >1 Jahr nach der letzten Menstruation - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovarektomie oder Hysterektomie).* 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen.* 12. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn keine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich.* Für Teilnahme an dem optionalen genetischen oder Biomarker-Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: - Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil - Schriftliche Einwilligung für den Biomarker-Forschungsteil Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. * Einschlusskriterium auch für die vor Randomisierung Myriad gBRCA-Status Stichprobe zur Bestimmung der Studienberechtigung erforderlich. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt für Mitarbeiter von AstraZeneca und/oder Mitarbeiter am Studienzentrum).* 2. BRCA1- und/oder BRCA2-Mutationen, die als nicht schädlich angesehen wurden (z. B. "Variante von unsicherer klinischer Bedeutung" oder "Variante unbekannter Bedeutung" oder "Variante Polymorphismus bevorzugend" oder "gutartiger Polymorphismus"). 3. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 4. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie.* 5. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Untersuchungsprodukt während der letzten Chemotherapie direkt vor Randomisierung.* 6. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib.* 7. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Olaparib oder einem der Bestandteile des Produkts.* 8. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grad 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥5 Jahren. Patientinnen mit vorgeschichtlichem primärem Brustkrebs konnten eingeschlossen werden, wenn sie die Behandlung vor mehr als drei Jahren endgültig abgeschlossen hatten und bis vor Studieneinschluss brustkrebsfrei blieben (siehe Protokoll Amendment 2,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 5.8.1).* 9. Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) mit QT-Intervall korrigiert für Herzfrequenz > 470 ms an ≥2 Zeitpunkten innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums oder eine Familienanamnese des langen QT Syndroms.* 10. Patientinnen, die jegliche systemische Chemotherapie oder Radiotherapie (außer für palliative Zwecke) innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn (oder ein längerer Zeitraum je nach definierter Eigenschaften des verwendeten Mittels) erhalten haben. 11. Die gleichzeitige Verwendung bekannter potenter Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir.* 12. Bestehende Toxizitäten (>Grad 2 CTCAE) verursacht durch vorherige Krebstherapien; ausgenommen Haarausfall. 13. Patientinnen mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS)/Akute Myeloische Leukämie (AML).* 14. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine Untersuchung zur Bestätigung der Abwesenheit von Hirnmetastasen war nicht erforderlich. Patientinnen konnten eine gleichbleibende Dosis Kortikosteroide vor und während der Studie erhalten, solange diese mindestens 4 Wochen vor Behandlungsstart begonnen wurden. Patientinnen mit Rückenmarksverdichtung, außer diese erhielten eine endgültige Behandlung dafür und wiesen einen Nachweis für eine klinisch stabile Erkrankung (SD) für 28 Tage auf.* 15. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn und Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen müssen. 16. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-maligner Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, Vena-cava-superior-Syndrom, umfangreiche interstitielle bilaterale Lungenkrankheiten ersichtlich auf hochauflösenden CT-Scans oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde.* 17. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen könnten.* 18. Stillende Frauen.* 19. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. bekanntlich serologisch positiv für HIV.* 20. Bekannte aktive Hepatitis (d. h. Hepatitis B oder C) aufgrund der Gefahr der Übertragung der Infektion durch Blut oder andere Köperflüssigkeiten.* 21. Vorherige allogene Knochenmarktransplantation.* 22. Komplette Bluttransfusionen in den letzten 120 Tagen vor Studieneintritt (komprimierte rote Blutzellen und Thrombozytentransfusionen sind für den Zeitablauf akzeptabel, siehe Einschlusskriterium 7).* * Ausschlusskriterium auch für Patientinnen gültig, die untersucht wurden, um ihren gBRCA-Status via Myriad zu ermitteln.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit: Primärstudie: 119 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, und USA) Chinesische Kohorte: 13 Untersuchungszentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 300 mg Olaparib zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich (bd) zur oralen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einnahme
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo mittels des bestätigten ersten Progresses oder Tod (PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis Studienabbruch (TDT) • Zeit bis zur früheren Progression nach RECIST oder CA-125 • Bestes Gesamtansprechen nach RECIST (BoR) • Primärstudie: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens und TOI) • Sicherheit und Verträglichkeit mittels unerwünschter Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Protokoll Amendment 1, 4. Dezember 2013: Hinzufügen weiterer sekundärer Endpunkte, um die Wirkung zusätzlich durch TFST, TSST und TDT beurteilen zu können. • Protokoll Amendment 2, 15. September 2014: Aufgrund des längeren Zeitbedarfs für die Anerkennung des Studienprotokolls in China wurde eine zusätzliche chinesische Kohorte mit längerer Zeit für den Einschluss der Patientinnen angelegt, in die weitere chinesische Patientinnen aufgenommen werden konnten, um ein hinreichend große Anzahl chinesischer Patientinnen einschließen zu können. • Protokoll Amendment 3, 12. April 2016: Änderung des primären Endpunkts PFS gemäß

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		RECIST, vorher beurteilt durch Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR), nun beurteilt durch den Prüfarzt. Die Beurteilung des Prüfarztes kann als robust angesehen werden, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt und Olaparib nicht mit Übertoxizitäten in Verbindung gebracht wird, die zu funktionellem Brechen der Verblindung führen könnten. Da die Studie große Unterschiede im PFS anstrebt, ist es unwahrscheinlich, dass jegliche Unterschiede zwischen BICR- und Prüfarztbeurteilung die Gesamtschlussfolgerung der Studie beeinflussen. Die BICR-Beurteilung bleibt als Sensitivitätsanalyse erhalten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärstudie: Der primäre Endpunkt der Studie war PFS und die Fallzahl wurde mit dem Ziel einer ausreichenden Präzision des geschätzten Hazard Ratios (HR) bestimmt. Die Analysen sowohl für PFS als auch für PFS2 sollten auf einer höheren Anzahl Ereignisse durchgeführt werden als die verlangte Anzahl für eine Überlegenheitsanalyse. Daher sollte die Power bei beiden Analysen bei >90% liegen. Insgesamt waren 192 Ereignisse für eine ausreichende Präzision des HR erforderlich. Im Falle eines HR von 0,2 (wie bei der Phase-II-Studie Studie 19 (D0810C00019)) läge das 95%-KI bei 0,15-0,27. Im Falle eines HR von 0,3, läge das 95%-KI bei 0,22-0,40. Im Falle eines HR von 0,4, läge das 95%-KI bei 0,30-0,54. Und im Falle eines HR von 0,5, läge das 95%-KI bei 0,37-0,67. Die Primäranalyse sollte erfolgen, wenn etwa 192 (65%) der 295 randomisierten (Verhältnis 2:1) Patientinnen ein PFS-Ereignis hatten. Das wurde nach etwa 36 Monaten nach dem Einschluss der ersten Patientin erwartet. Eine erste Analyse für das OS erfolgte zum Zeitpunkt der Primäranalyse. Eine weitere Analyse wird bei etwa 60% Todesfällen (ca. 177 Ereignisse) durchgeführt. Chinesische Kohorte: Es wurde geplant etwa 33 chinesische Patientinnen zu randomisieren und die Analysen für PFS nach etwa 20 beobachteten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Events (~60% Datenreife) durchzuführen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (>6 bis ≤12 Monate vs. >12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssytem) bei AstraZeneca. Alle Zentren verwenden dieselbe Randomisierungsliste, um jegliche Unbalanciertheiten zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation (jeweils für die Primärstudie und die chinesische Kohorte)** • Full Analysis Set (FAS) Population: Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • Safety Set: Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Endpunkt: • PFS: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes Sekundäre Endpunkte: • OS: log-Rank Test • PFS2: log-Rank Test • TFST: log-Rank Test • TSST: log-Rank Test • TDT: log-Rank Test • Primärstudie: Veränderung zu Baseline der Skala TOI: MMRM Analyse • Zeit bis zur früheren Progression nach RECIST oder CA-125: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes • Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analysen Für die Analyse der Primärstudie wurden nach den Stratifizierungsmerkmalen adjustierte Analysen durchgeführt. Für die Analyse der chinesischen Kohorte wurde keine Adjustierung vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden in der Primärstudie für den primären Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) durchgeführt: • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 <Monate ≤12 vs. >12 Monate) • gBRCA-Mutationsstatus (bestätigt durch Myriad Test vs. gBRCA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wildtyp vs. gBRCA-Variante unklarer Signifikanz (VUS) vs. fehlend durch Myriad Test) • ECOG-Status zu Baseline • Vorherige zytoreduktive Operation der letzten Progression (ja vs. nein) • Anzahl vorheriger Platin-haltiger Therapielinien (2 vs. 3 vs. ≥4) • Baseline CA-125 Wert (≤ULN vs. >ULN) • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Vorherige Anwendung von Bevacizumab (ja vs. nein) • Region1 (Nordamerika vs. Rest der Welt) • Region2 (Brasilien, Polen, Russland, Japan oder Korea vs. Rest der Welt) • Rasse (Weiß vs. Schwarz/Afro-amerikanisch vs. Asiatisch vs. Ureinwohner Hawaii/Pazifik vs. Ureinwohner Amerika (Indianer)/Alaska vs. andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart 1 stellt den Status der Primärstudie vom 19.09.2016 dar. Flow-Chart 2 stellt den Status der chinesischen Kohorte vom 16.01.2017 dar.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 196 Patientinnen b) 195 Patientinnen c) 196 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 99 Patientinnen b) 99 Patientinnen c) 99 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 22 Patientinnen b) 22 Patientinnen c) 22 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 10 Patientinnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) 10 Patientinnen c) 10 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod : 45 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 7 Patientinnen Anderer Grund: 2 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 27 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 9 Patientinnen Anderer Grund: 0 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod : 5 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 1 Patientin
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Primärstudie: Beginn der Studie: 06.08.2013 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts:16.01.2017 (Datenschnitt 19.09.2016) Ende der Studie: laufend. Chinesische Kohorte: Beginn der Studie 07.04.2015 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts: 05.06.2017 (Datenschnitt: 16.01.2017) Ende der Studie: laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminase, AML: Akute Myeloische Leukämie, AST: Aspartat-Aminotransferase, bd: Zweimal täglich, BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BoR: Bestes Gesamtansprechen nach RECIST, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CA-125: Cancer-Antigen 125, CR: Vollständiges Ansprechen, CSP: Clinical Study Protocol , CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, CT: Computertomografie, CYP: Cytochrom P450, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EKG: Elektrokardiogramm, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FAS: Full Analysis Set, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, IVRS/IWRS: Zentrales Randomisierungssystem, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
oder Tod, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TDT: Zeit bis Studienabbruch, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Oberer Normwertbereich, VUS: Varianten unklarer Signifikanz		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

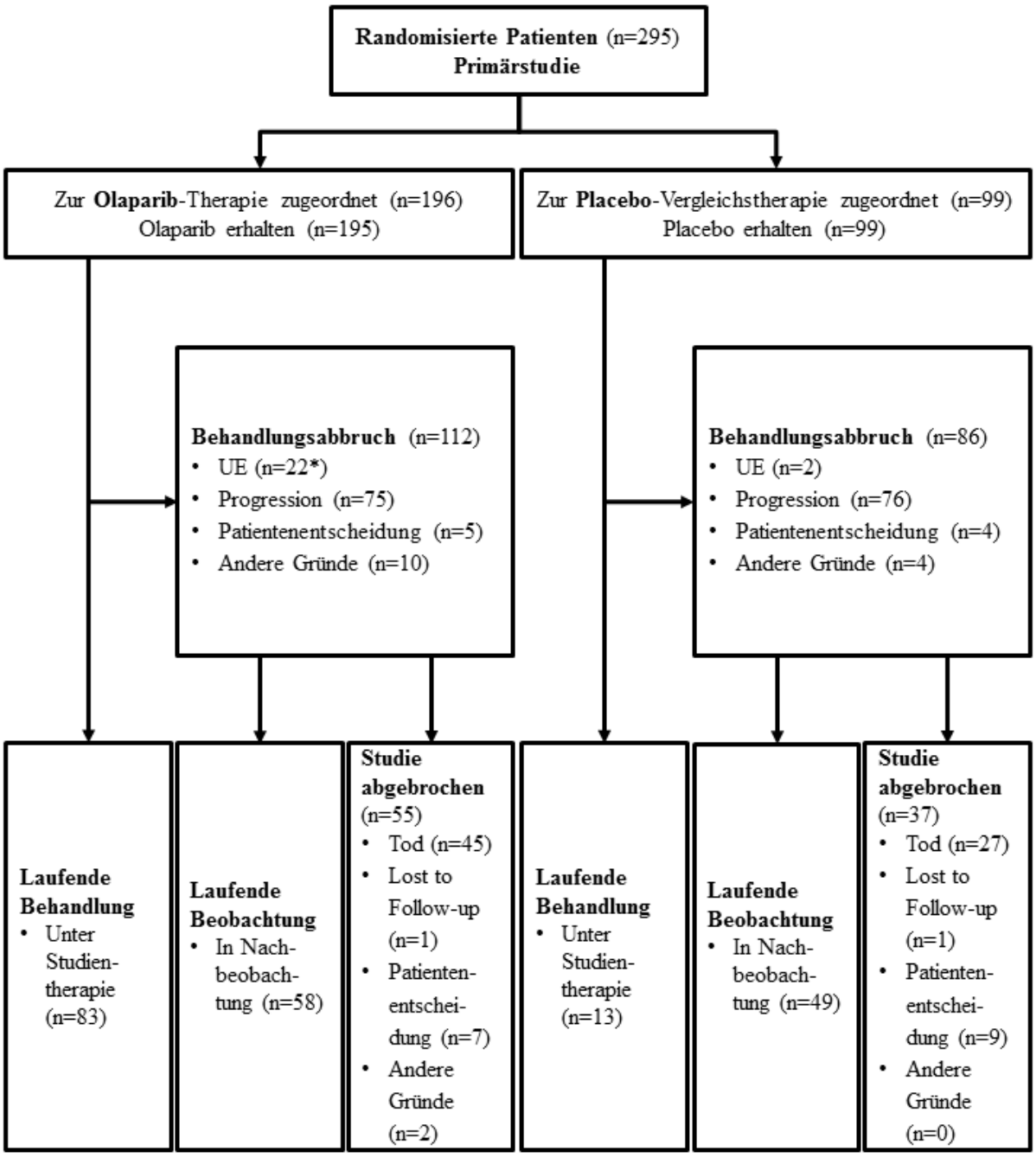


Abbildung 76: Flow-Chart der SOLO2

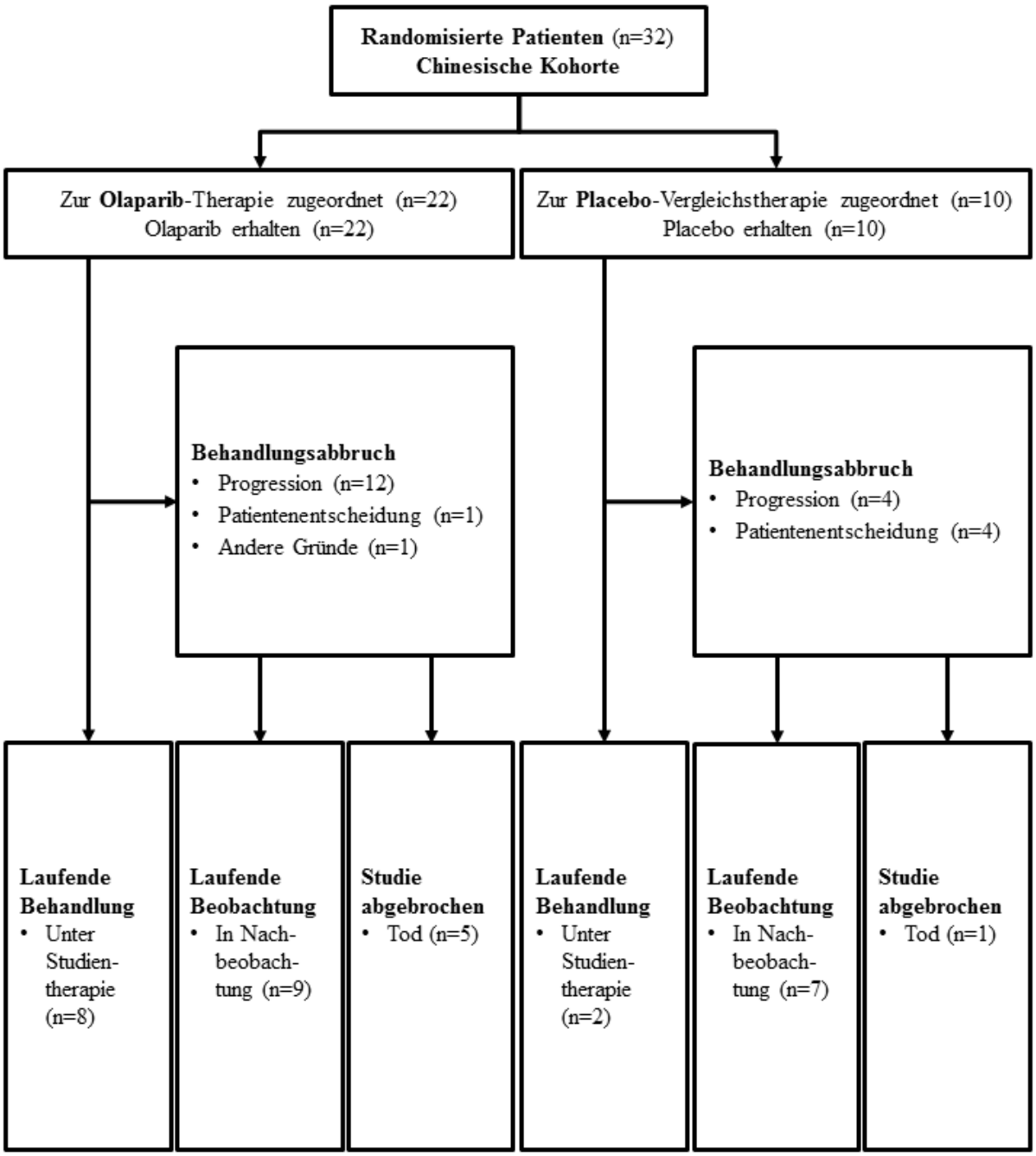


Abbildung 77: Flow-Chart der SOLO2 Chinesische Kohorte

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 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19 (D0810C00019)

Studie: Studie 19 (D0810C00019)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens	CSR Edition 3
A Phase II, randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens	CSR Addendum 3
CSR: Clinical study report	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo- Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aufgrund einer möglichen Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm bzw. aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen sind wenige Endpunkte potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Das Verzerrungspotenzial wird gegebenenfalls auf Endpunktebene berücksichtigt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt (09.05.2016) bei 19 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 43 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet. Dabei wurden im Olaparib-Arm 10 Patientinnen und im Placebo-Arm 16 Patientinnen vor Progression entblindet. An elf Studienzentren in Australien, Israel, Großbritannien und den USA wurden jedoch parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. Patientinnen, die Placebo in der Studie erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Infolge dessen erhielten 17 Patientinnen einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie. Aus dem Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor. Diese potenztielle Verzerrung würde zuungunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib ausfallen, daher wird von einer Heraufstufung des Verzerrungspotenzials abgesehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patientinnen, die Placebo erhielten, sowie die Möglichkeit zur Entblindung zum Zwecke der Identifizierung weiterer Behandlungsmöglichkeiten, genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich mutmaßlich zuungunsten der Behandlung mit Olaparib aus. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS daher als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Für TFST liegen keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (FOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt FOSI der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte FACT-O und TOI der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Sicherheit:Unerwünschte Ereignisse (UE)
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SOLO2 (D0816C00002)

Studie: SOLO2 (D0816C00002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy	CSR
CSR: Clinical study report	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen sind wenige Endpunkte potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Das Verzerrungspotenzial wird gegebenenfalls auf Endpunktebene berücksichtigt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeiflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 daher als „hoch" bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt TFST erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie oder Tod (TFST/TSST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei TSST ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt TSST erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie führen kann. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TSST daher als „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht-randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost to follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost to follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen 465

Abbildungsverzeichnis 466

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 687

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 698

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 830

Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 851

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 498

Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 499

Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 500

Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 501

Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 502

Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 503

Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 504

Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 505

Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 506

Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 507

Abbildung 4G-11: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 508

Abbildung 4G-12: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 509

Abbildung 4G-13: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 510

Abbildung 4G-14: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 511
Abbildung 4G-15: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 512
Abbildung 4G-16: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 513
Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 514
Abbildung 4G-18: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Augenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 515
Abbildung 4G-19: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 516
Abbildung 4G-20: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 517
Abbildung 4G-21: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 518
Abbildung 4G-22: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 519
Abbildung 4G-23: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 520
Abbildung 4G-24: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 521
Abbildung 4G-25: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 522
Abbildung 4G-26: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 523

Abbildung 4G-27: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 524
Abbildung 4G-28: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 525
Abbildung 4G-29: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 526
Abbildung 4G-30: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 527
Abbildung 4G-31: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 528
Abbildung 4G-32: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 529
Abbildung 4G-33: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 530
Abbildung 4G-34: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 531
Abbildung 4G-35: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 532
Abbildung 4G-36: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 533
Abbildung 4G-37: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 534
Abbildung 4G-38: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 535
Abbildung 4G-39: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 536
Abbildung 4G-40: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 537

Abbildung 4G-41: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 538
Abbildung 4G-42: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 539
Abbildung 4G-43: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 540
Abbildung 4G-44: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 541
Abbildung 4G-45: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 542
Abbildung 4G-46: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 543
Abbildung 4G-47: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 544
Abbildung 4G-48: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 545
Abbildung 4G-49: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 546
Abbildung 4G-50: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 547
Abbildung 4G-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 548
Abbildung 4G-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 549
Abbildung 4G-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 550
Abbildung 4G-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 551

Abbildung 4G-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 552
Abbildung 4G-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 553
Abbildung 4G-57: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 554
Abbildung 4G-58: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 555
Abbildung 4G-59: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 556
Abbildung 4G-60: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 557
Abbildung 4G-61: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 558
Abbildung 4G-62: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 559
Abbildung 4G-63: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 560
Abbildung 4G-64: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 561
Abbildung 4G-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 562
Abbildung 4G-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 563
Abbildung 4G-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 564
Abbildung 4G-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 565

Abbildung 4G-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 566
Abbildung 4G-70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 567
Abbildung 4G-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 568
Abbildung 4G-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 569
Abbildung 4G-73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 570
Abbildung 4G-74: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 571
Abbildung 4G-75: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 572
Abbildung 4G-76: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 573
Abbildung 4G-77: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 574
Abbildung 4G-78: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 575
Abbildung 4G-79: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 576
Abbildung 4G-80: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 577
Abbildung 4G-81: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 578
Abbildung 4G-82: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 579

Abbildung 4G-83: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 580
Abbildung 4G-84: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 581
Abbildung 4G-85: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 582
Abbildung 4G-86: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 583
Abbildung 4G-87: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 584
Abbildung 4G-88: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 585
Abbildung 4G-89: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Unterbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 586
Abbildung 4G-90: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Zahnfleischentzündung aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 587
Abbildung 4G-91: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 588
Abbildung 4G-92: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 589
Abbildung 4G-93: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 590
Abbildung 4G-94: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 591
Abbildung 4G-95: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 592
Abbildung 4G-96: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 593

Abbildung 4G-97: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 594

Abbildung 4G-98: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 595

Abbildung 4G-99: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 596

Abbildung 4G-100: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 597

Abbildung 4G-101: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 598

Abbildung 4G-102: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 599

Abbildung 4G-103: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 600

Abbildung 4G-104: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 601

Abbildung 4G-105: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 602

Abbildung 4G-106: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 603

Abbildung 4G-107: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 604

Abbildung 4G-108: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 605

Abbildung 4G-109: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 606

Abbildung 4G-110: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: periphere Neuropathie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 607

Abbildung 4G-111: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 608
Abbildung 4G-112: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 609
Abbildung 4G-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 610
Abbildung 4G-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 611
Abbildung 4G-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 612
Abbildung 4G-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 613
Abbildung 4G-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 614
Abbildung 4G-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 615
Abbildung 4G-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 616
Abbildung 4G-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 617
Abbildung 4G-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 618
Abbildung 4G-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 619
Abbildung 4G-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 620
Abbildung 4G-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 621

Abbildung 4G-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hitzewallung aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 622

Abbildung 4G-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hitzewallung aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 623

Abbildung 4G-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypertonie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 624

Abbildung 4G-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 625

Abbildung 4G-129: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 626

Abbildung 4G-130: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 627

Abbildung 4G-131: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 628

Abbildung 4G-132: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 629

Abbildung 4G-133: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 630

Abbildung 4G-134: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 631

Abbildung 4G-135: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 632

Abbildung 4G-136: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 633

Abbildung 4G-137: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 634

Abbildung 4G-138: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 635

Abbildung 4G-139: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 636
Abbildung 4G-140: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 637
Abbildung 4G-141: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 638
Abbildung 4G-142: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 639
Abbildung 4G-143: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 640
Abbildung 4G-144: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 641
Abbildung 4G-145: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 642
Abbildung 4G-146: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 643
Abbildung 4G-147: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 644
Abbildung 4G-148: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 645
Abbildung 4G-149: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Depression aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 646
Abbildung 4G-150: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 647
Abbildung 4G-151: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 648
Abbildung 4G-152: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 649

Abbildung 4G-153: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 650

Abbildung 4G-154: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 651

Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 652

Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 653

Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 654

Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 655

Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Muskelkrämpfe aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 656

Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Muskelschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 657

Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 658

Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 659

Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 660

Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 661

Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schmerzen in einer Extremität aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 662

Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 663

Abbildung 4G-167: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 664

Abbildung 4G-168: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 665

Abbildung 4G-169: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 666

Abbildung 4G-170: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 667

Abbildung 4G-171: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypomagnesiämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 668

Abbildung 4G-172: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 669

Abbildung 4G-173: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 670

Abbildung 4G-174: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 671

Abbildung 4G-175: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 672

Abbildung 4G-176: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 673

Abbildung 4G-177: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 674

Abbildung 4G-178: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 675

Abbildung 4G-179: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 676

Abbildung 4G-180: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 677

Abbildung 4G-181: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 678

Abbildung 4G-182: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erhöhte Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 679

Abbildung 4G-183: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 680

Abbildung 4G-184: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 681

Abbildung 4G-185: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 682

Abbildung 4G-186: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 683

Abbildung 4G-187: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 684

Abbildung 4G-188: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo ... 685

Abbildung 4G-189: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 686

Abbildung 4G-190: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 687

Abbildung 4G-191: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 688

Abbildung 4G-192: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 689

Abbildung 4G-193: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 690

Abbildung 4G-194: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 691

Abbildung 4G-195: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 692

Abbildung 4G-196: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 693

Abbildung 4G-197: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastroenteritis aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 694

Abbildung 4G-198: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 695

Abbildung 4G-199: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 696

Abbildung 4G-200: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 697

Abbildung 4G-201: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 698

Abbildung 4G-202: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 699

Abbildung 4G-203: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 700

Abbildung 4G-204: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 701

Abbildung 4G-205: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hernienschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 702

Abbildung 4G-206: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 703

Abbildung 4G-207: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 704

Abbildung 4G-208: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 705

Abbildung 4G-209: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 706

Abbildung 4G-210: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 707

Abbildung 4G-211: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthma (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 708

Abbildung 4G-212: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bronchiektase (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 709

Abbildung 4G-213: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 710

Abbildung 4G-214: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 711

Abbildung 4G-215: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 712

Abbildung 4G-216: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 713

Abbildung 4G-217: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lungenembolie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 714

Abbildung 4G-218: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 715

Abbildung 4G-219: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 716

Abbildung 4G-220: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 717

Abbildung 4G-221: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 718

Abbildung 4G-222: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 719

Abbildung 4G-223: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 720

Abbildung 4G-224: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 721

Abbildung 4G-225: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 722

Abbildung 4G-226: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 723

Abbildung 4G-227: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 724

Abbildung 4G-228: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 725

Abbildung 4G-229: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 726

Abbildung 4G-230: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 727

Abbildung 4G-231: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 728

Abbildung 4G-232: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 729

Abbildung 4G-233: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 730

Abbildung 4G-234: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 731

Abbildung 4G-235: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 732

Abbildung 4G-236: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 733

Abbildung 4G-237: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 734

Abbildung 4G-238: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 735

Abbildung 4G-239: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 736

Abbildung 4G-240: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Darmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 737

Abbildung 4G-241: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Darmobstruktion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 738

Abbildung 4G-242: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 739

Abbildung 4G-243: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 740

Abbildung 4G-244: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 741

Abbildung 4G-245: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 742

Abbildung 4G-246: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 743

Abbildung 4G-247: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Eingeklemmte Bauchwandhernie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 744

Abbildung 4G-248: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 745

Abbildung 4G-249: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 746
Abbildung 4G-250: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 747
Abbildung 4G-251: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 748
Abbildung 4G-252: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lebensmittelvergiftung (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 749
Abbildung 4G-253: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Magenentleerungsstörung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 750
Abbildung 4G-254: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Meläna (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 751
Abbildung 4G-255: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 752
Abbildung 4G-256: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 753
Abbildung 4G-257: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 754
Abbildung 4G-258: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 755
Abbildung 4G-259: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 756
Abbildung 4G-260: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Immunsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 757
Abbildung 4G-261: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Immunsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 758
Abbildung 4G-262: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Jodallergie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 759

Abbildung 4G-263: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 760

Abbildung 4G-264: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 761

Abbildung 4G-265: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Aphasie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 762

Abbildung 4G-266: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hämorrhagischer Schlaganfall (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 763

Abbildung 4G-267: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Synkope (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 764

Abbildung 4G-268: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 765

Abbildung 4G-269: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 766

Abbildung 4G-270: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 767

Abbildung 4G-271: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: essentielle Hypertonie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 768

Abbildung 4G-272:Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Intraabdominalblutung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 769

Abbildung 4G-273: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombose der Vena cava (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 770

Abbildung 4G-274: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: tiefe Beinvenenthrombose (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 771

Abbildung 4G-275: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: tiefe Beinvenenthrombose (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 772

Abbildung 4G-276: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 773

Abbildung 4G-277: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 774

Abbildung 4G-278: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 775

Abbildung 4G-279: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 776

Abbildung 4G-280: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: akute Leukämie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 777

Abbildung 4G-281: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Blasenkrebs (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 778

Abbildung 4G-282: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: intraduktale proliferative Brustläsion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 779

Abbildung 4G-283: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: invasives duktales Mammakarzinom (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 780

Abbildung 4G-284: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Magenkarzinom (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 781

Abbildung 4G-285: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: papilläres Schilddrüsenkarzinom (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 782

Abbildung 4G-286: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 783

Abbildung 4G-287: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Herzerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 784

Abbildung 4G-288: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Herzerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 785

Abbildung 4G-289: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: kardiovaskuläre Insuffizienz (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 786

Abbildung 4G-290: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 787

Abbildung 4G-291: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 788

Abbildung 4G-292: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 789

Abbildung 4G-293: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 790

Abbildung 4G-294: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 791

Abbildung 4G-295: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Blinddarmentzündung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 792

Abbildung 4G-296: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Endophthalmitis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 793

Abbildung 4G-297: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastroenteritis (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 794

Abbildung 4G-298: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Grippe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 795

Abbildung 4G-299: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 796

Abbildung 4G-300: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 797

Abbildung 4G-301: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 798

Abbildung 4G-302: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: infektiöse Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 799

Abbildung 4G-303: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leberabszess (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 800

Abbildung 4G-304: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lungenentzündung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 801

Abbildung 4G-305: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 802

Abbildung 4G-306: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 803

Abbildung 4G-307: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Verwirrtheitszustand (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 804

Abbildung 4G-308: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 805

Abbildung 4G-309: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 806

Abbildung 4G-310: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 807

Abbildung 4G-311: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 808

Abbildung 4G-312: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberschenkelfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 809

Abbildung 4G-313: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberschenkelfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 810

Abbildung 4G-314: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Osteoporose (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 811

Abbildung 4G-315: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 812

Abbildung 4G-316: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 813

Abbildung 4G-317: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 814

Abbildung 4G-318: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 815

Abbildung 4G-319: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dehydrierung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 816

Abbildung 4G-320: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypokaliämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 817

Abbildung 4G-321: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 818

Abbildung 4G-322: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 819

Abbildung 4G-323: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: erhöhte Amylase (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 820

Abbildung 4G-324: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringertes Hämoglobin (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 821

Abbildung 4G-325: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von Neutrophilen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 822

Abbildung 4G-326: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 823

Abbildung 4G-327: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 824

Abbildung 4G-328: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 825

Abbildung 4G-329: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 826

Abbildung 4G-330: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fistel nach einem Eingriff (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 827

Abbildung 4G-331: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hämatom nach einem Eingriff (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 828
Abbildung 4G-332: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hüftfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 829
Abbildung 4G-333: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 830
Abbildung 4G-334: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 831
Abbildung 4G-335: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 832
Abbildung 4G-336: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 833
Abbildung 4G-337: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 834
Abbildung 4G-338: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 835
Abbildung 4G-339: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 836
Abbildung 4G-340: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 837
Abbildung 4G-341: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 838
Abbildung 4G-342: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 839
Abbildung 4G-343: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 840
Abbildung 4G-344: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 841
Abbildung 4G-345: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 842
Abbildung 4G-346: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 843
Abbildung 4G-347: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 844
Abbildung 4G-348: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 845
Abbildung 4G-349: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo 846

Abbildung 4G-350: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo 847
Abbildung 4G-351: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo 848
Abbildung 4G-352: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo 849
Abbildung 4G-353: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verbesserung, Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 850
Abbildung 4G-354: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verbesserung, Alter: ≥ 65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 851
Abbildung 4G-355: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 852
Abbildung 4G-356: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 853
Abbildung 4G-357: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 854
Abbildung 4G-358: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: BRCA wt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 855
Abbildung 4G-359: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 856
Abbildung 4G-360: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 857
Abbildung 4G-361: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 858
Abbildung 4G-362: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 859
Abbildung 4G-363: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 860
Abbildung 4G-364: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 861
Abbildung 4G-365: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: BRCA wt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 862
Abbildung 4G-366: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 863
Abbildung 4G-367: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 864
Abbildung 4G-368: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 865
Abbildung 4G-369: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Fatigue), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 866

Abbildung 4G-370: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Fatigue), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥ 3 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 867
Abbildung 4G-371: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Dyspnoe), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 868
Abbildung 4G-372: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Dyspnoe), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 869
Abbildung 4G-373: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 870
Abbildung 4G-374: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 871
Abbildung 4G-375: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 872
Abbildung 4G-376: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 873
Abbildung 4G-377: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 874
Abbildung 4G-378: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 875
Abbildung 4G-379: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 876
Abbildung 4G-380: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 877
Abbildung 4G-381: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Bauchschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 878
Abbildung 4G-382: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Bauchschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 879
Abbildung 4G-383: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 880
Abbildung 4G-384: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 881

Abbildung 4G-385: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 882

Abbildung 4G-386: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 883

Abbildung 4G-387: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 884

Abbildung 4G-388: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 885

Abbildung 4G-389: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 886

Abbildung 4G-390: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 887

Abbildung 4G-391: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Obstipation), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 888

Abbildung 4G-392: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Obstipation), Anzahl vorheriger Chemotherapien:≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 889

Abbildung 4G-393: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Übelkeit), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie:>6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 890

Abbildung 4G-394: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Übelkeit), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 891

Abbildung 4G-395: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 892

Abbildung 4G-396: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 893

Abbildung 4G-397: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 894

Abbildung 4G-398: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: BRCAwt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 895

Abbildung 4G-399: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 896

Abbildung 4G-400: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 897

Abbildung 4G-401: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 898

Abbildung 4G-402: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Geschmacksstörung), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 899

Abbildung 4G-403: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Geschmacksstörung), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 900

Abbildung 4G-404: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Kopfschmerzen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 901

Abbildung 4G-405: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Kopfschmerzen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 902

Abbildung 4G-406: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Schwindelgefühl), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 903

Abbildung 4G-407: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Schwindelgefühl), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 904

Abbildung 4G-408: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 905

Abbildung 4G-409: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 906

Abbildung 4G-410: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 907

Abbildung 4G-411: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 908

Abbildung 4G-412: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 909

Abbildung 4G-413: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 910

Abbildung 4G-414: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 911

Abbildung 4G-415: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 912

Abbildung 4G-416: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 913

Abbildung 4G-417: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo 914

Abbildung 4G-418: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 915

Abbildung 4G-419: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo 916

Abbildung 4G-420: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Gelenkschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 917

Abbildung 4G-421: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Gelenkschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 918

Abbildung 4G-422: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 919

Abbildung 4G-423: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo 920

Abbildung 4G-424: Kaplan-Meier-Plot für OS, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 921

Abbildung 4G-425: Kaplan-Meier-Plot für OS, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 922

Abbildung 4G-426: Kaplan-Meier-Plot für OS, gBRCA Mutationstyp: BRCA1 aus RCT (SOLO); Olaparib vs. Placebo 923

Abbildung 4G-427: Kaplan-Meier-Plot für OS, gBRCA Mutationstyp: BRCA2 aus RCT (SOLO); Olaparib vs. Placebo 924

Abbildung 4G-428: Kaplan-Meier-Plot für PFS, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 925

Abbildung 4G-429: Kaplan-Meier-Plot für PFS, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 926
Abbildung 4G-430: Kaplan-Meier-Plot für TFST, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 927
Abbildung 4G-431: Kaplan-Meier-Plot für TFST, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 928
Abbildung 4G-432: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verbesserung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 929
Abbildung 4G-433: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verbesserung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 930
Abbildung 4G-434: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verschlechterung, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 931
Abbildung 4G-435: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verschlechterung, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 932
Abbildung 4G-436: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 933
Abbildung 4G-437: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 934
Abbildung 4G-438: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Region 1: Nordamerika aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 935
Abbildung 4G-439: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Region 1: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 936
Abbildung 4G-440: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: 2 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 937
Abbildung 4G-441: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: 3 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 938
Abbildung 4G-442: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: ≥4 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 939
Abbildung 4G-443: Kaplan-Meier-Plot für Bauchschmerzen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 940
Abbildung 4G-444: Kaplan-Meier-Plot für Bauchschmerzen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 941
Abbildung 4G-445: Kaplan-Meier-Plot für Dyspepsie, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 942

Abbildung 4G-446: Kaplan-Meier-Plot für Dyspepsie, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 943
Abbildung 4G-447: Kaplan-Meier-Plot für Zahnfleischentzündung, Region 3: Europa aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 944
Abbildung 4G-448: Kaplan-Meier-Plot für Zahnfleischentzündung, Region 3: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 945
Abbildung 4G-449: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 946
Abbildung 4G-450: Kaplan-Meier-Plot für Erkrankung der Nieren und Harnwege, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 947
Abbildung 4G-451: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Gefäßerkrankungen, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 948
Abbildung 4G-452: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Gefäßerkrankungen, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 949
Abbildung 4G-453: Kaplan-Meier-Plot für Gelenkschmerzen, Region 3: Europa aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 950
Abbildung 4G-454: Kaplan-Meier-Plot für Gelenkschmerzen, Region 3: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 951
Abbildung 4G-455: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 952
Abbildung 4G-456: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo 953

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

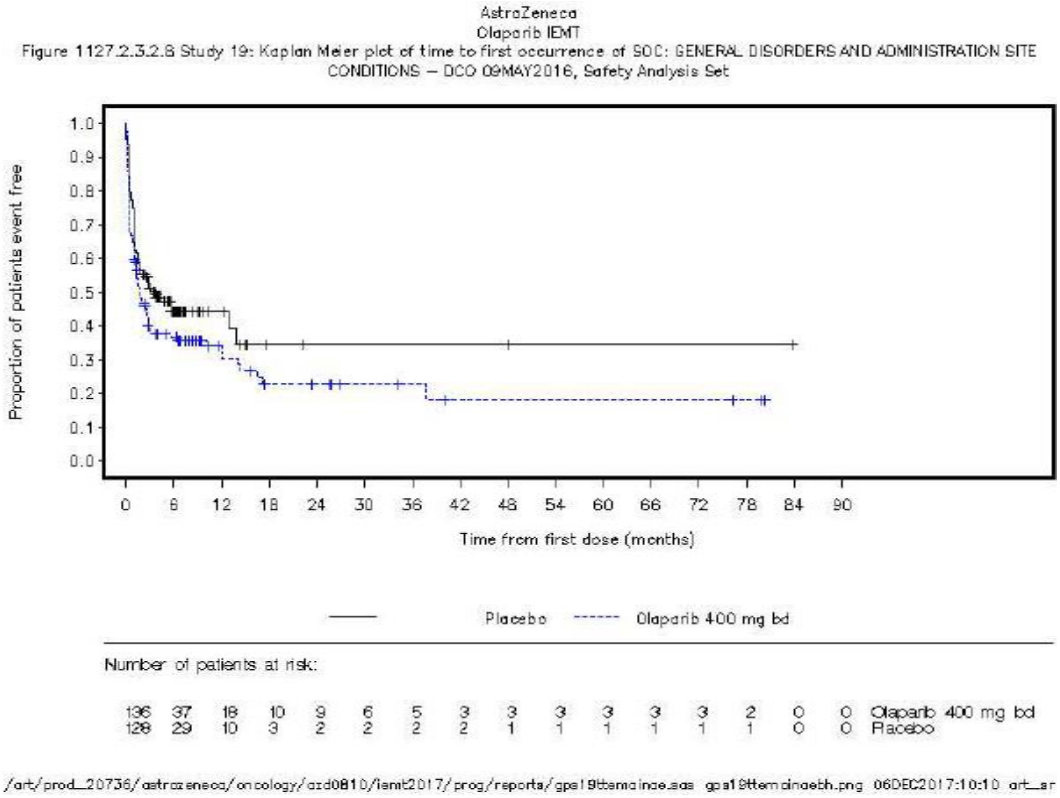


Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

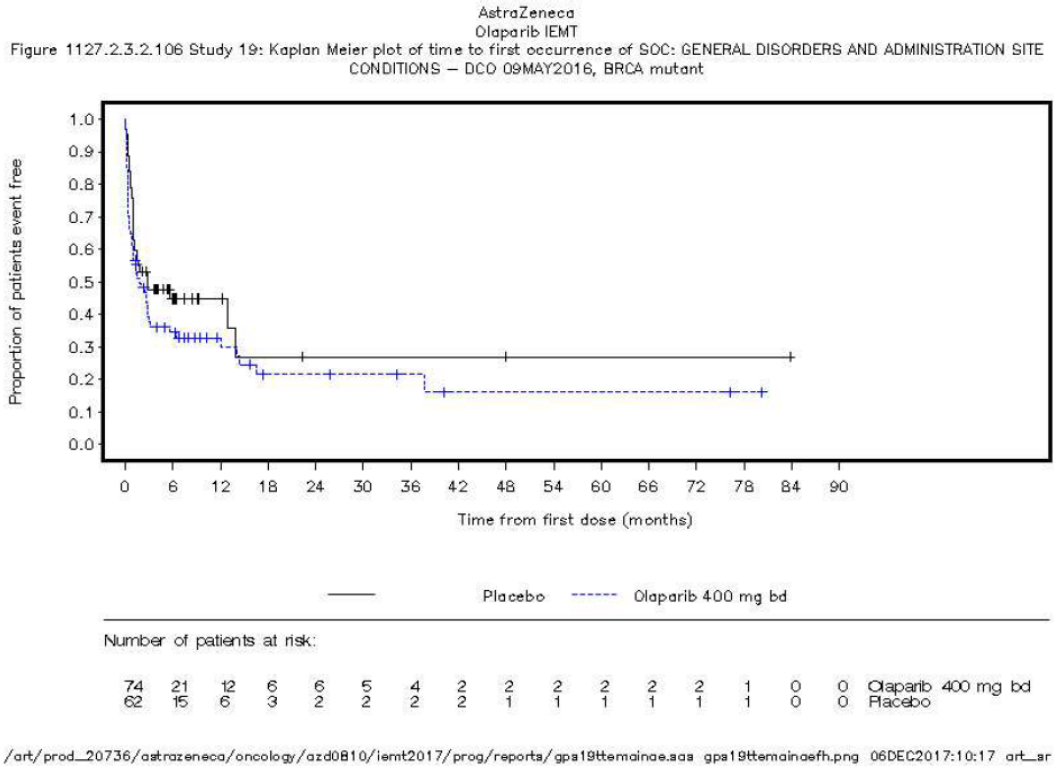


Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

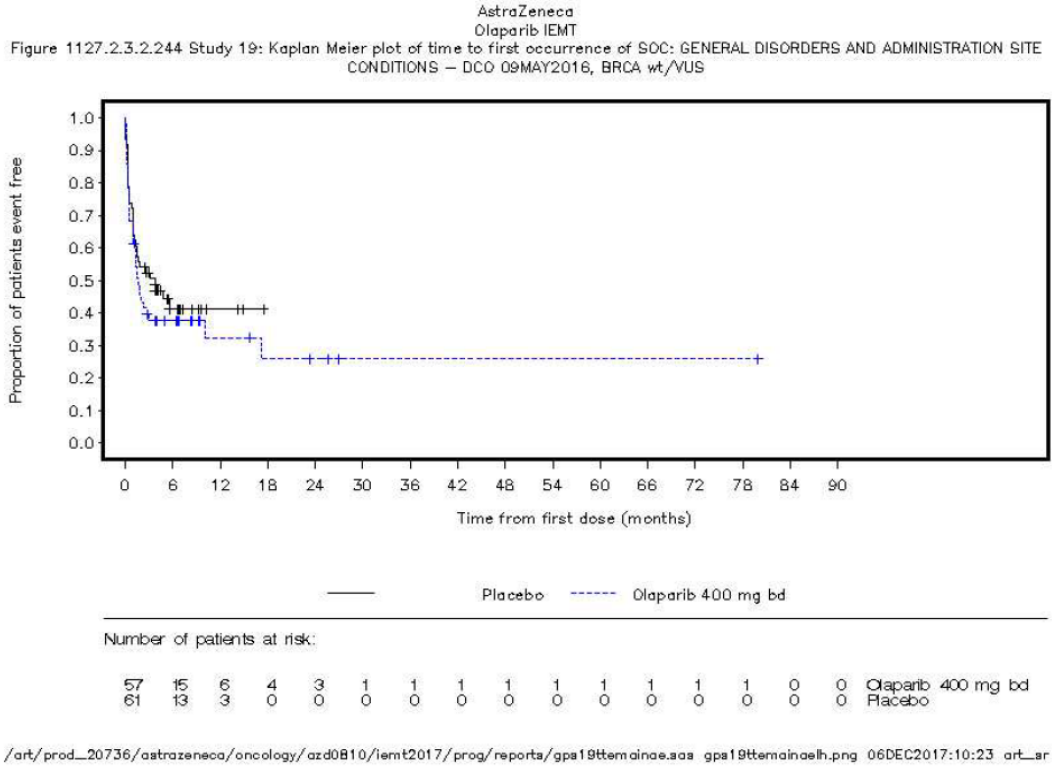


Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

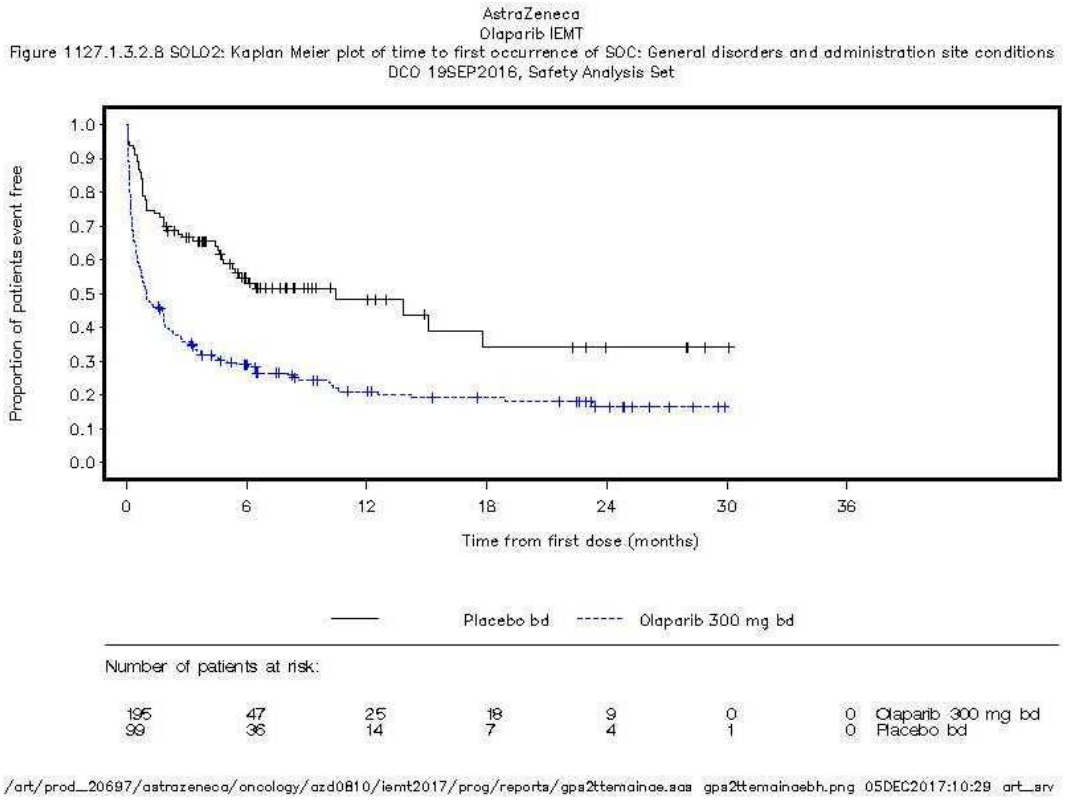


Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

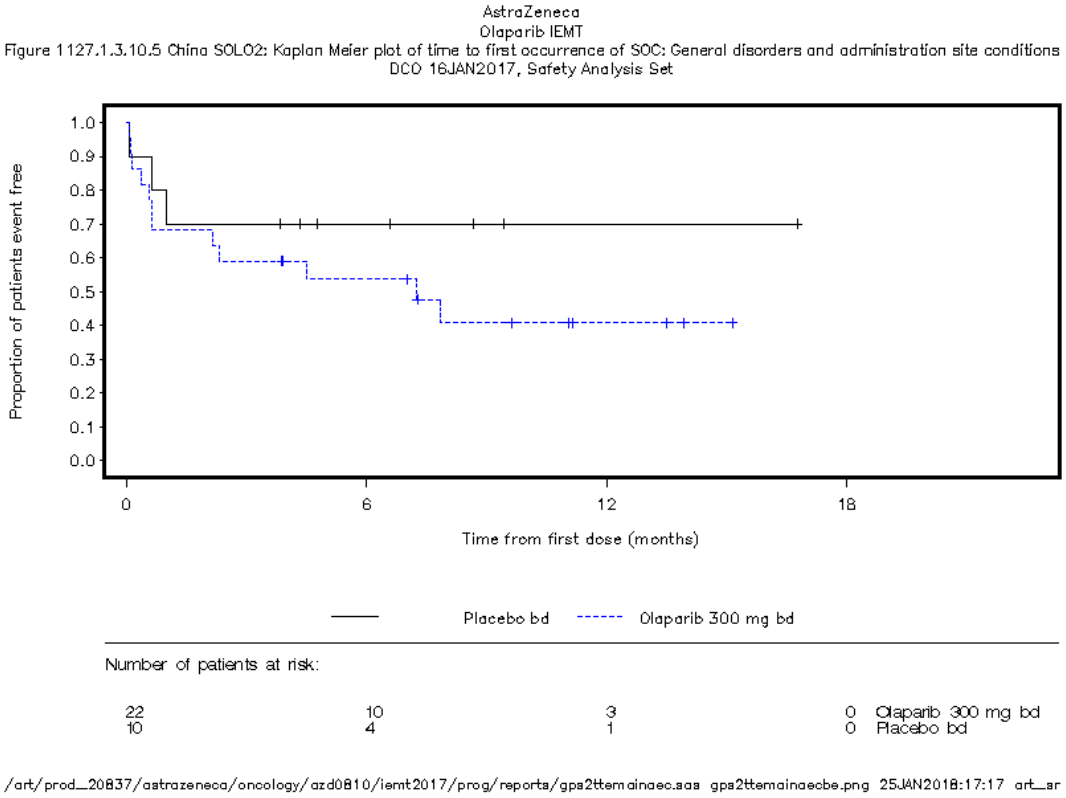


Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

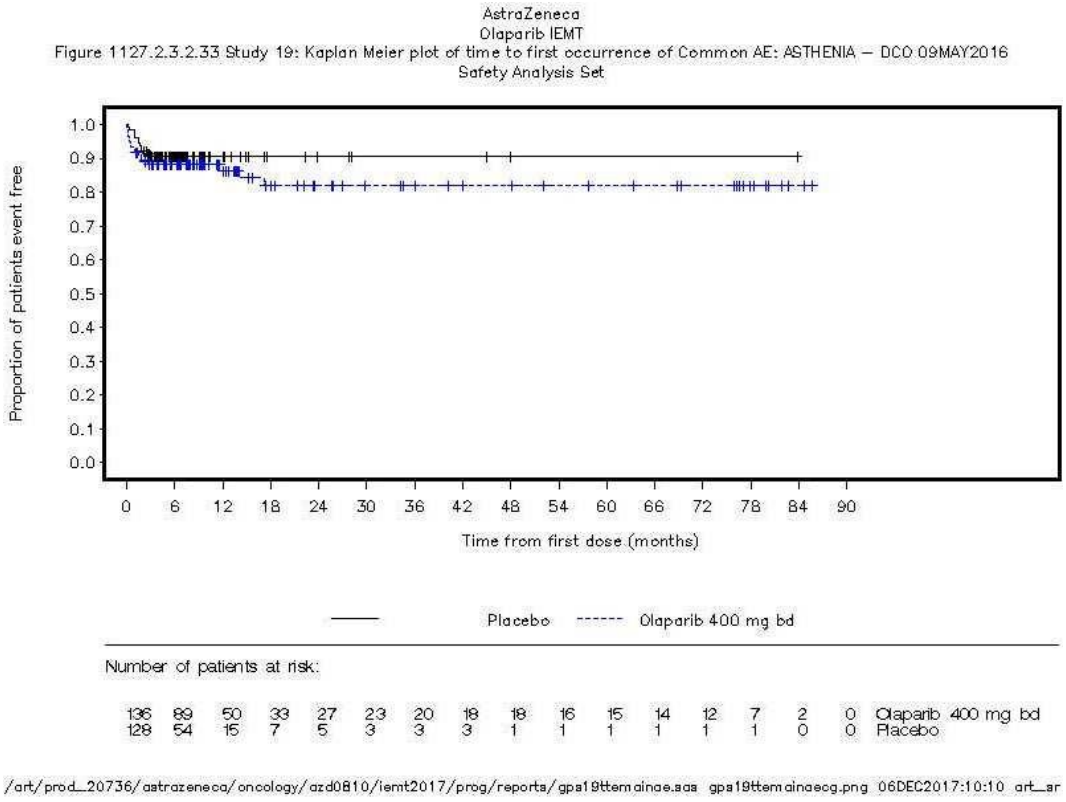


Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

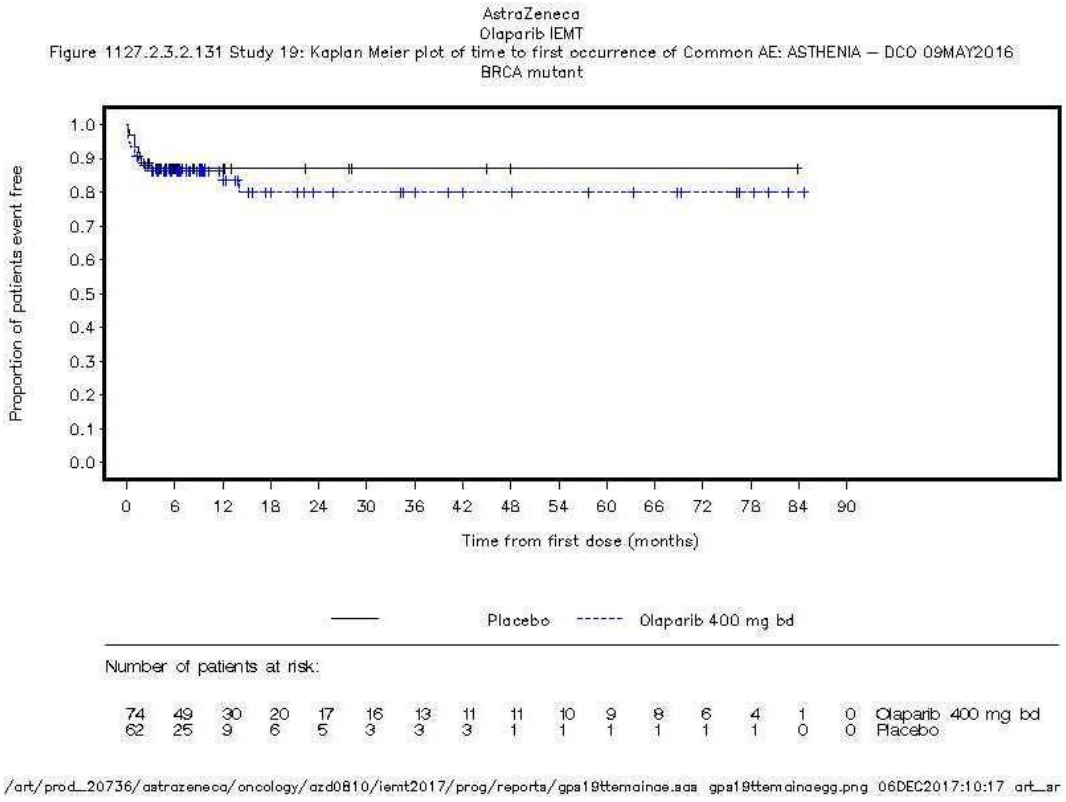


Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

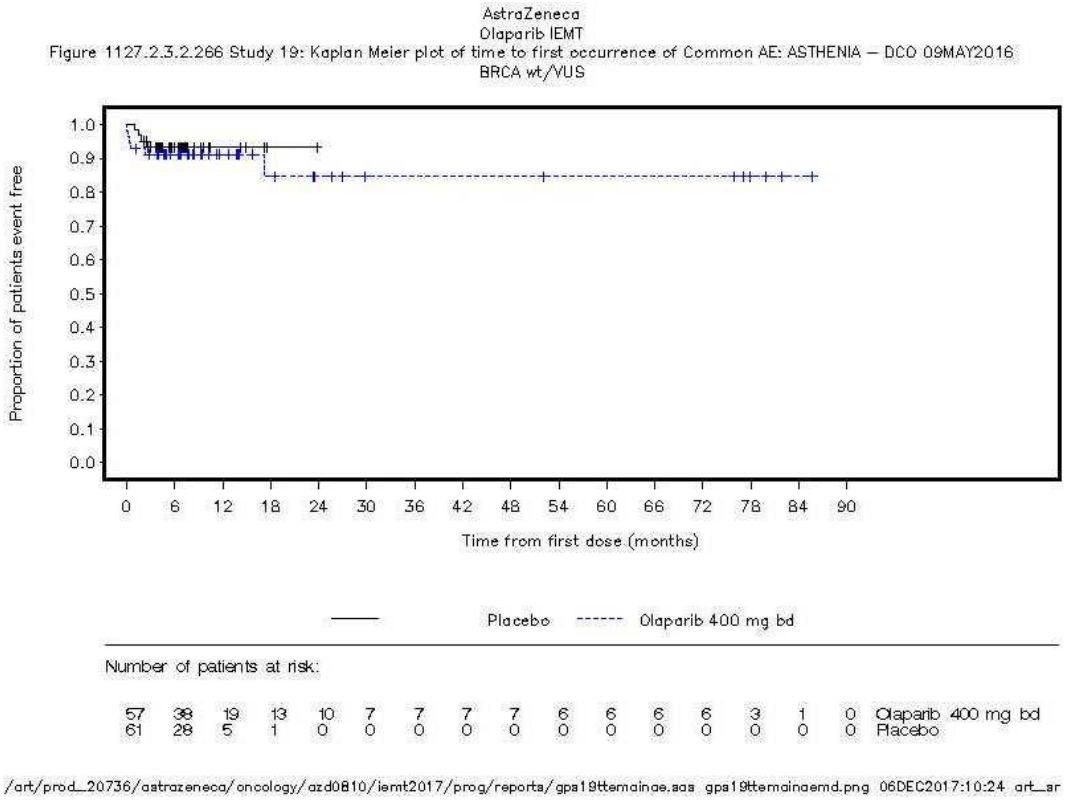


Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

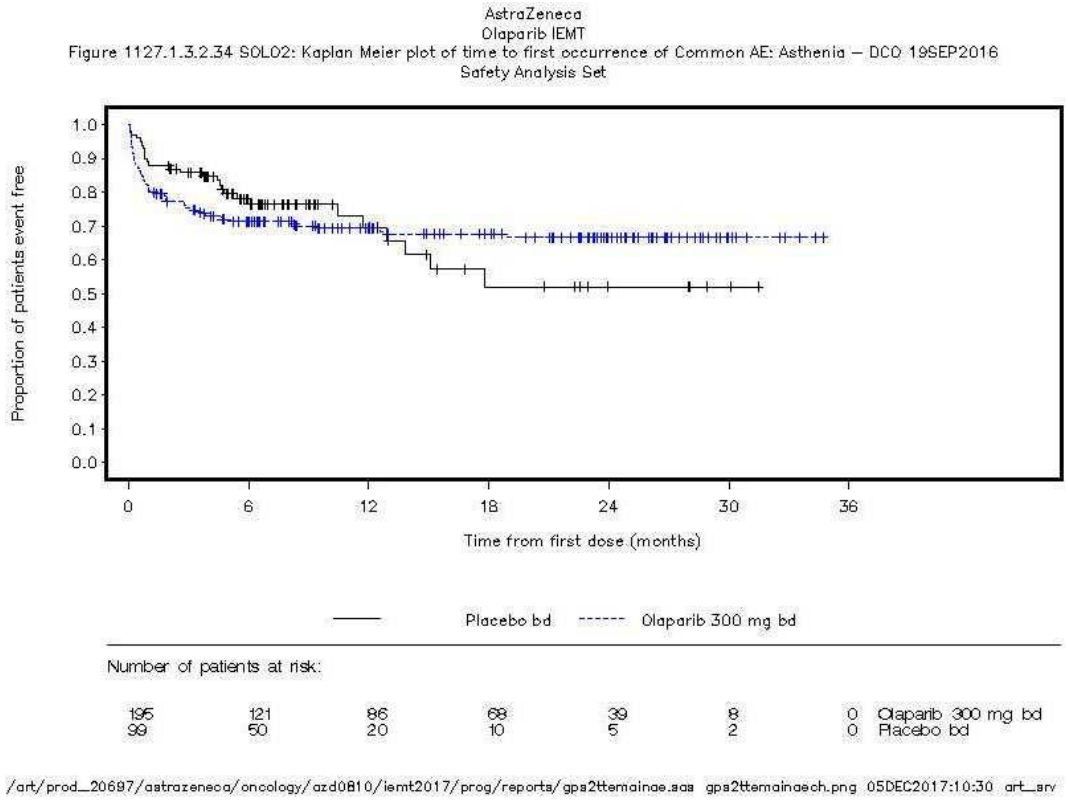


Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

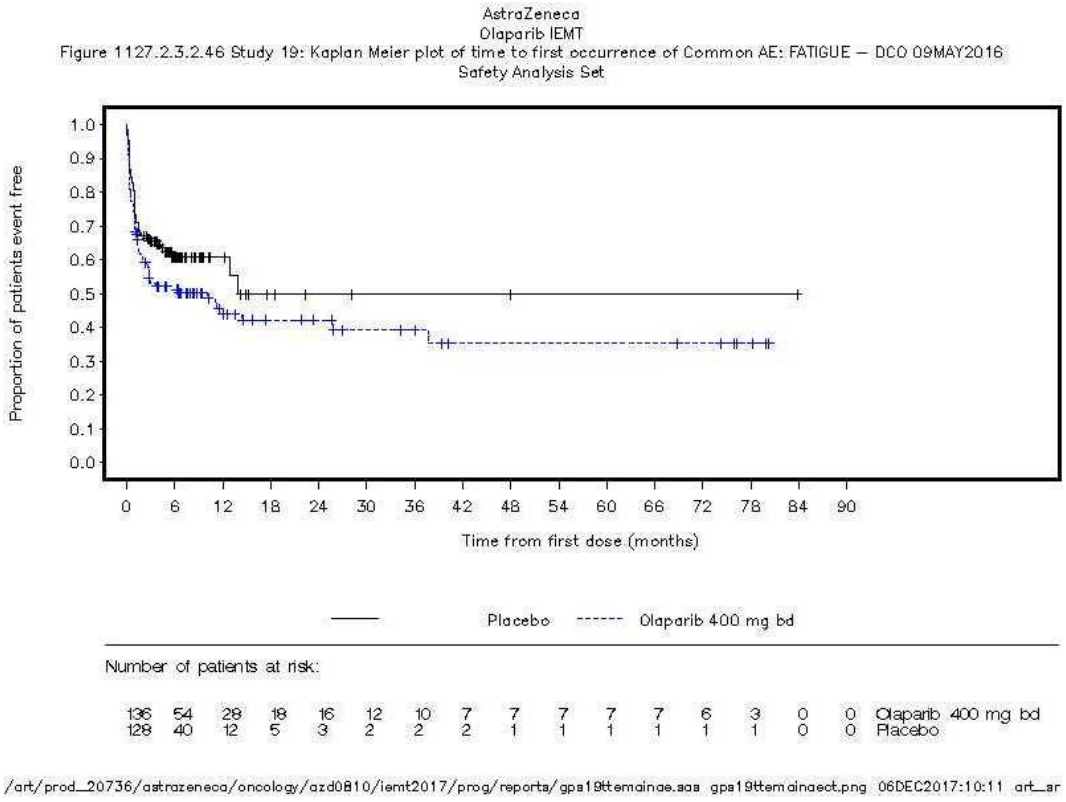


Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

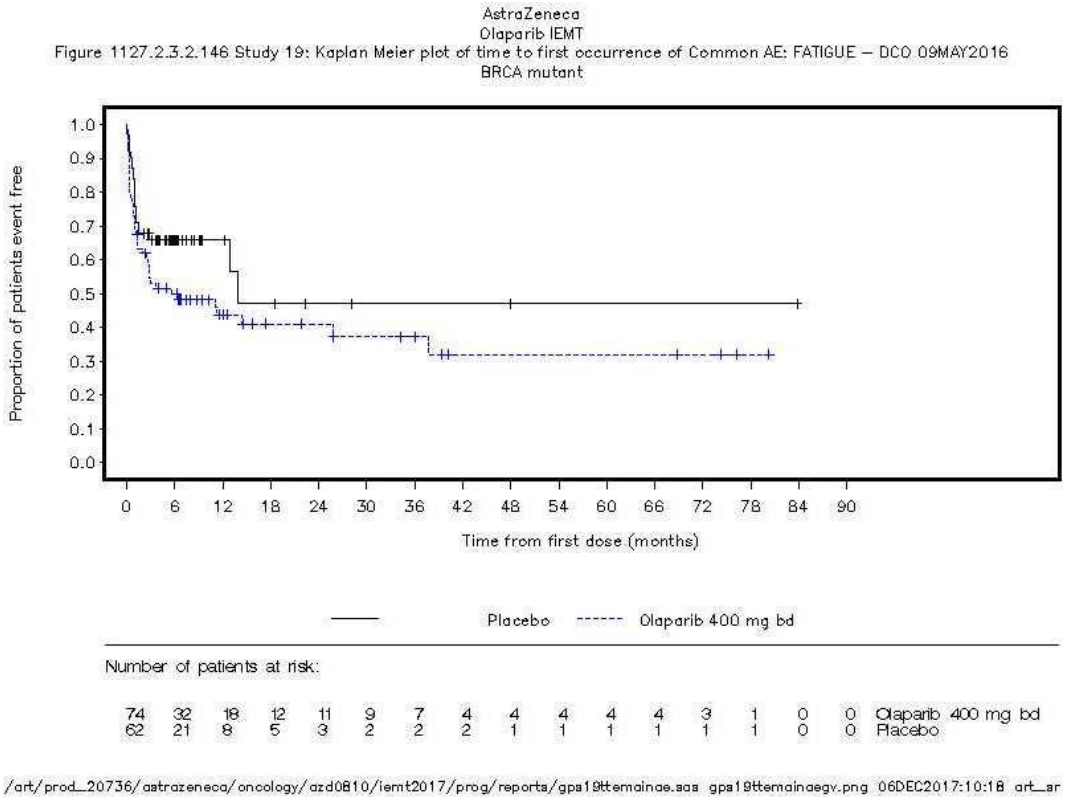


Abbildung 4G-11: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

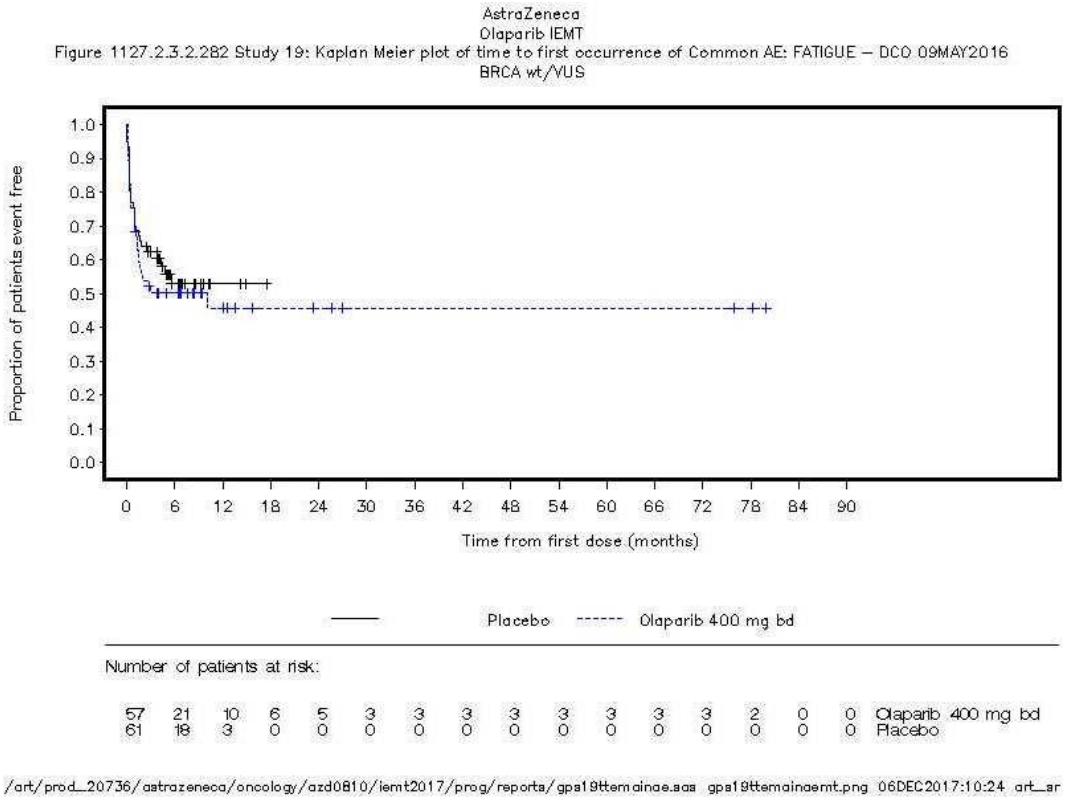


Abbildung 4G-12: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

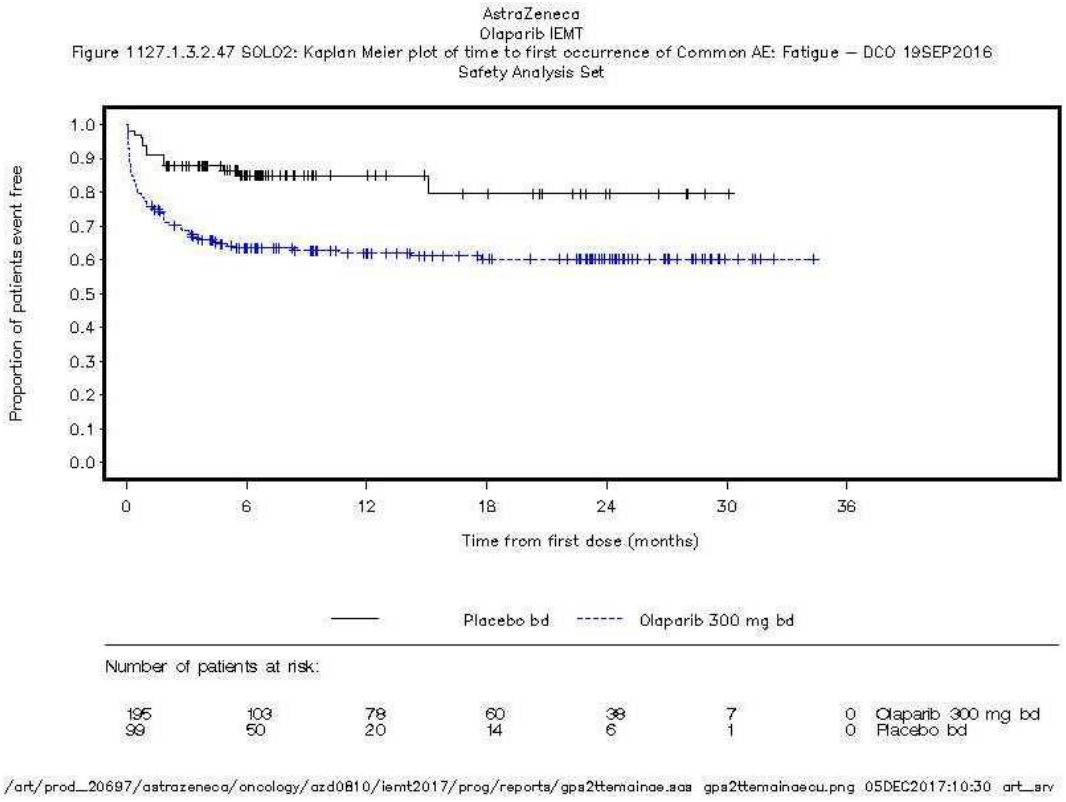


Abbildung 4G-13: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

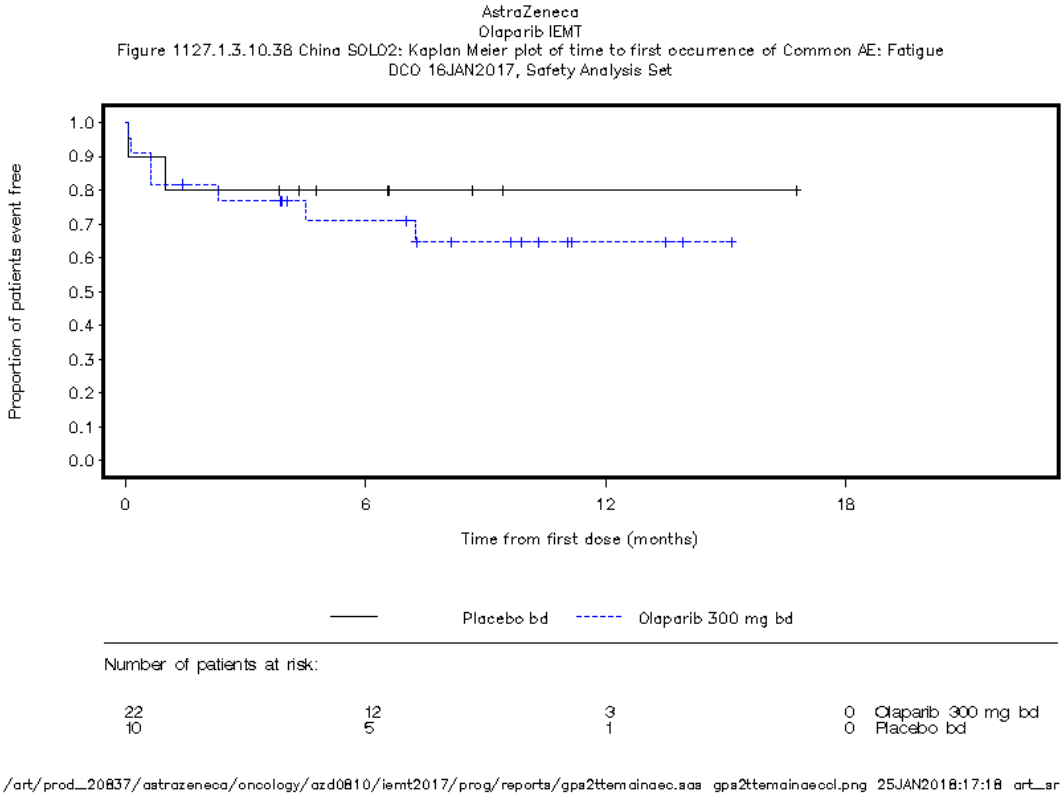


Abbildung 4G-14: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

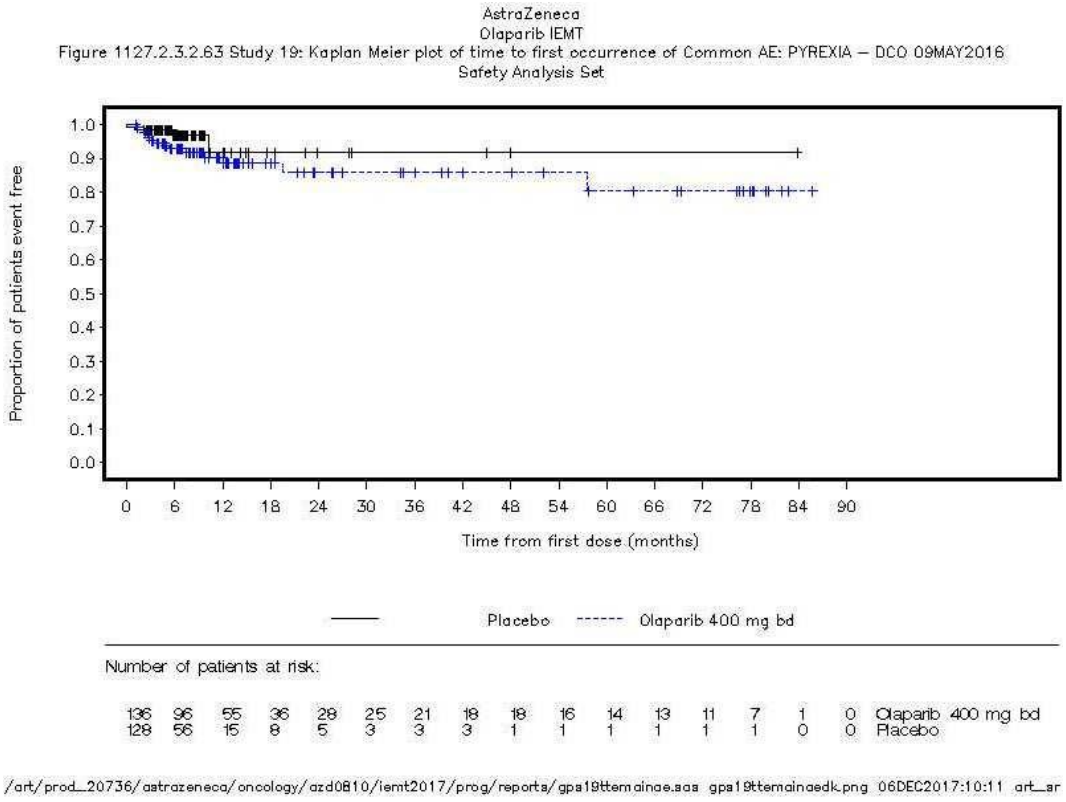


Abbildung 4G-15: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

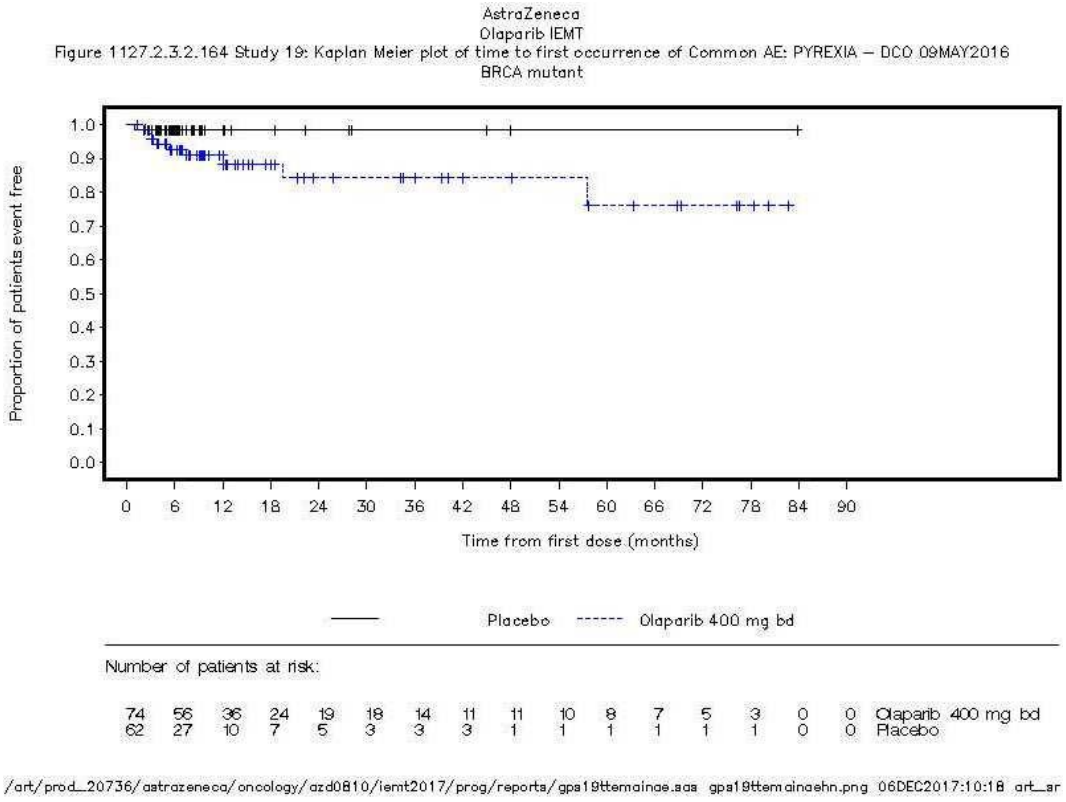


Abbildung 4G-16: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

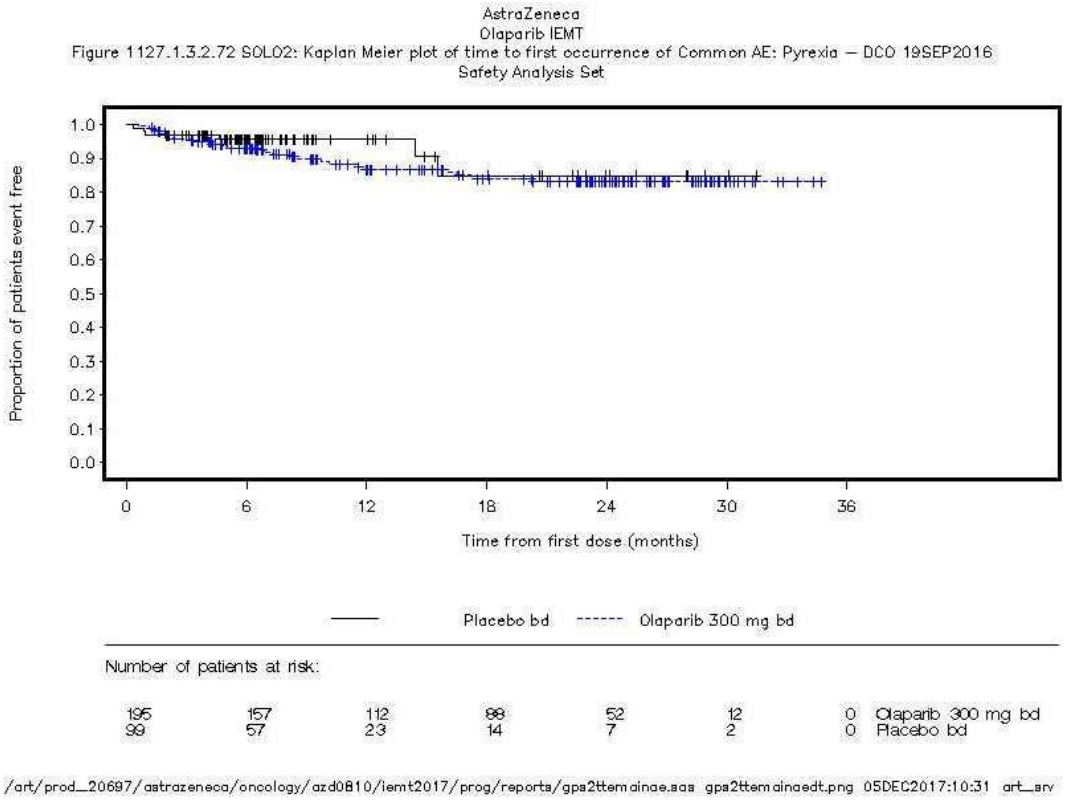


Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

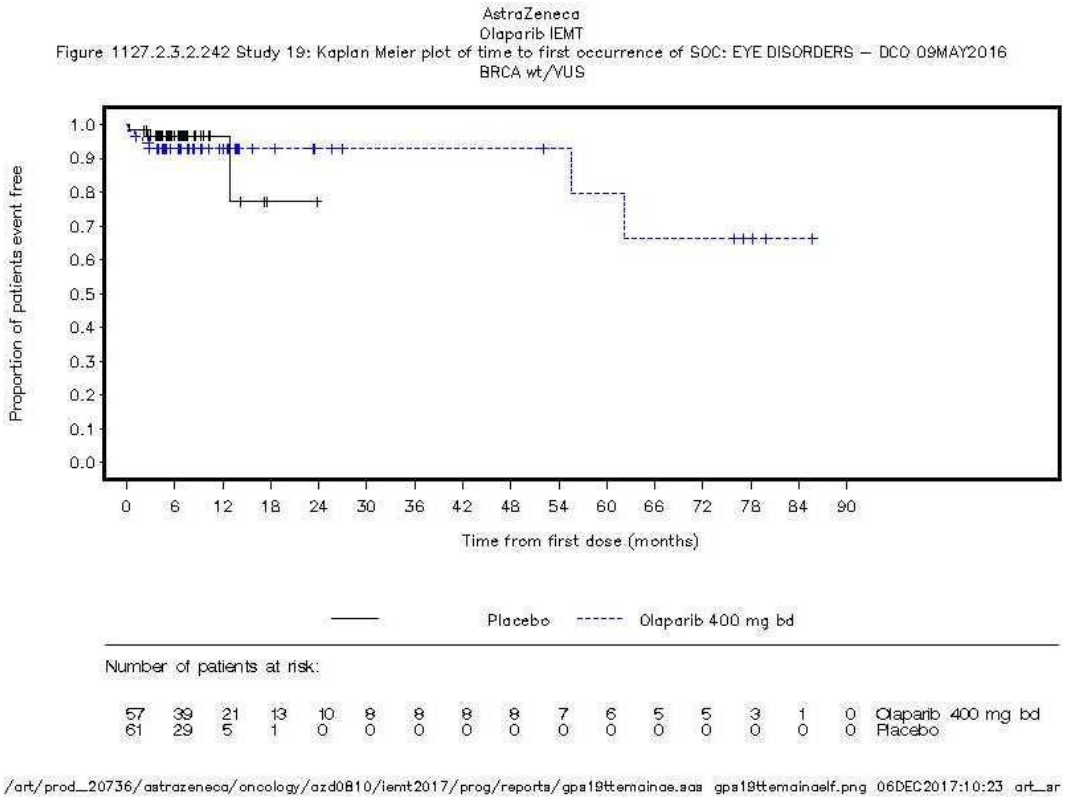


Abbildung 4G-18: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Augenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

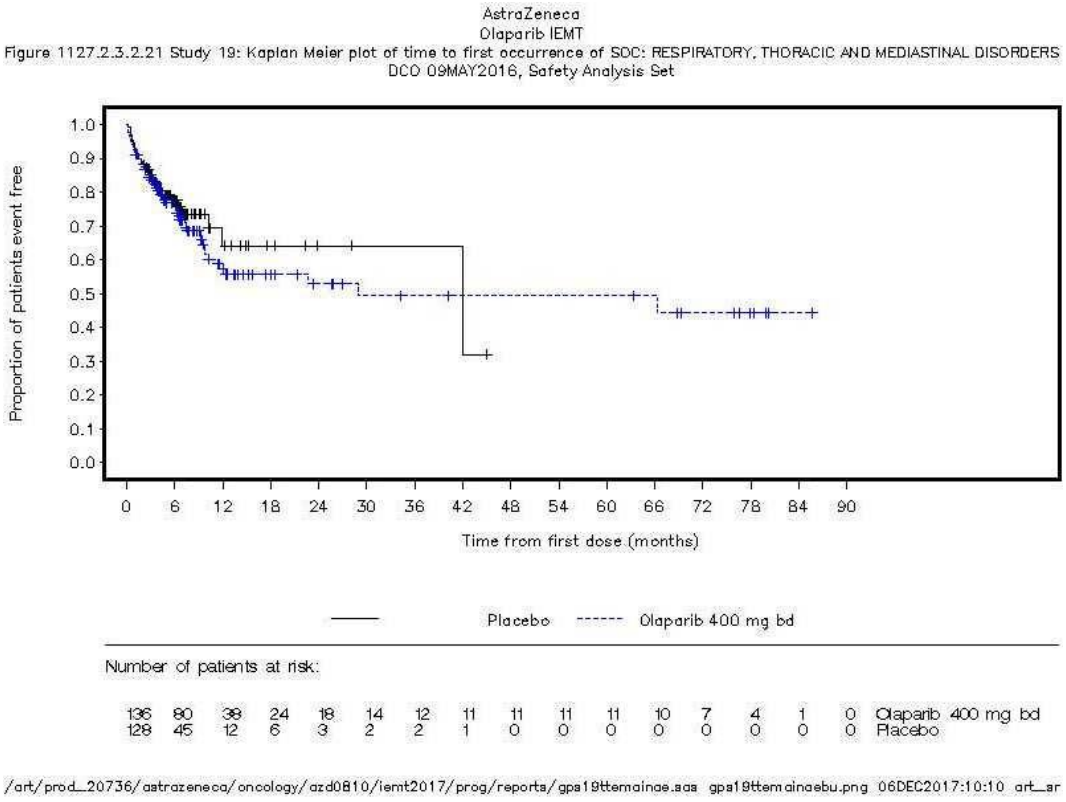


Abbildung 4G-19: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

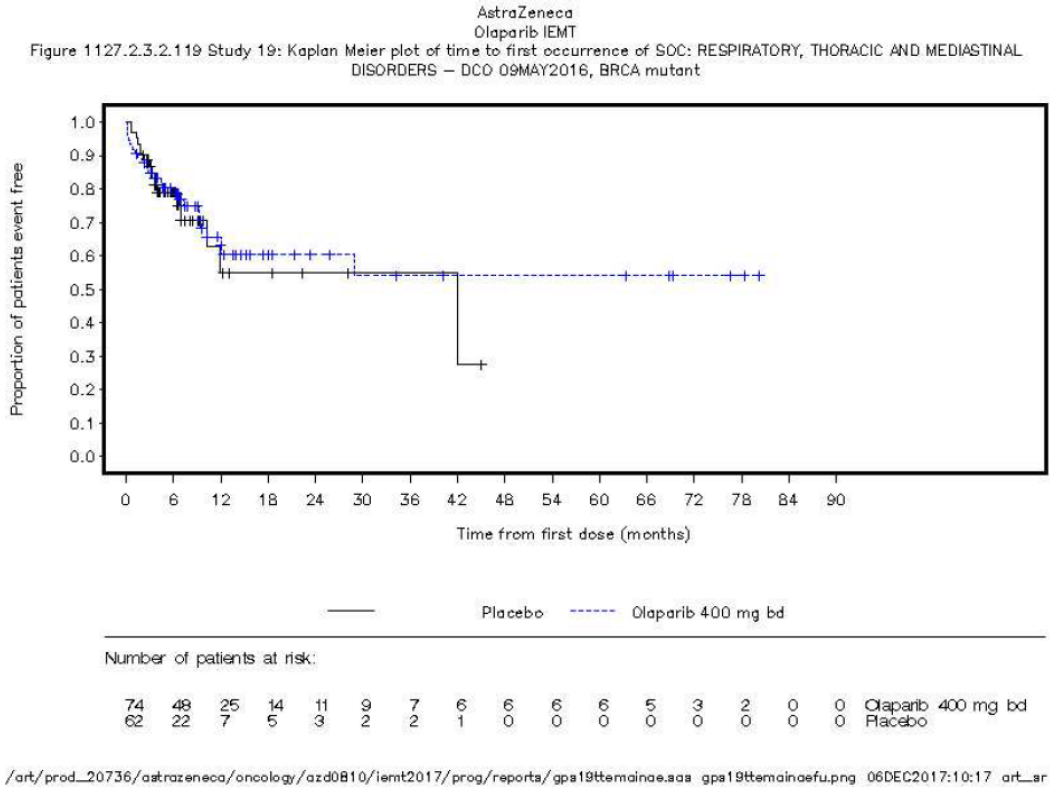


Abbildung 4G-20: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

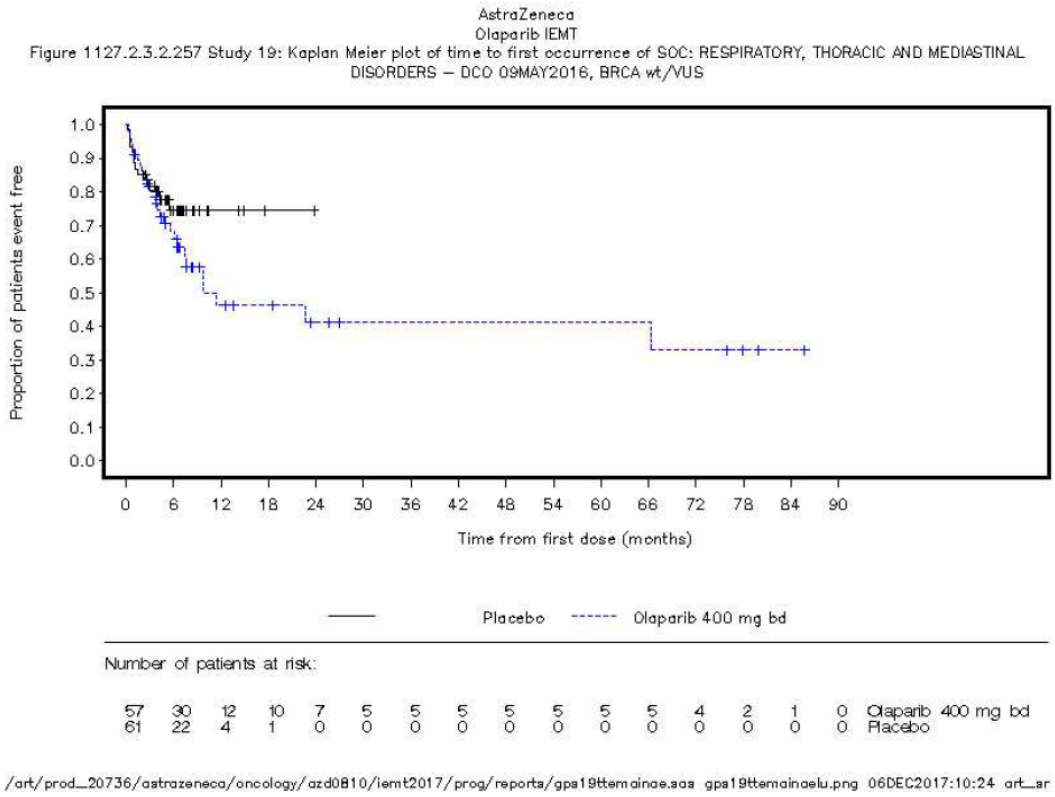


Abbildung 4G-21: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

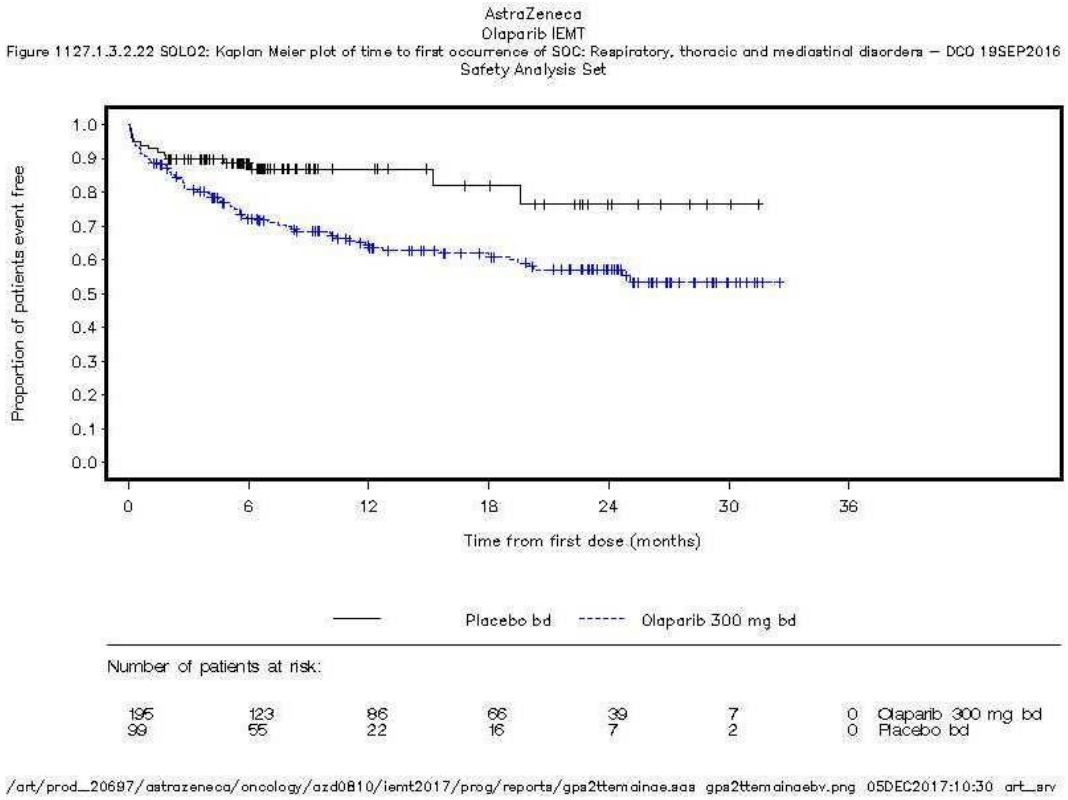


Abbildung 4G-22: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

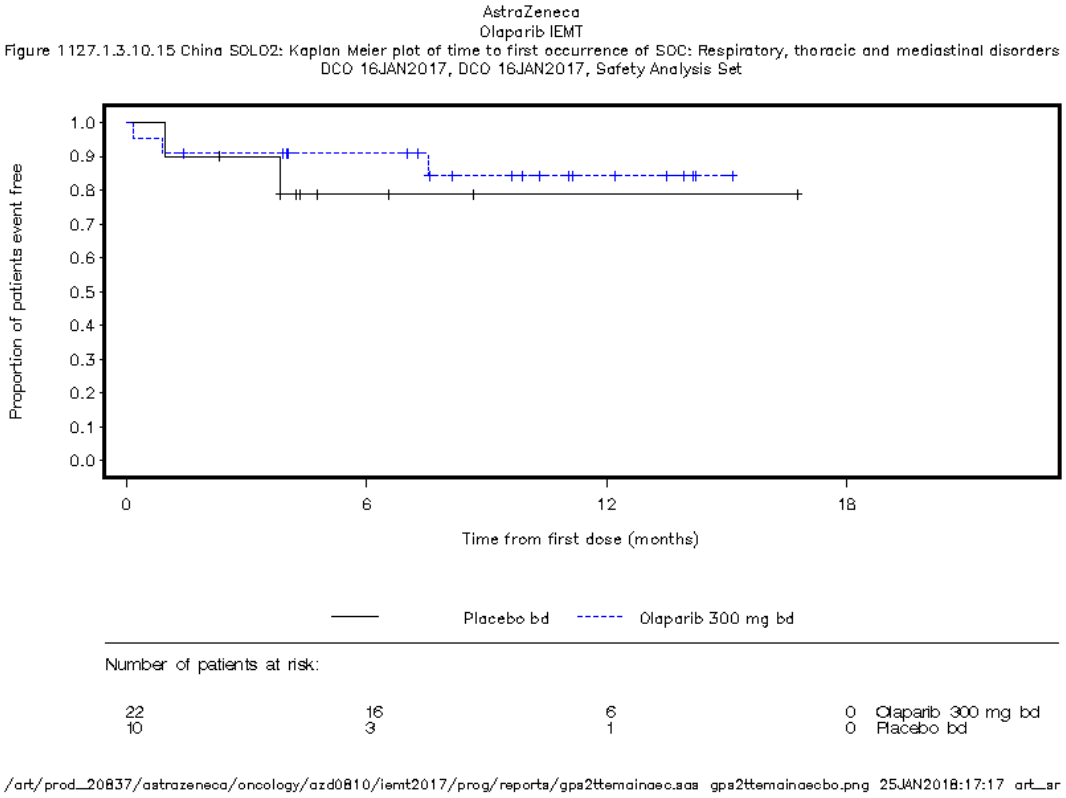


Abbildung 4G-23: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

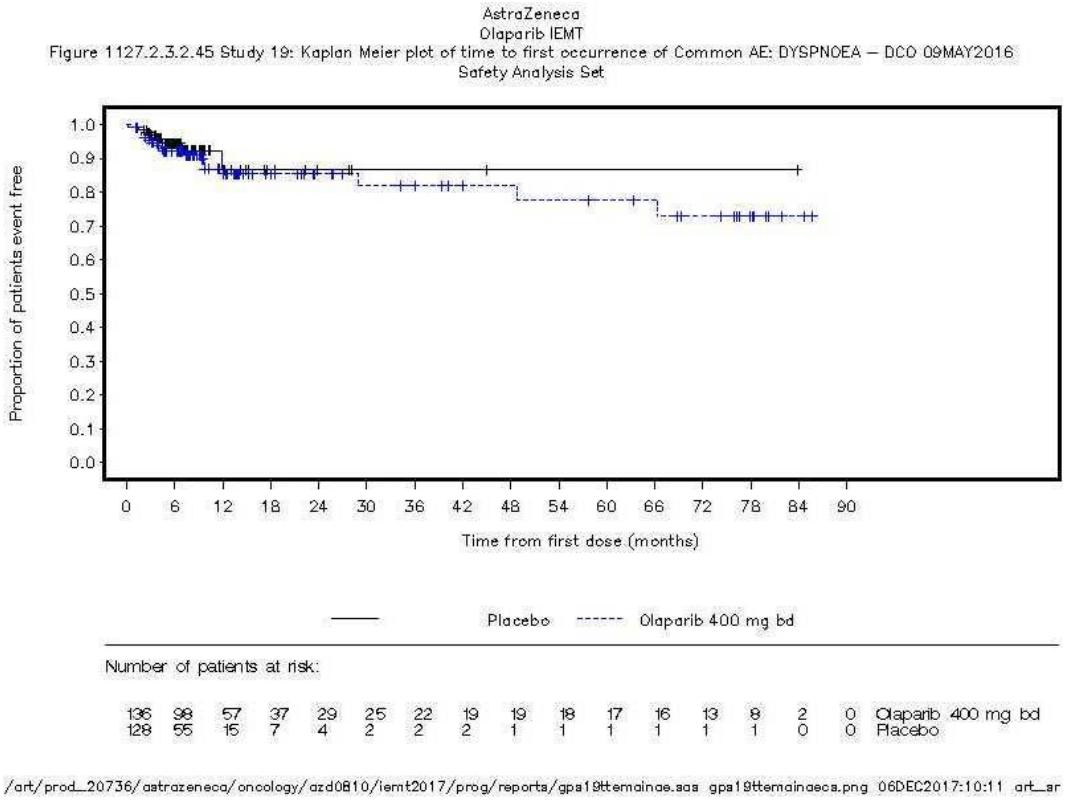


Abbildung 4G-24: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

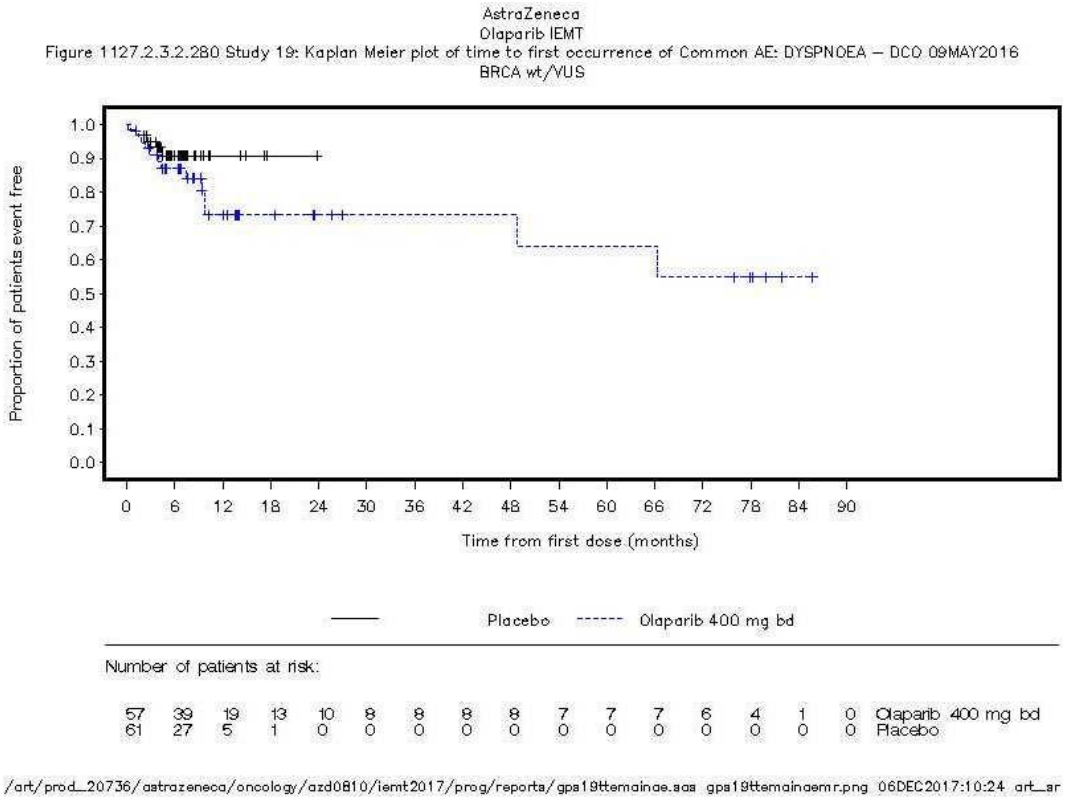


Abbildung 4G-25: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

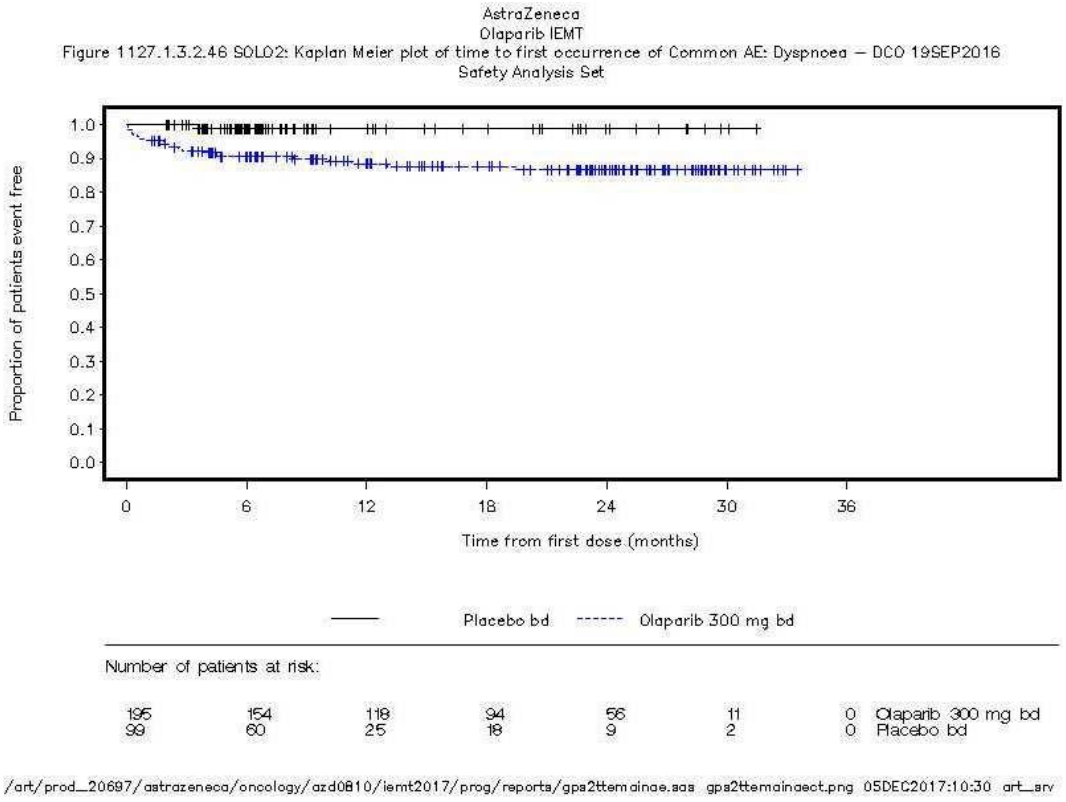


Abbildung 4G-26: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

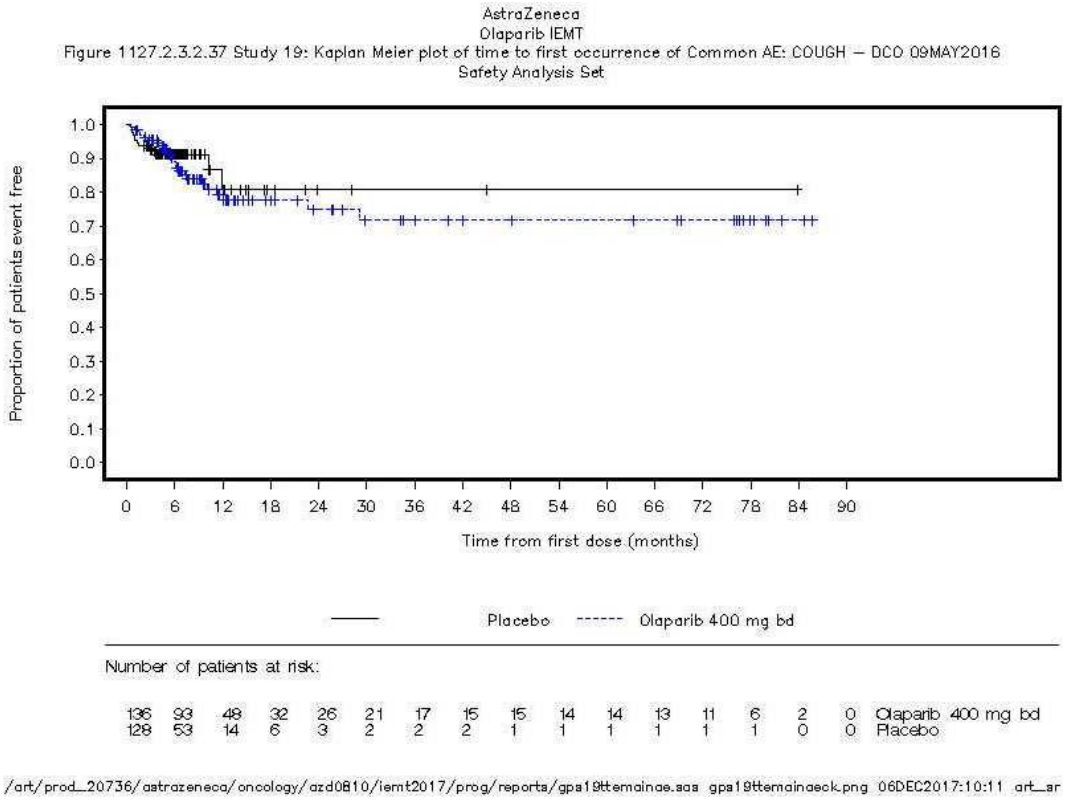


Abbildung 4G-27: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

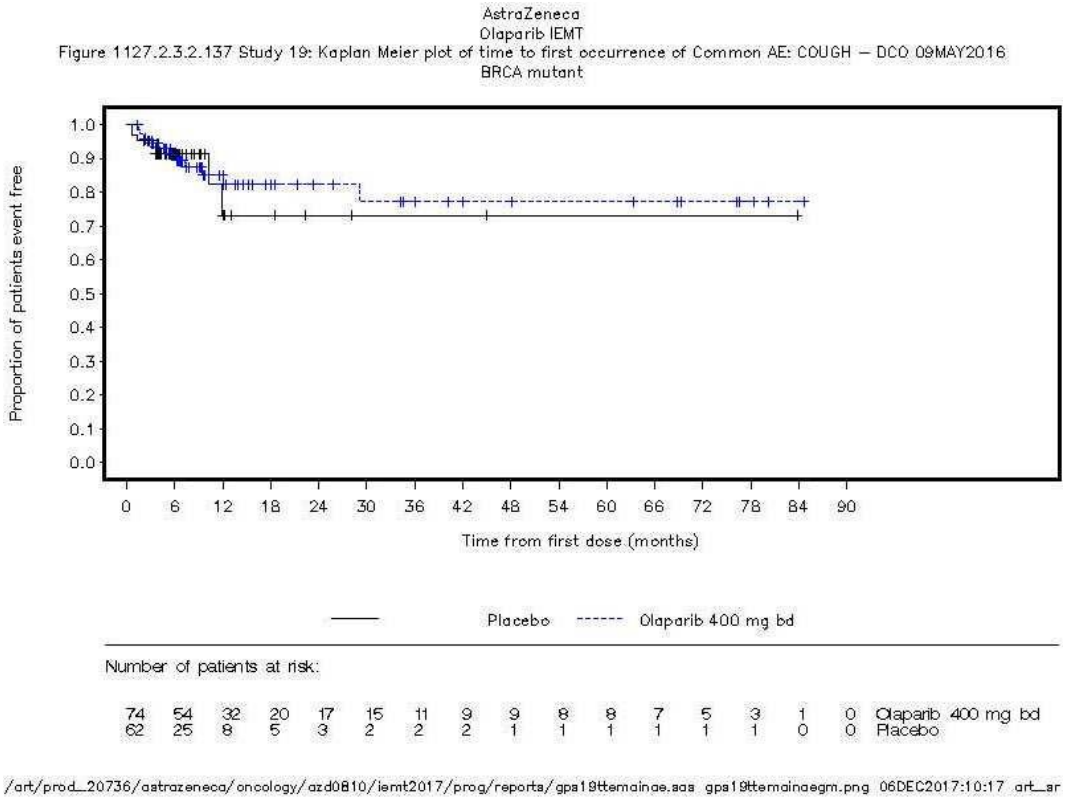


Abbildung 4G-28: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

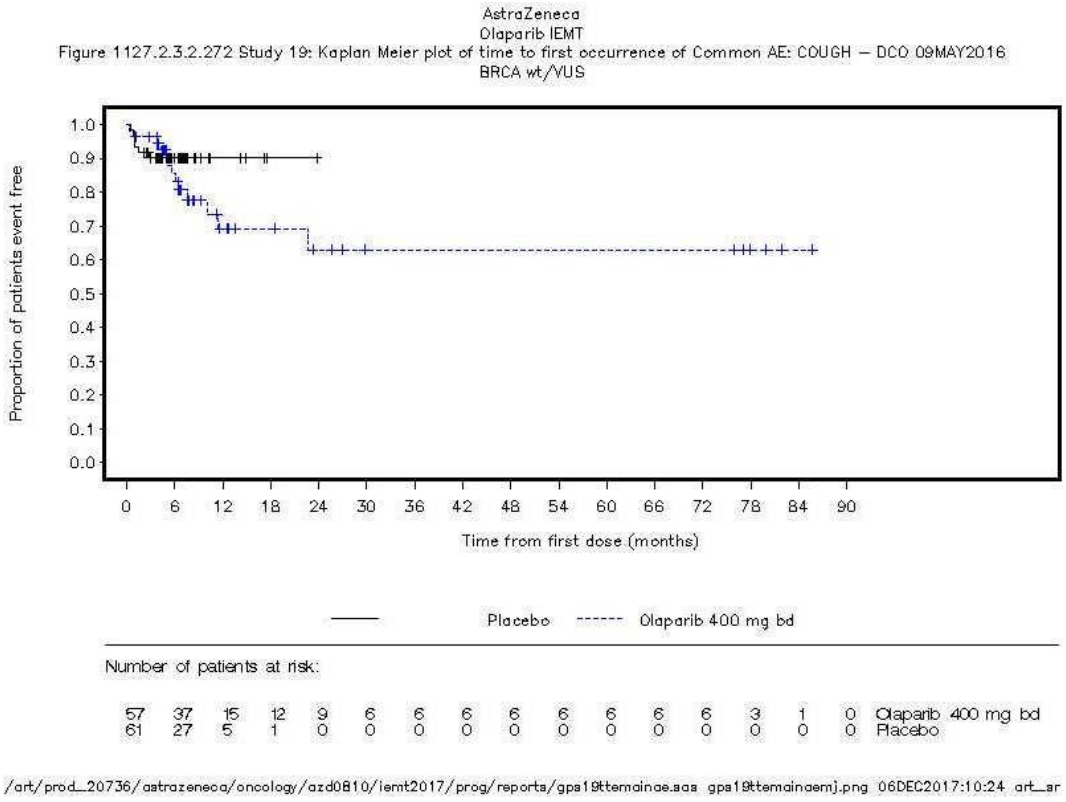


Abbildung 4G-29: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

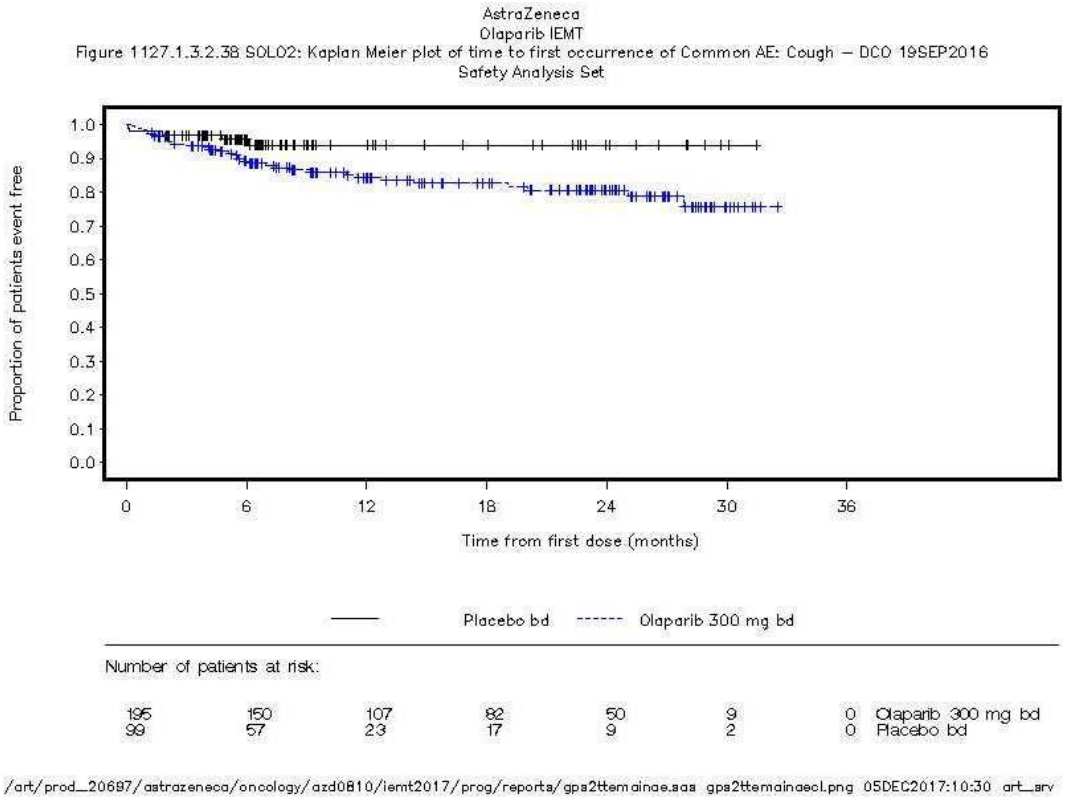


Abbildung 4G-30: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

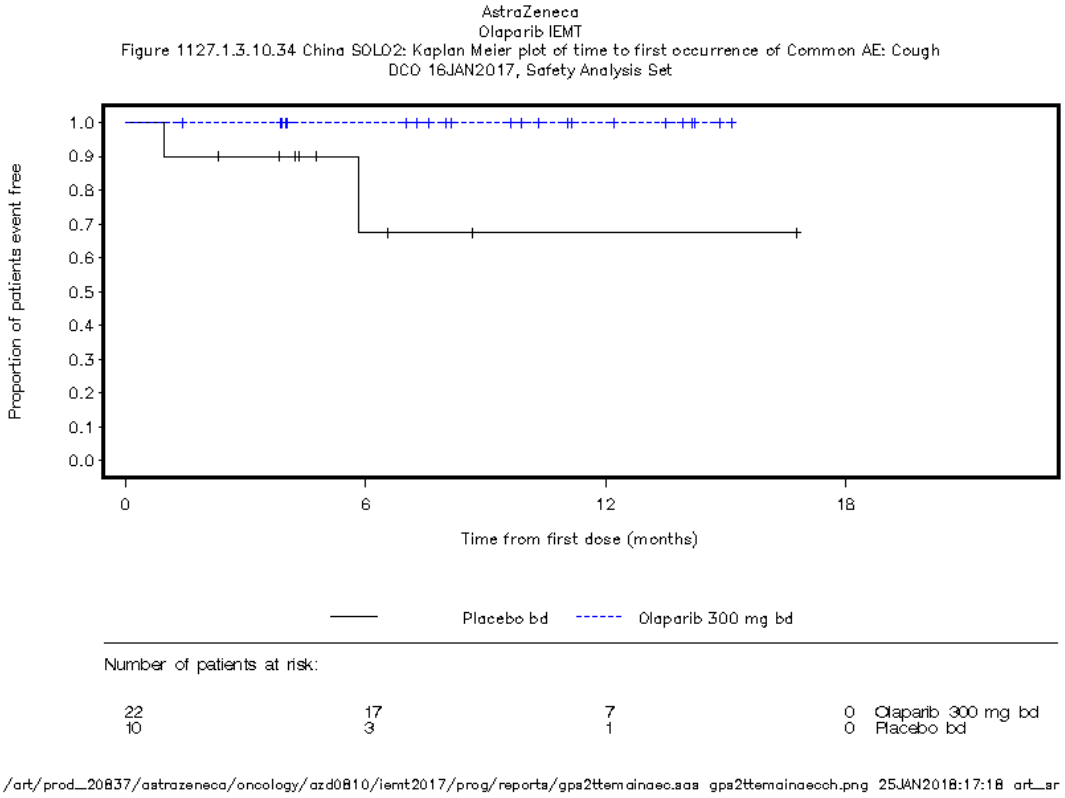


Abbildung 4G-31: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

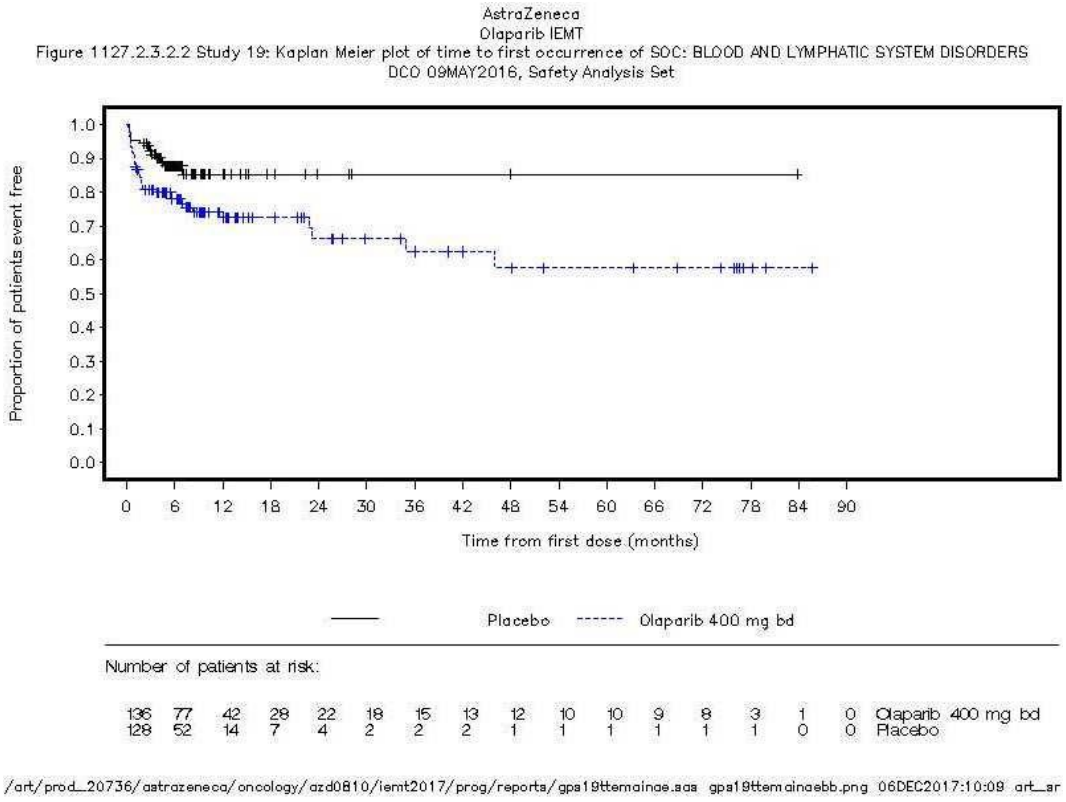


Abbildung 4G-32: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

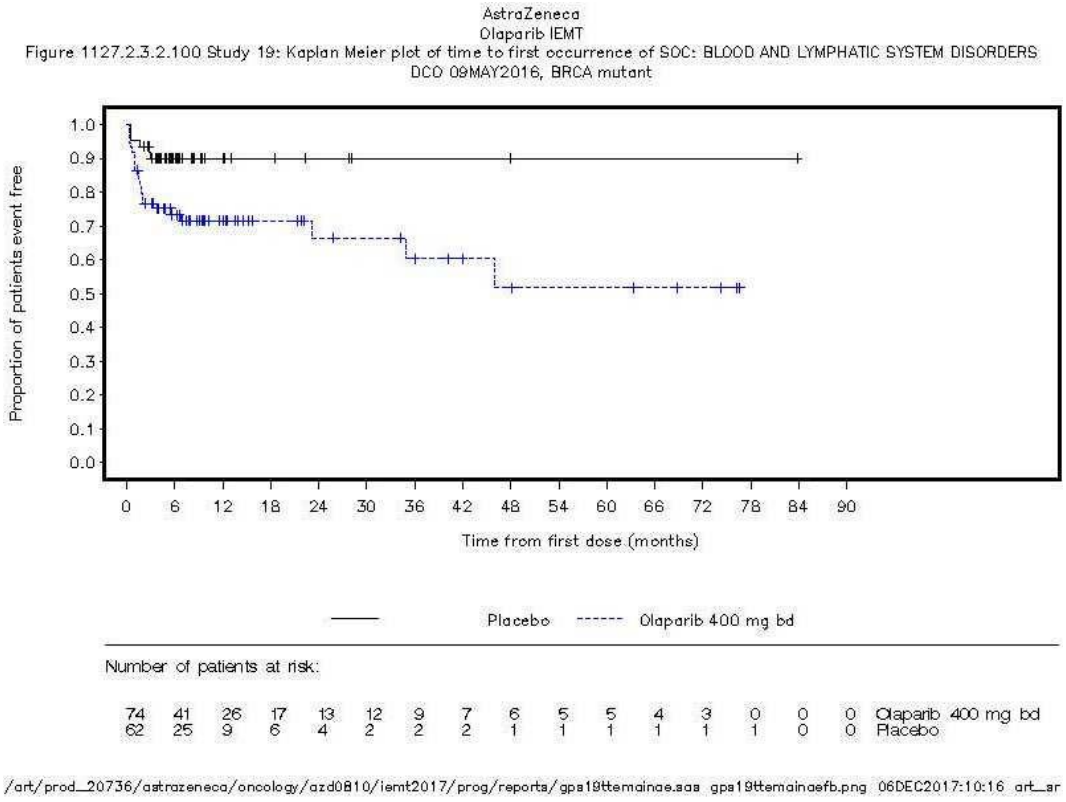


Abbildung 4G-33: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

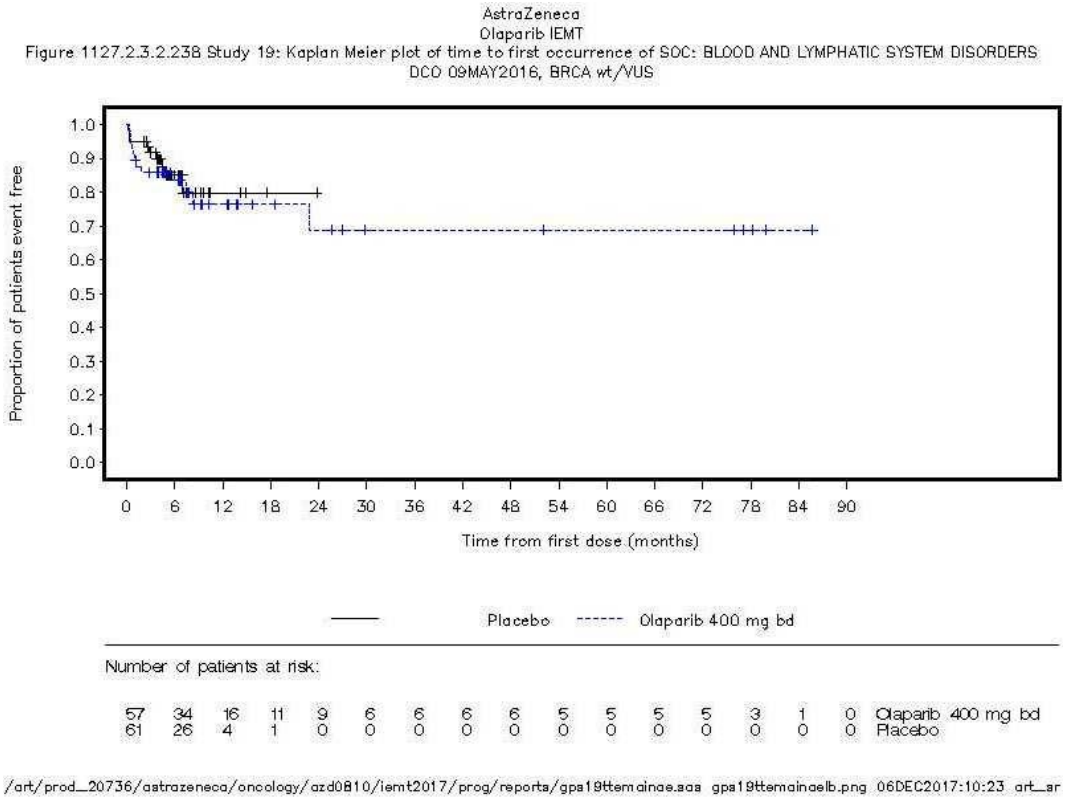


Abbildung 4G-34: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

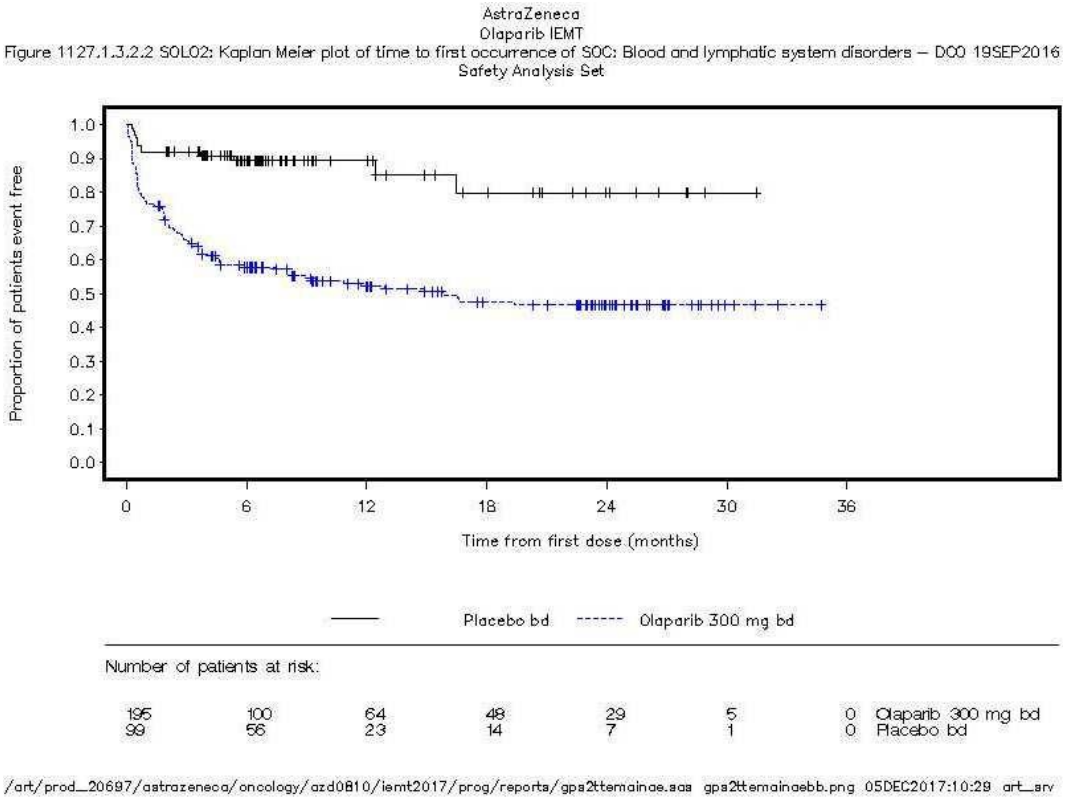


Abbildung 4G-35: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

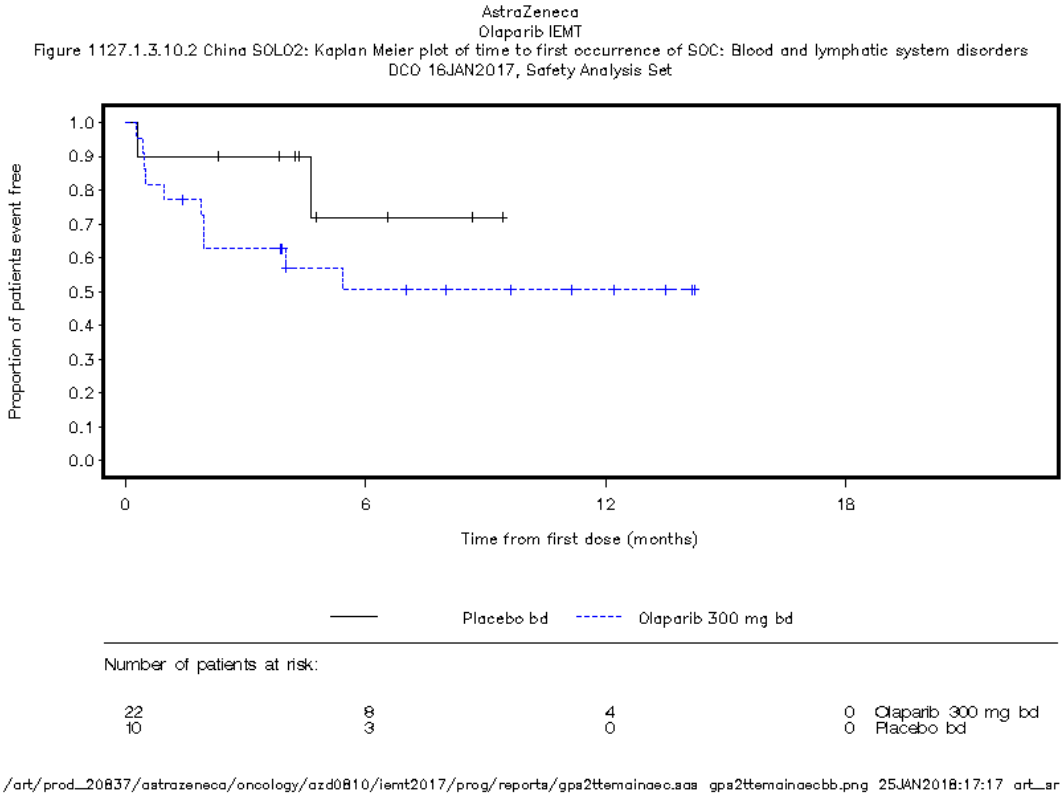


Abbildung 4G-36: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

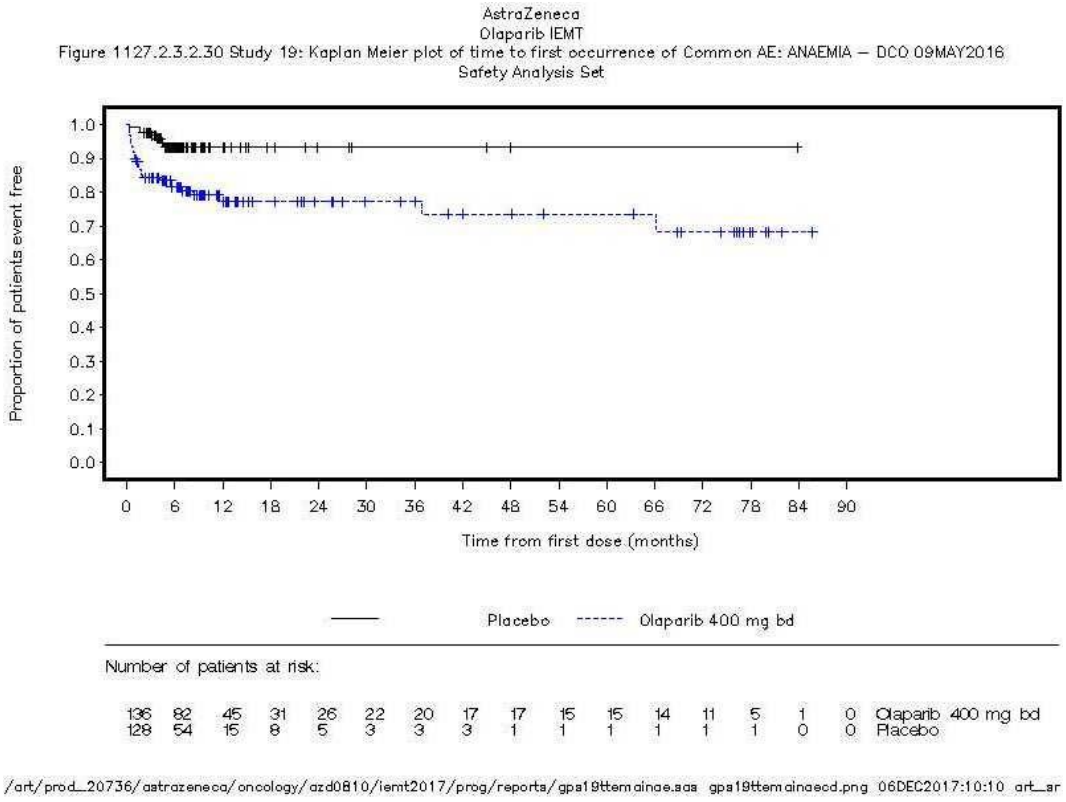


Abbildung 4G-37: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

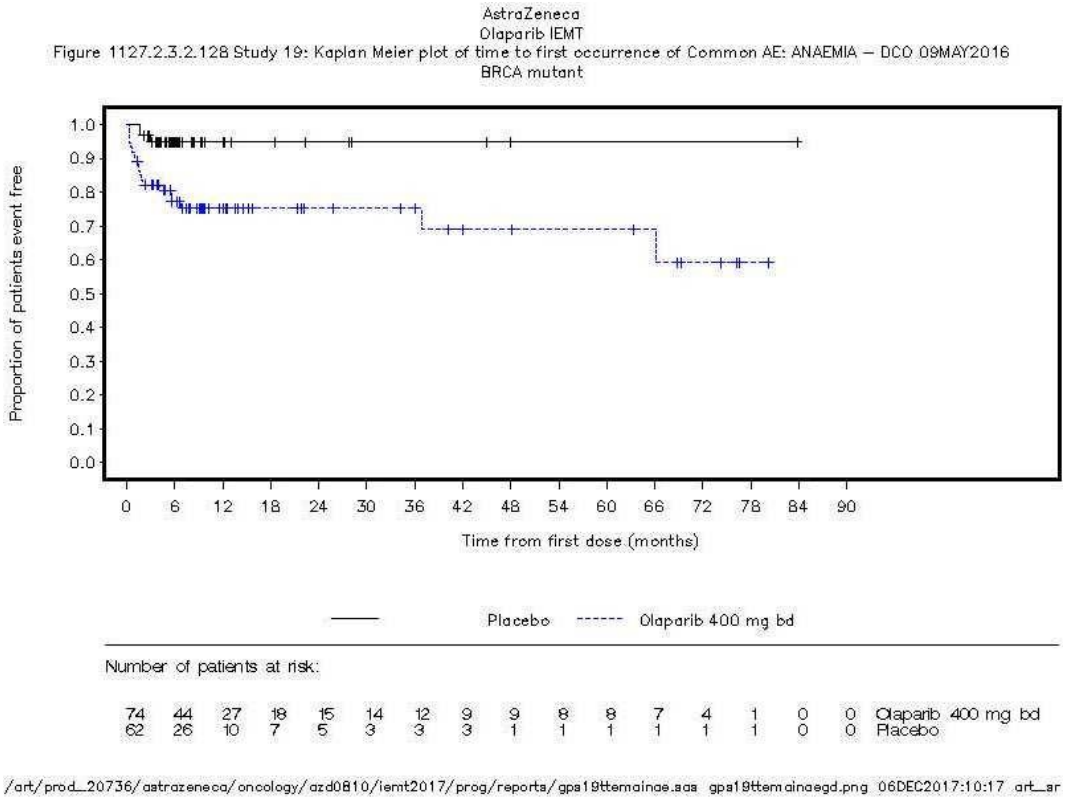


Abbildung 4G-38: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

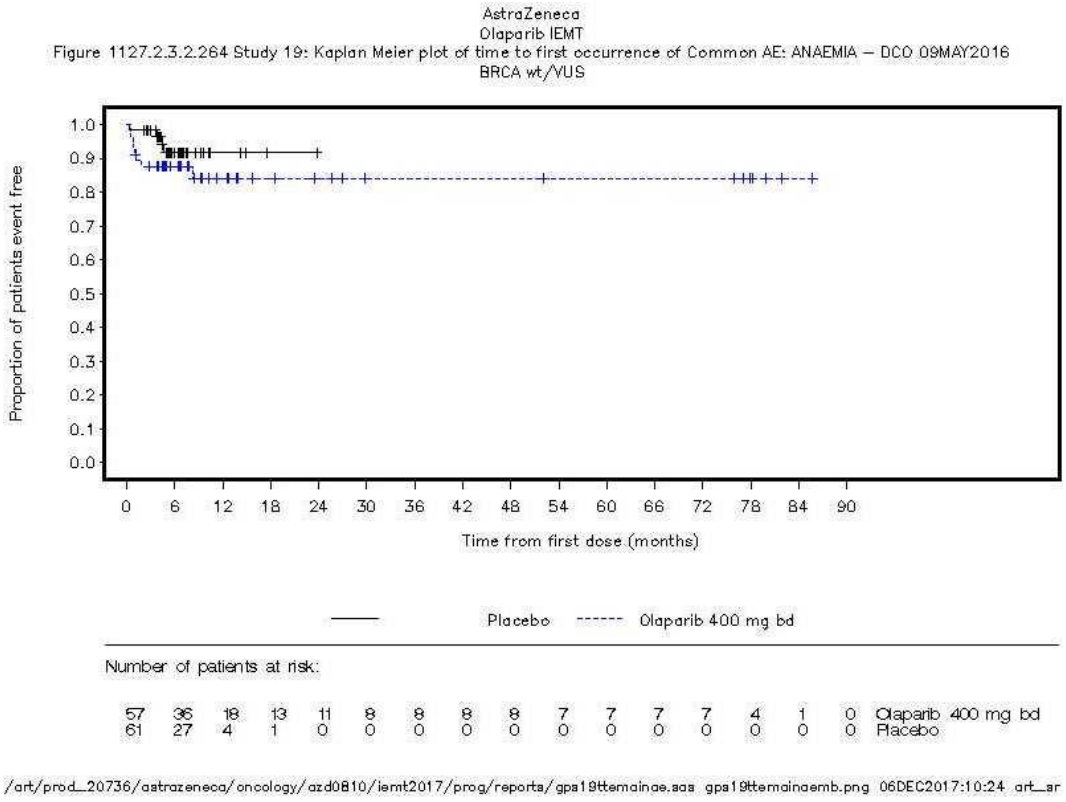


Abbildung 4G-39: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

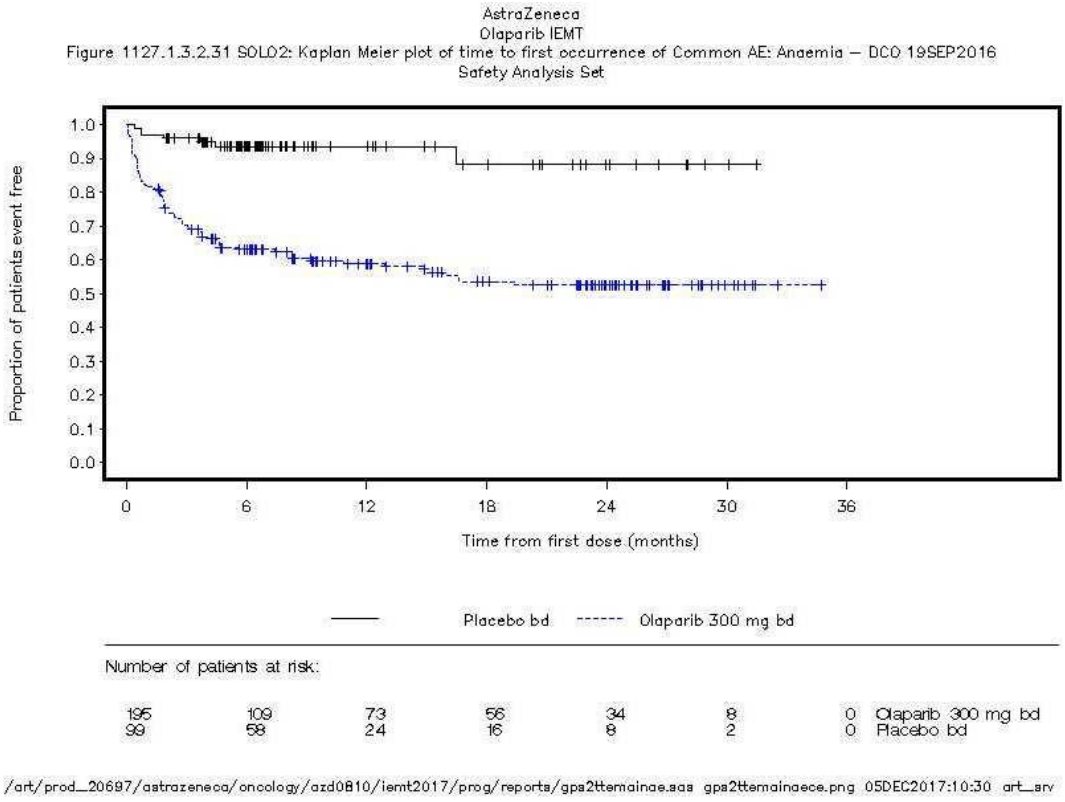


Abbildung 4G-40: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

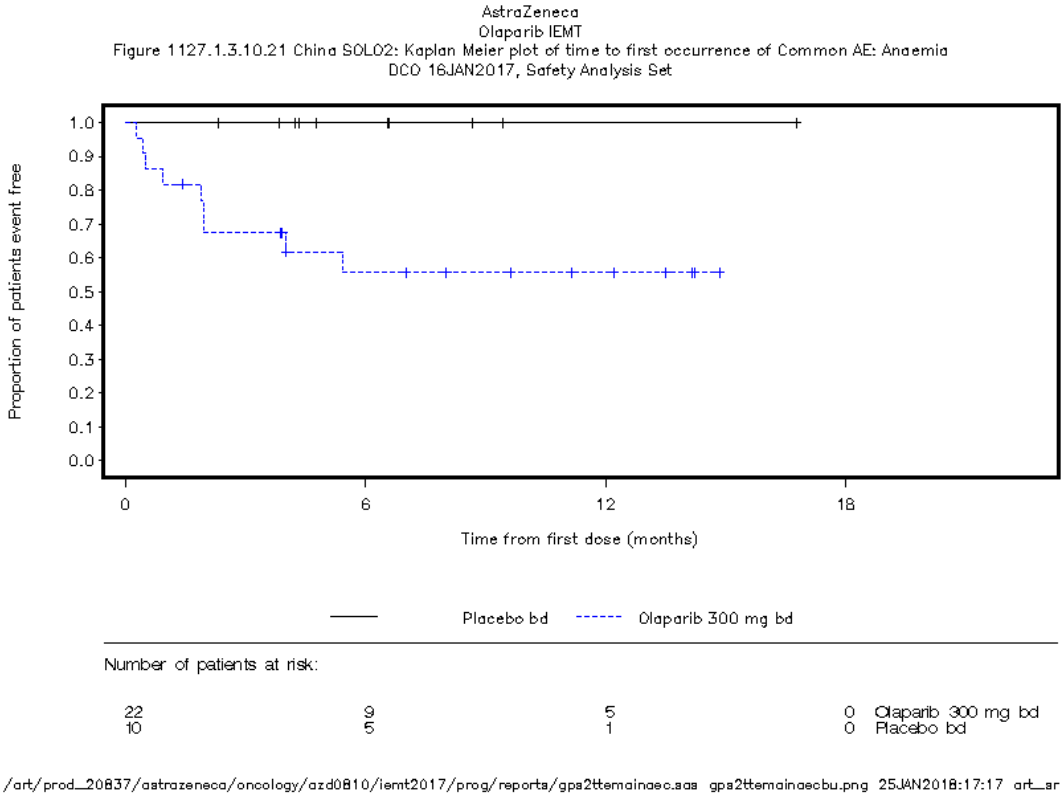


Abbildung 4G-41: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

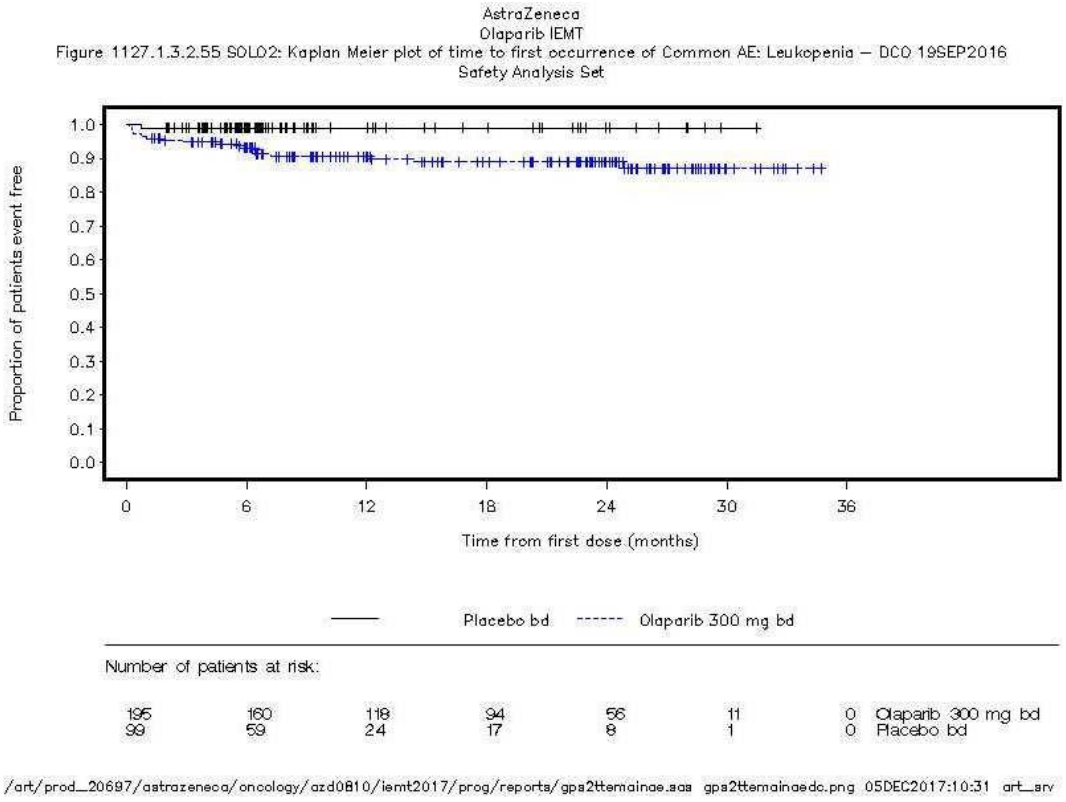


Abbildung 4G-42: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

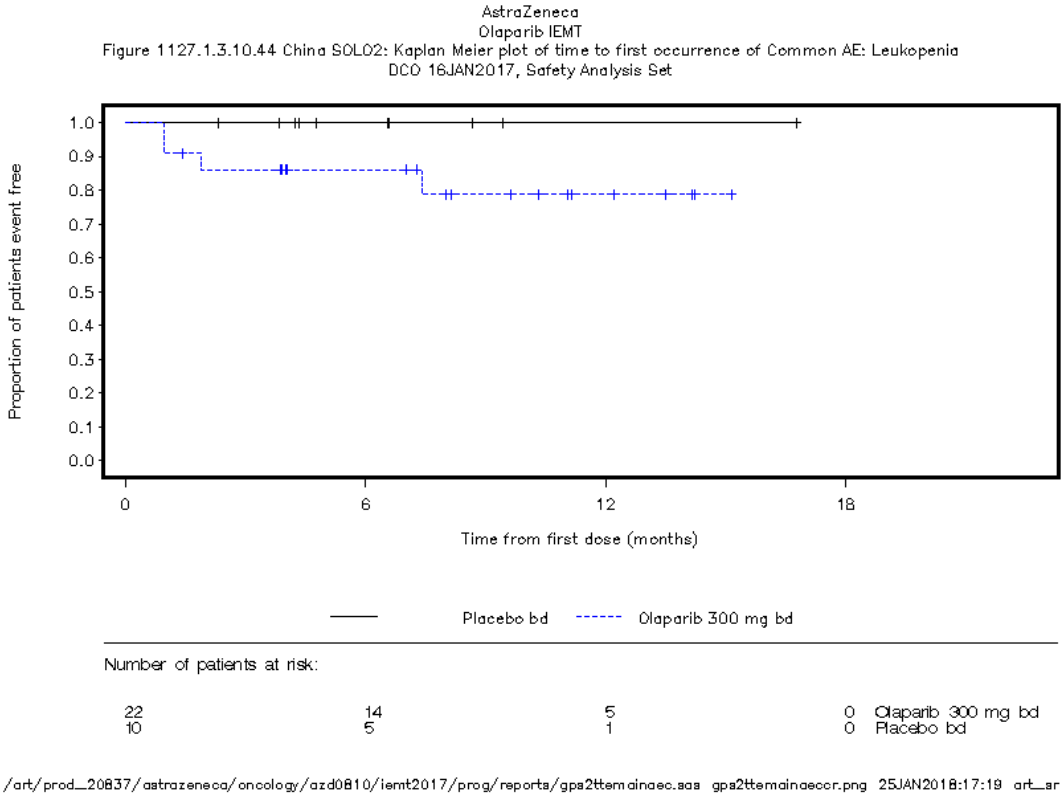


Abbildung 4G-43: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

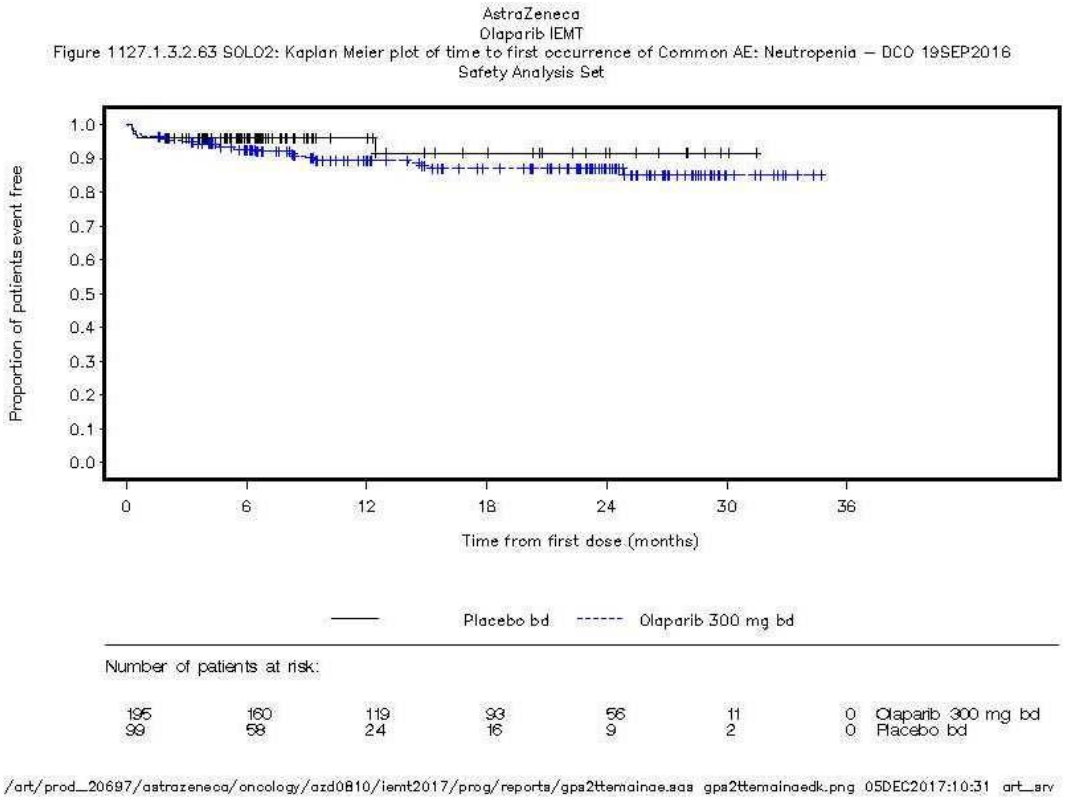


Abbildung 4G-44: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

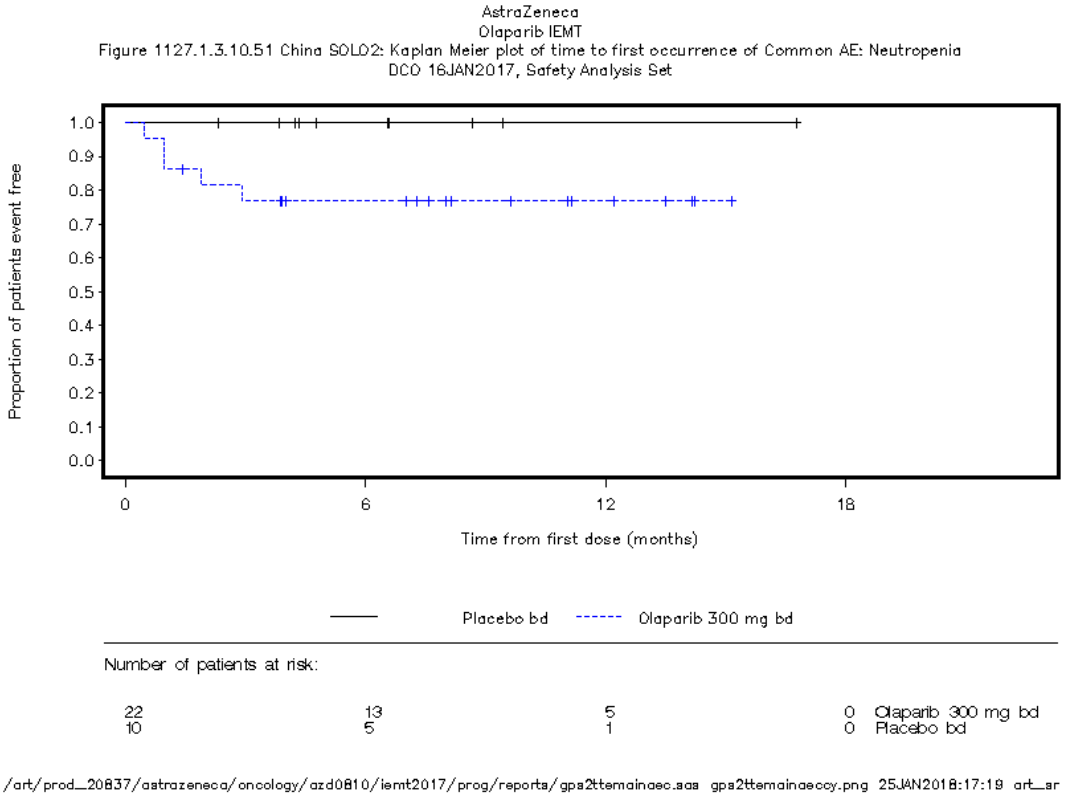


Abbildung 4G-45: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

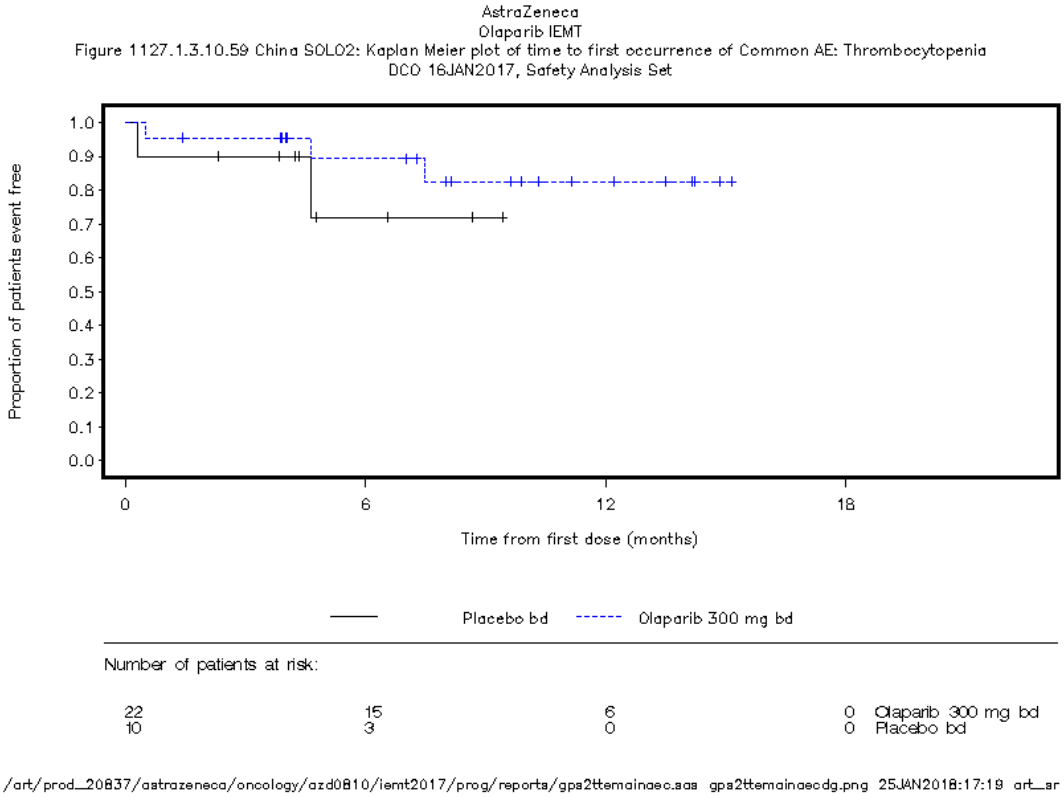


Abbildung 4G-46: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

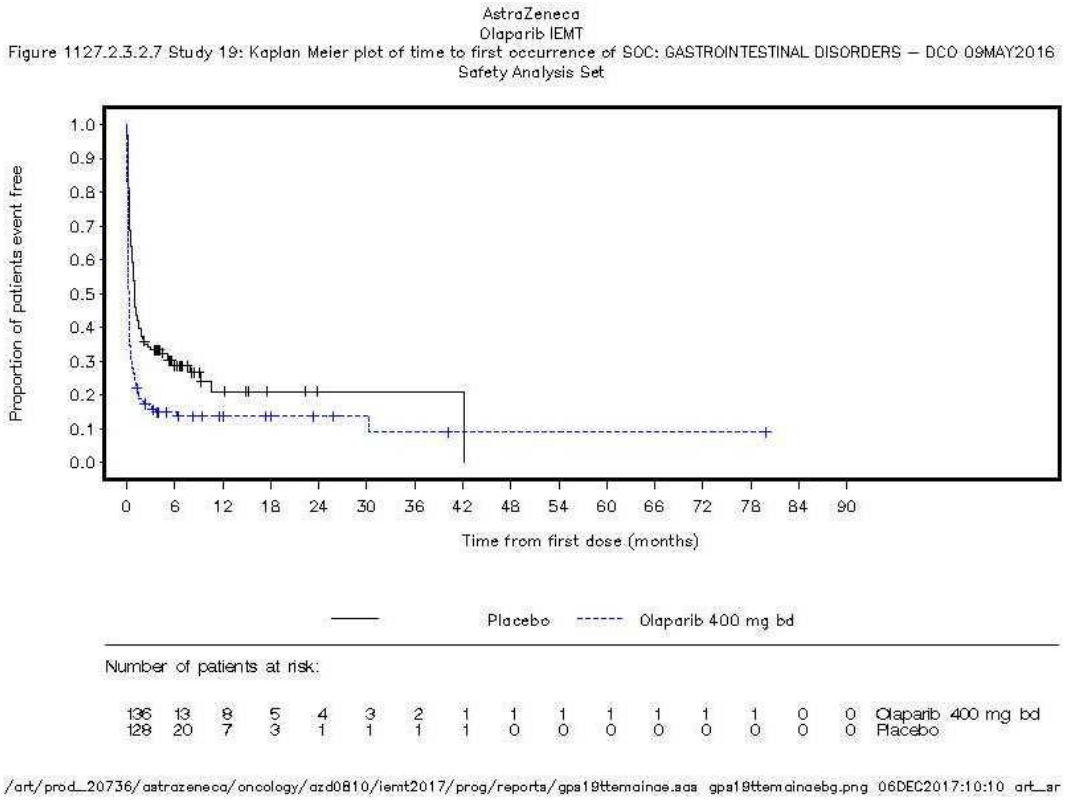


Abbildung 4G-47: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

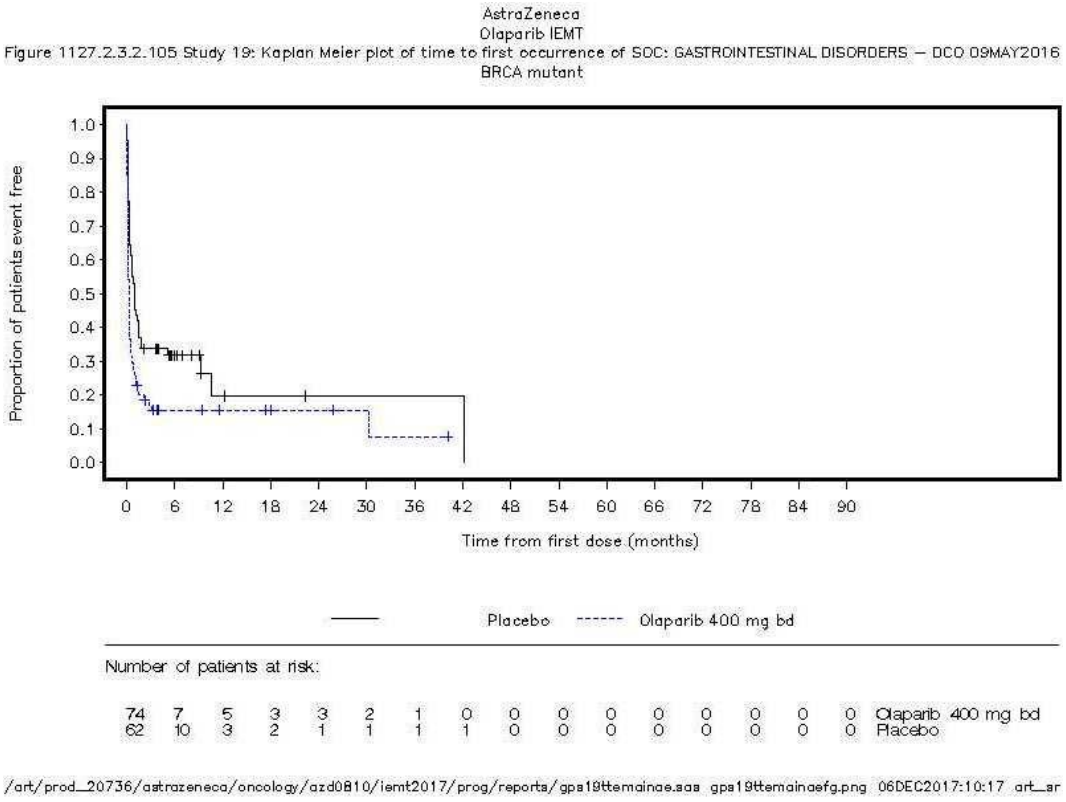


Abbildung 4G-48: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

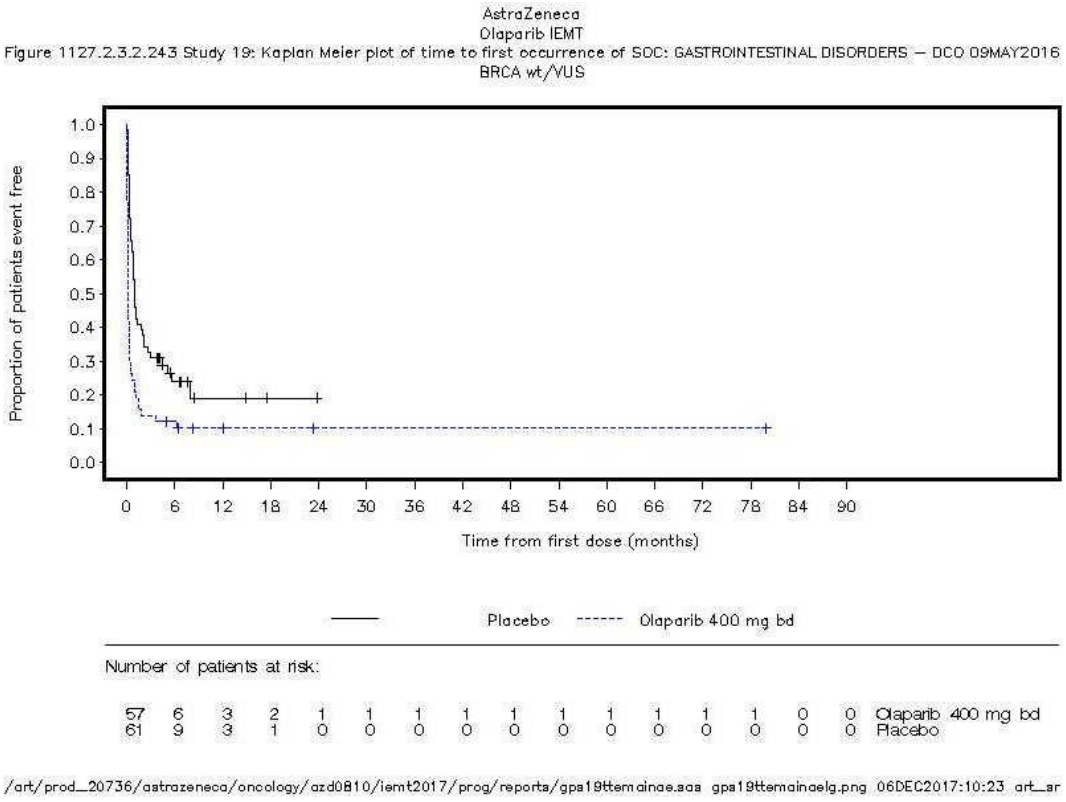


Abbildung 4G-49: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

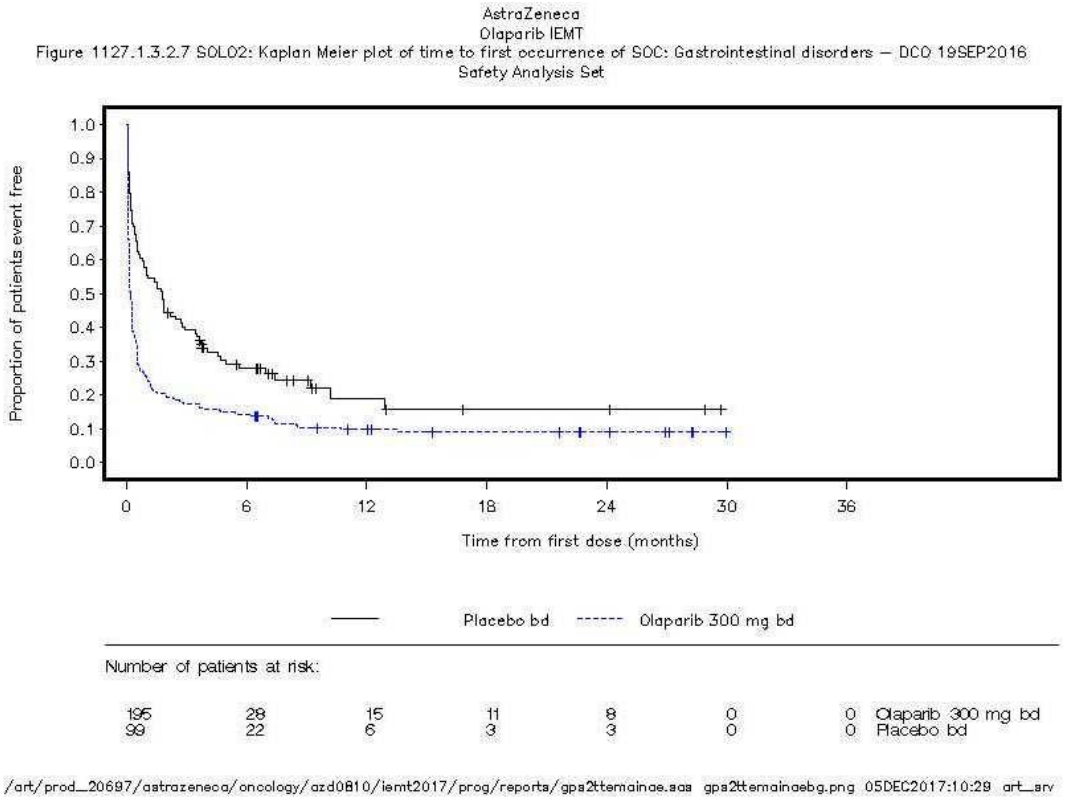


Abbildung 4G-50: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

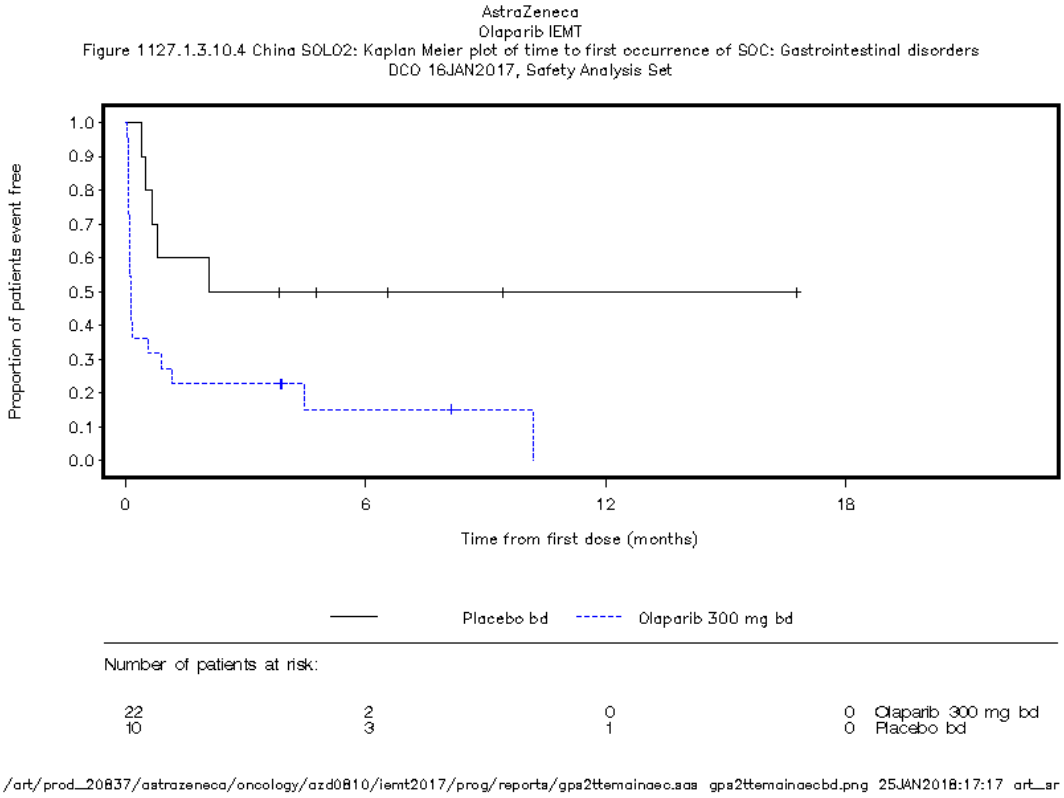


Abbildung 4G-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

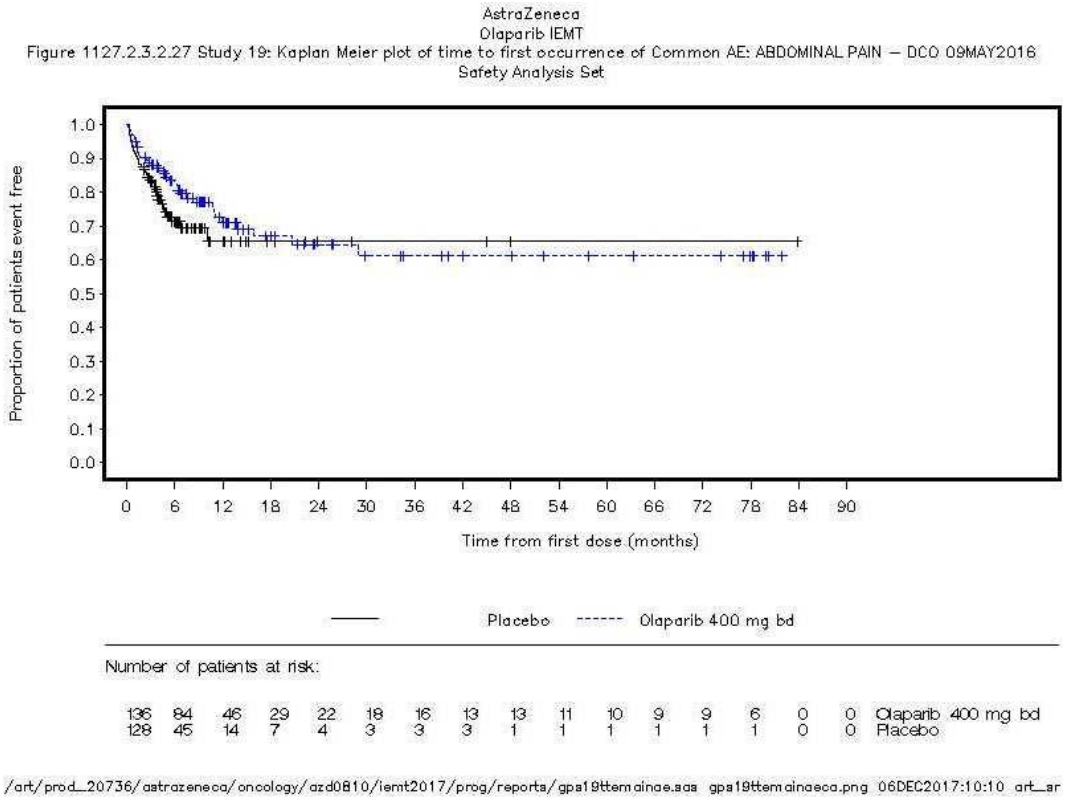


Abbildung 4G-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

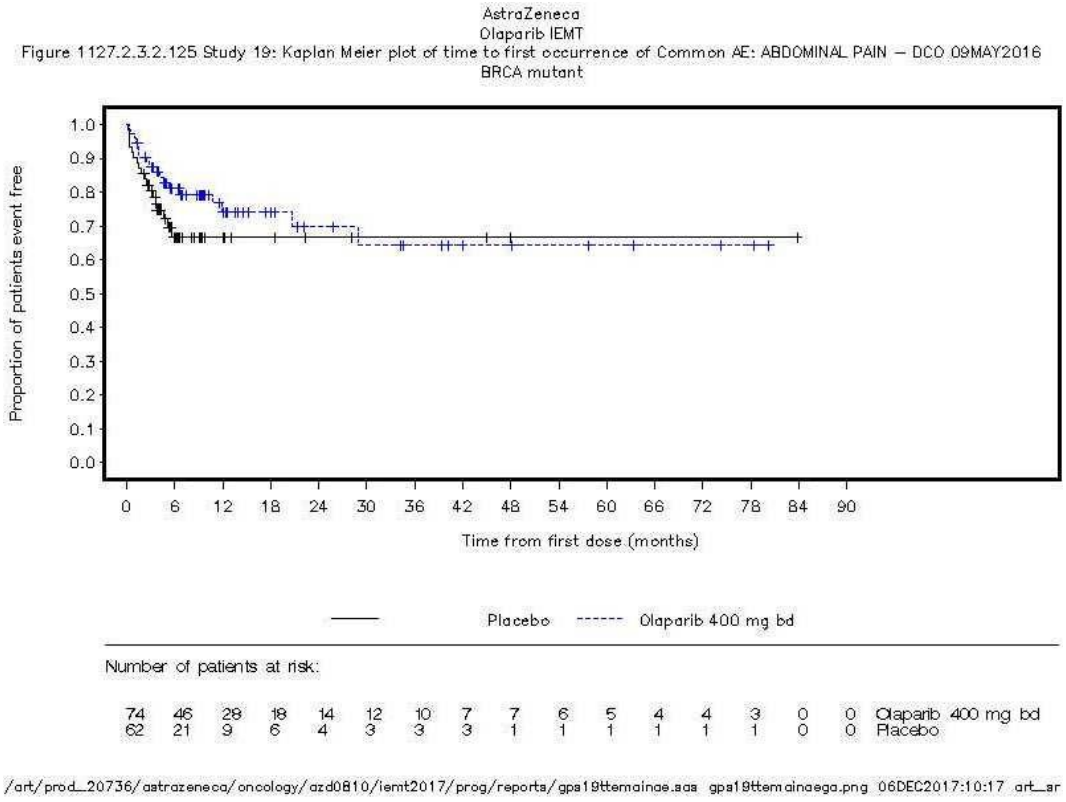


Abbildung 4G-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

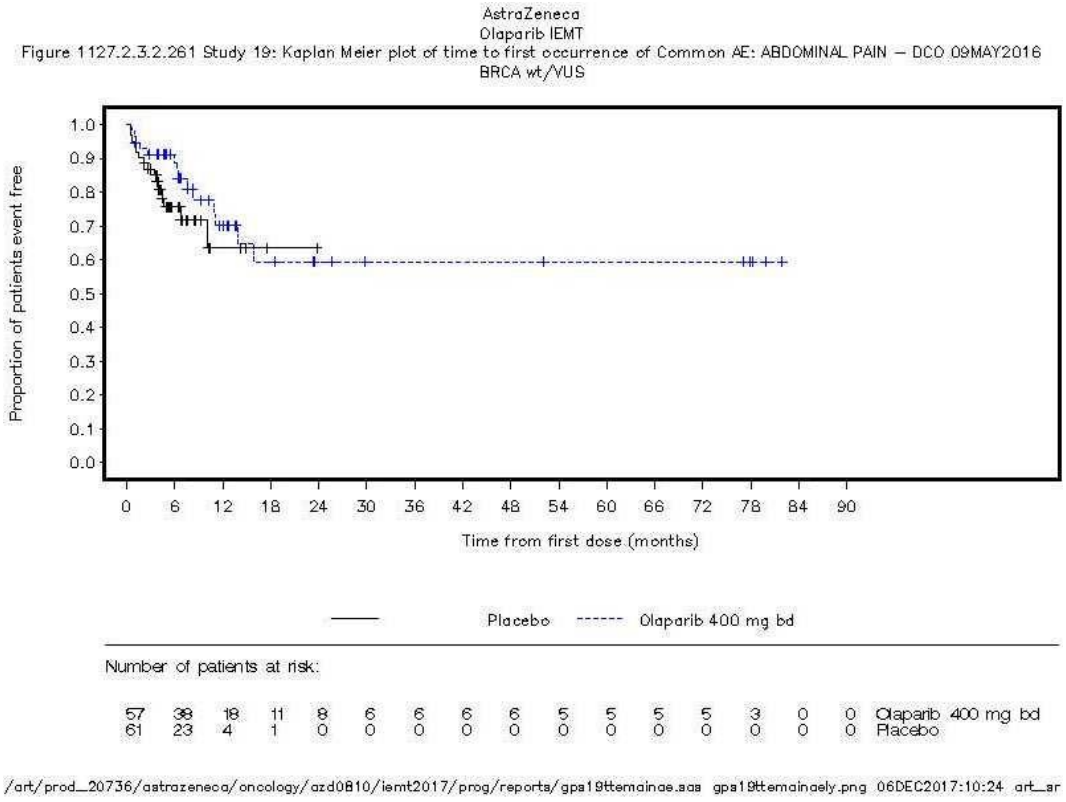


Abbildung 4G-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

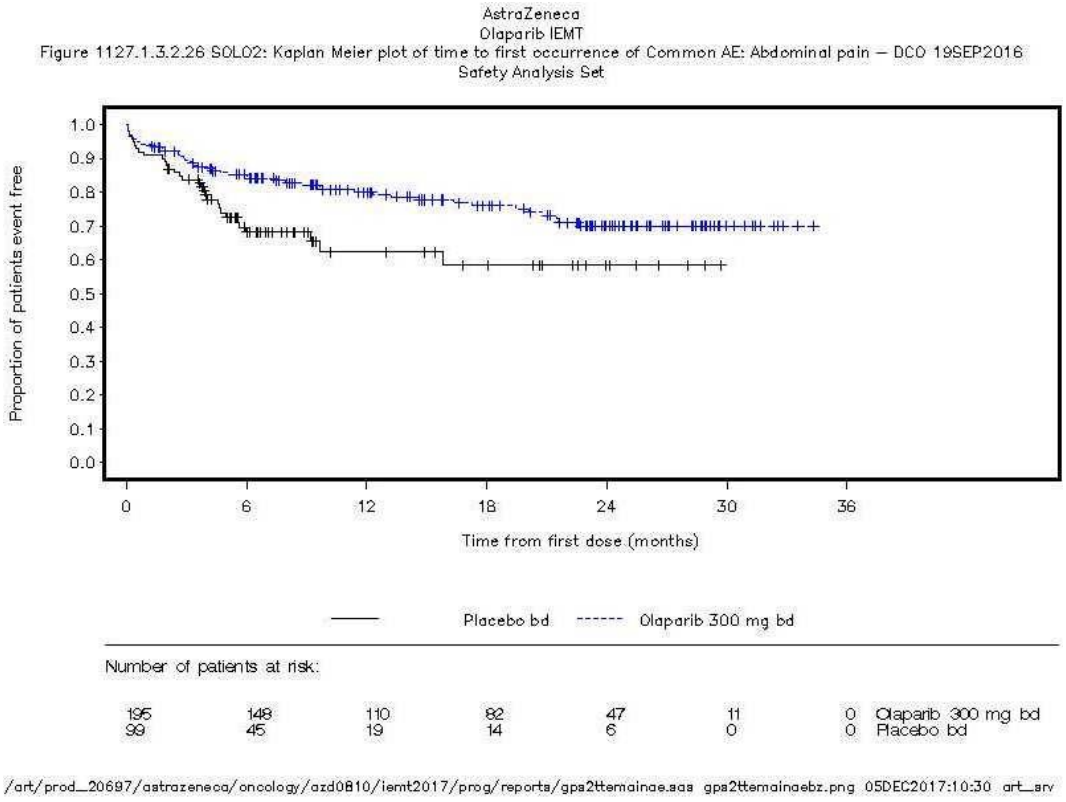


Abbildung 4G-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

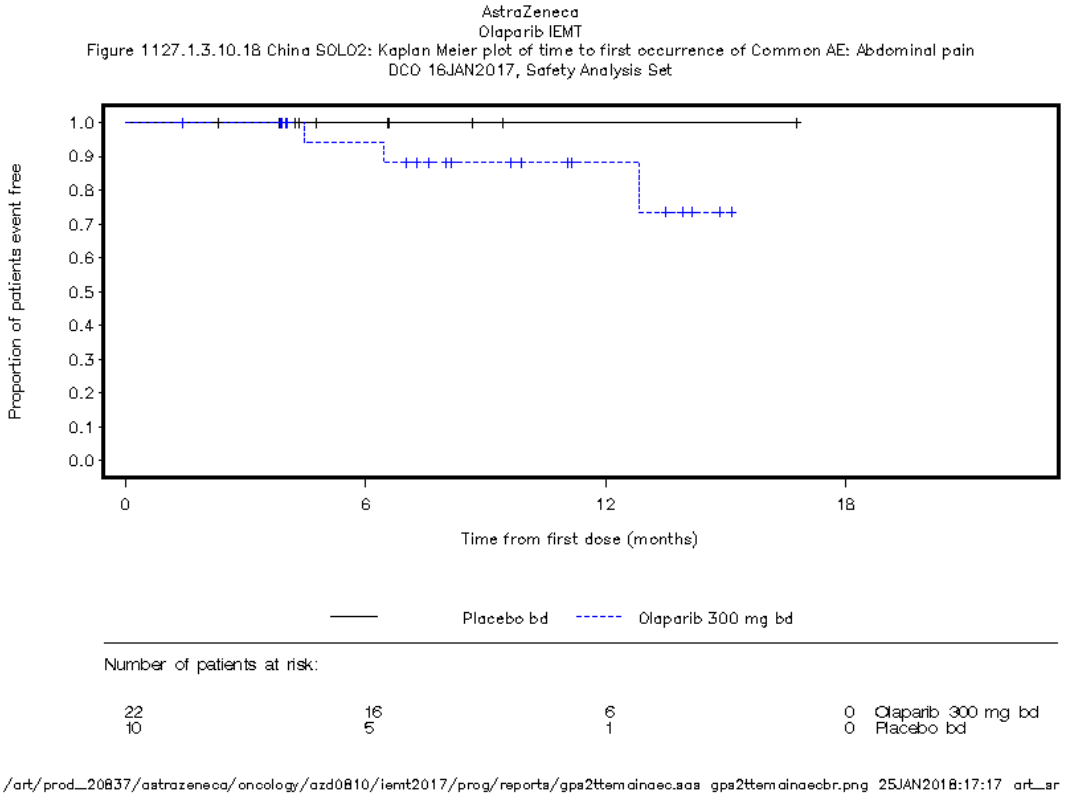


Abbildung 4G-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

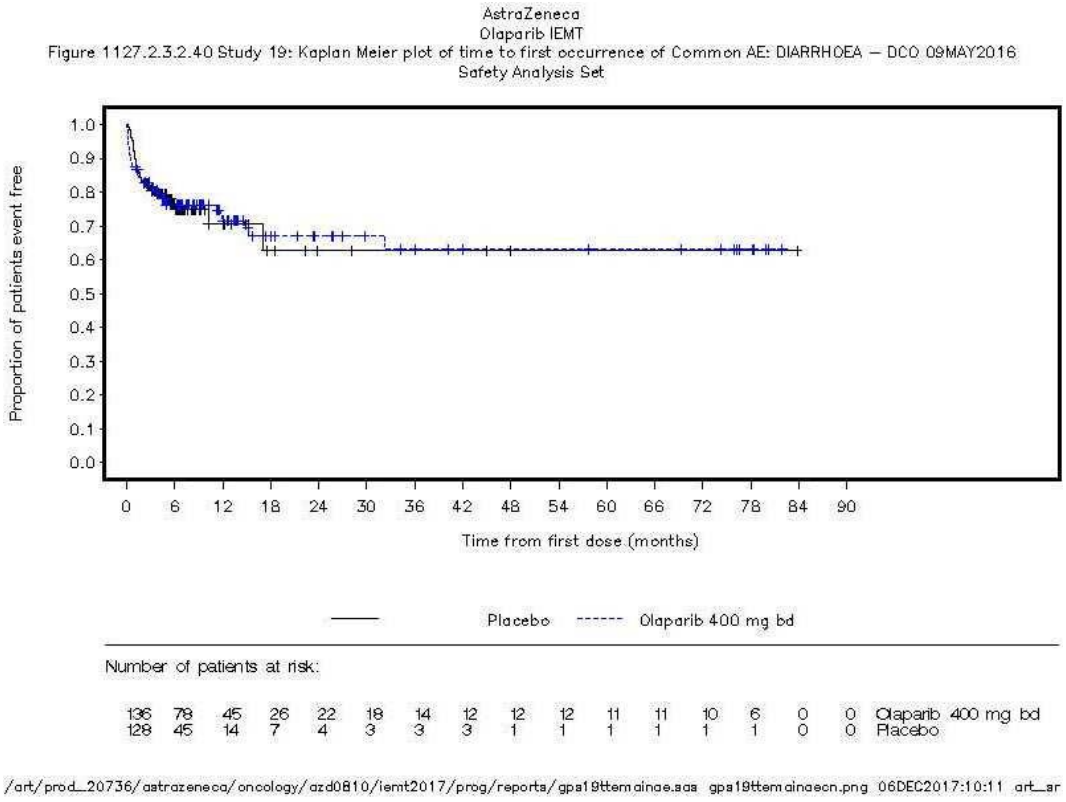


Abbildung 4G-57: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

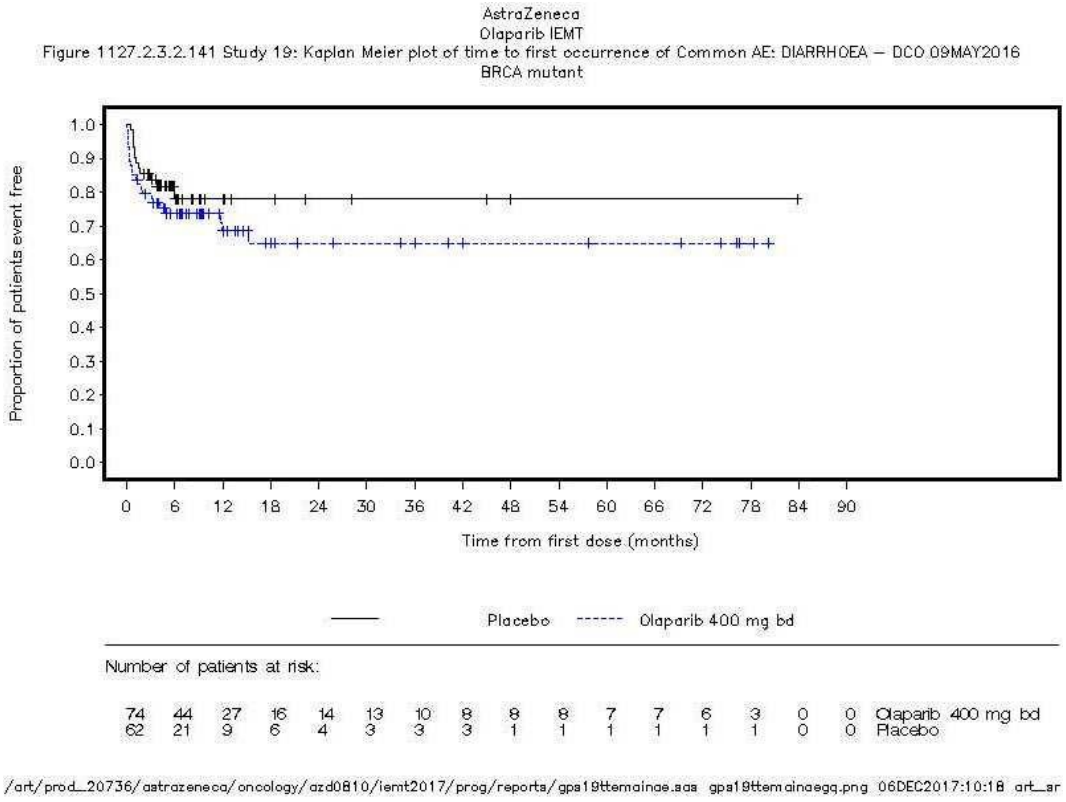


Abbildung 4G-58: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

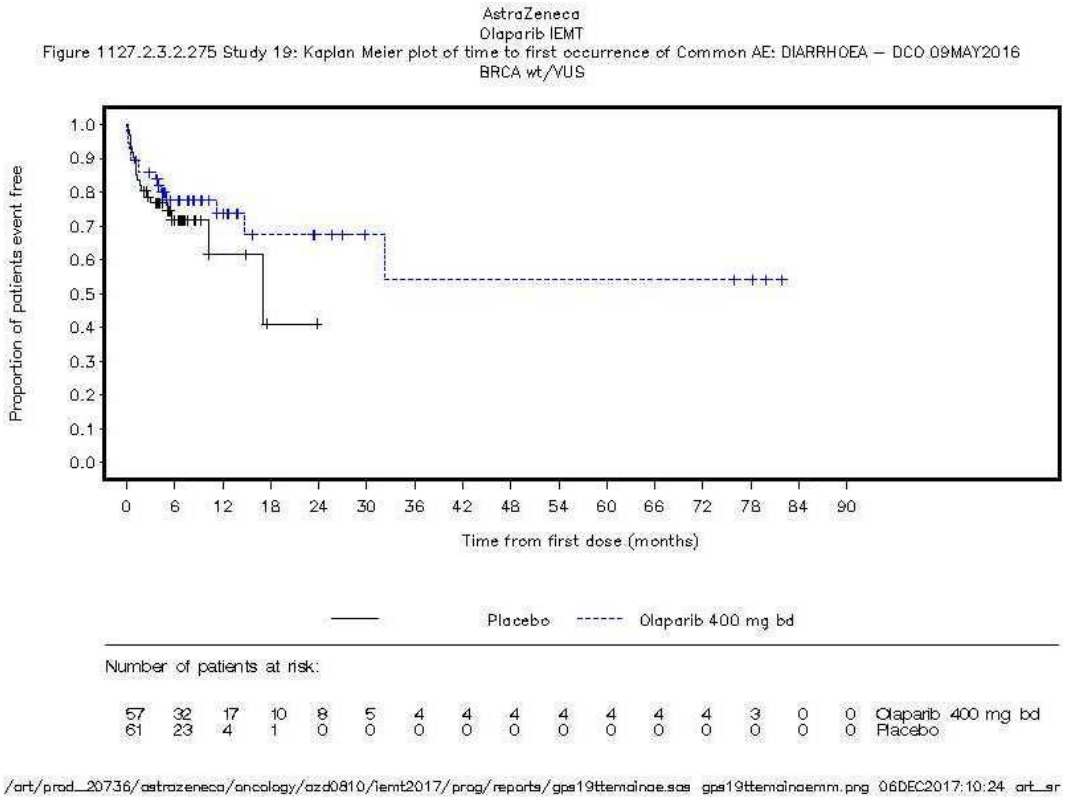


Abbildung 4G-59: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

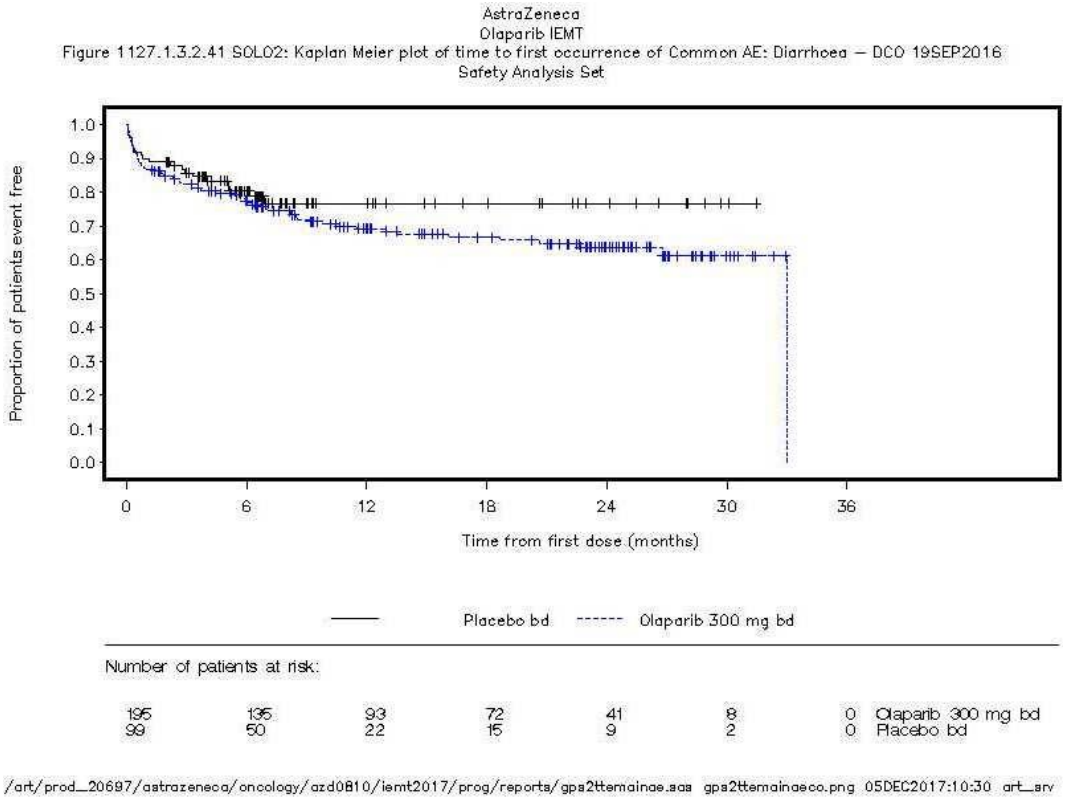


Abbildung 4G-60: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

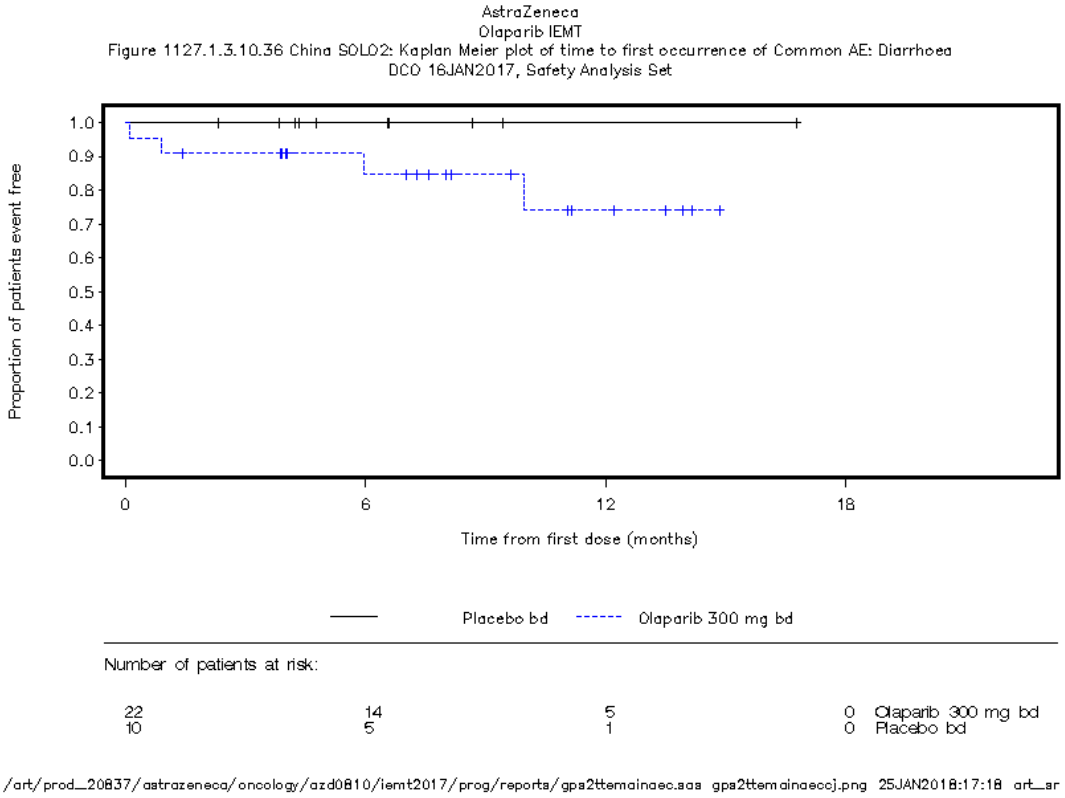


Abbildung 4G-61: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

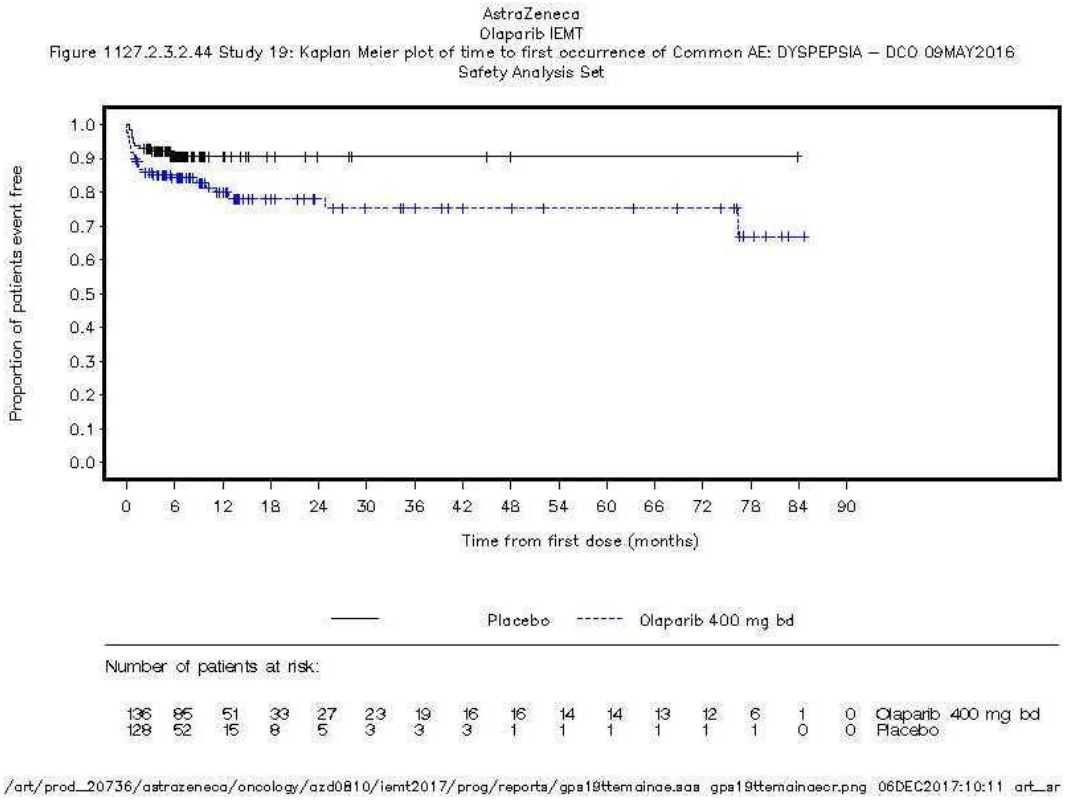


Abbildung 4G-62: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

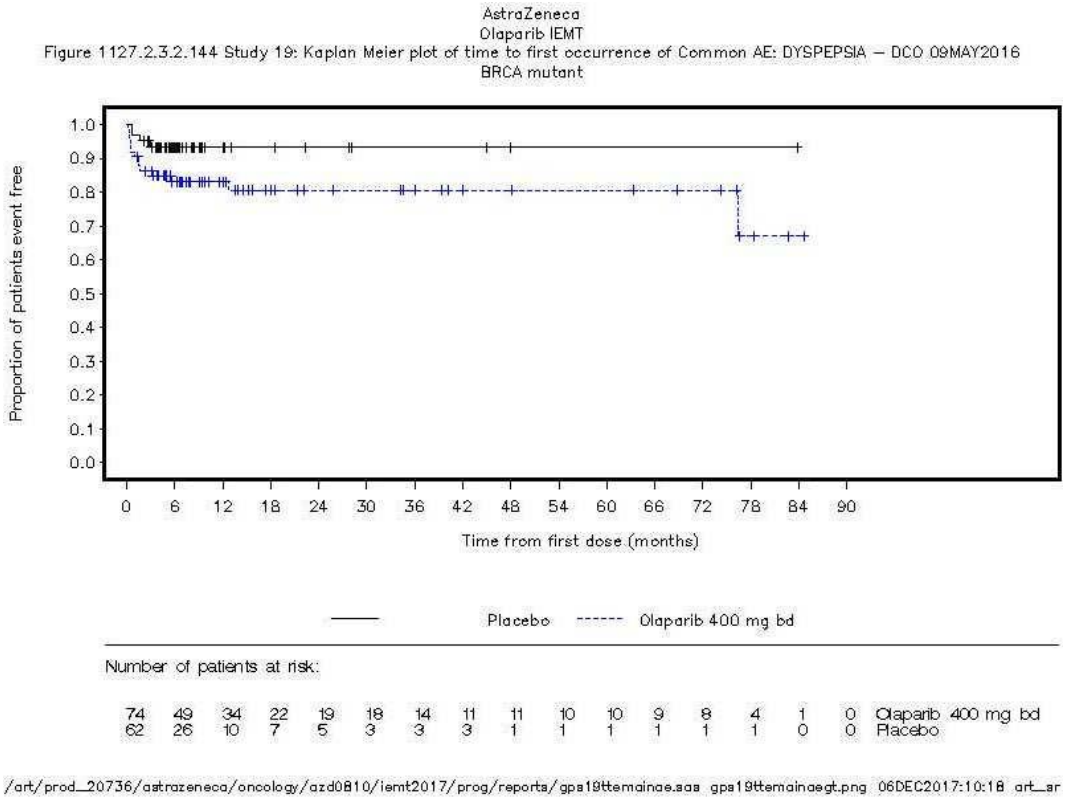


Abbildung 4G-63: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

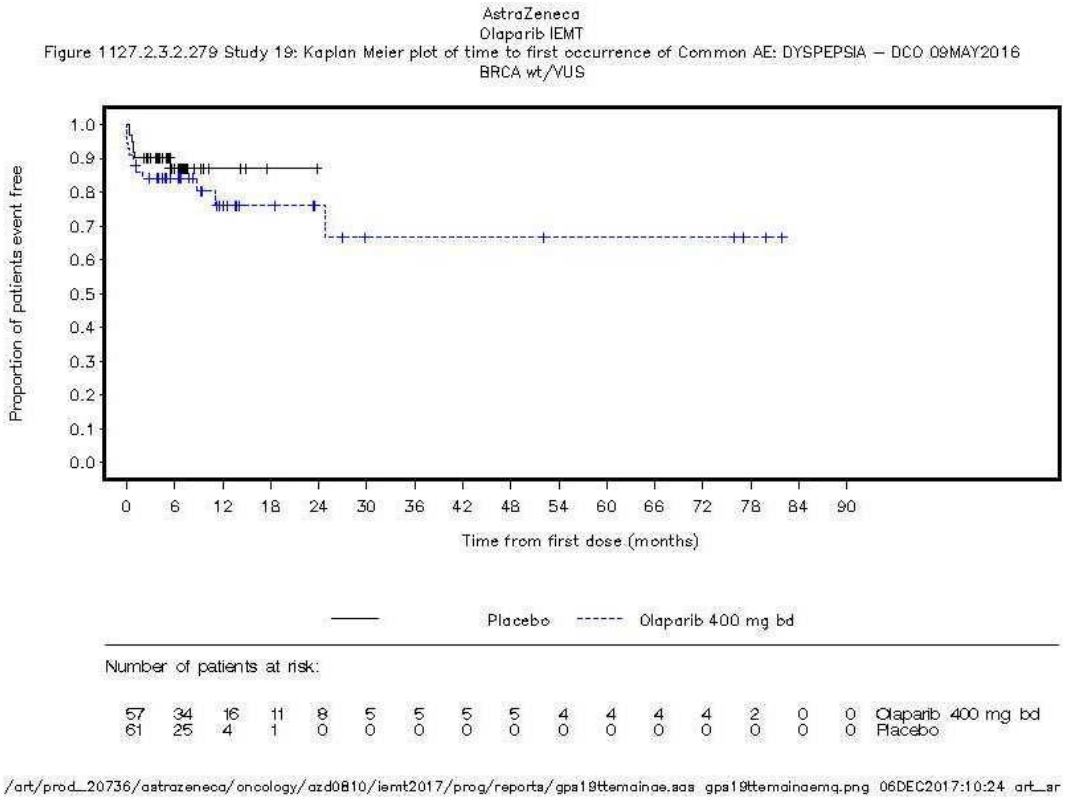


Abbildung 4G-64: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

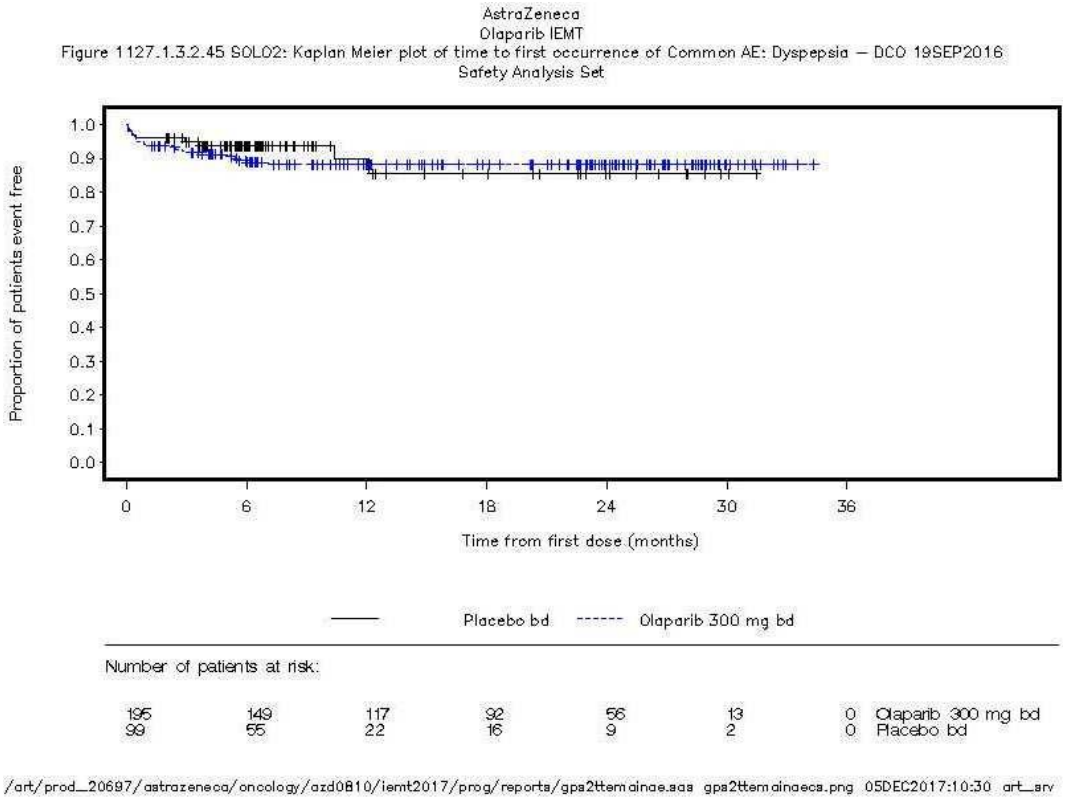


Abbildung 4G-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspepsie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

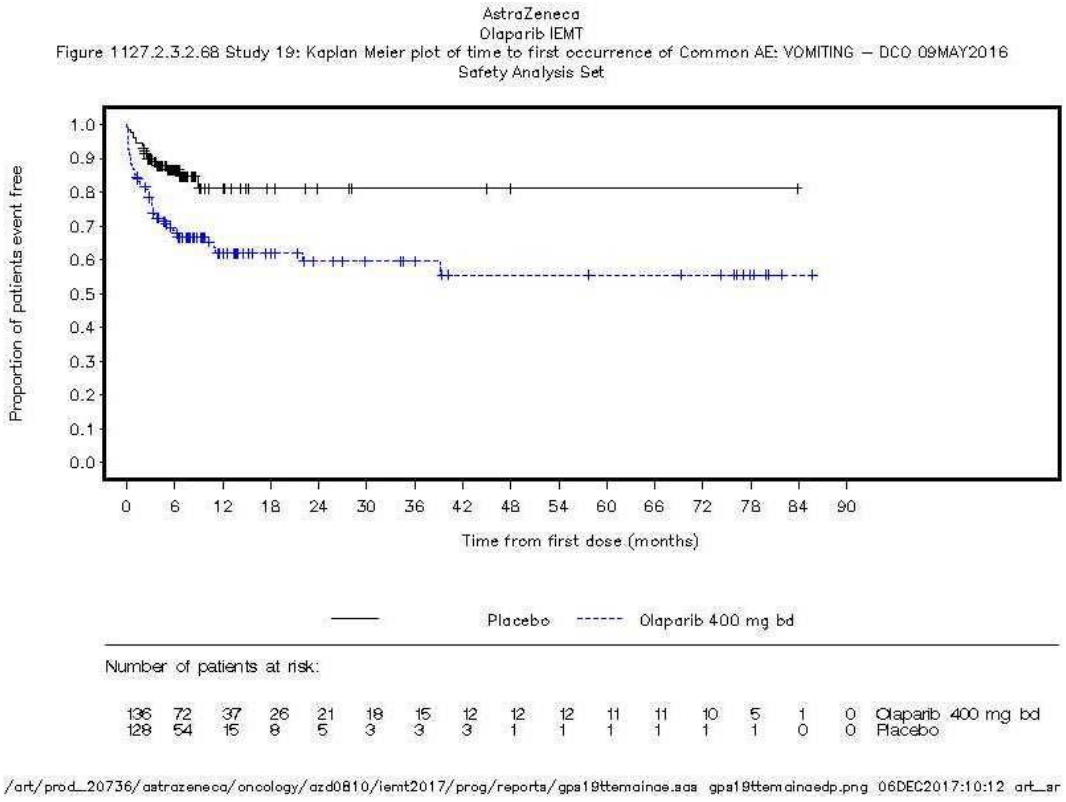


Abbildung 4G-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

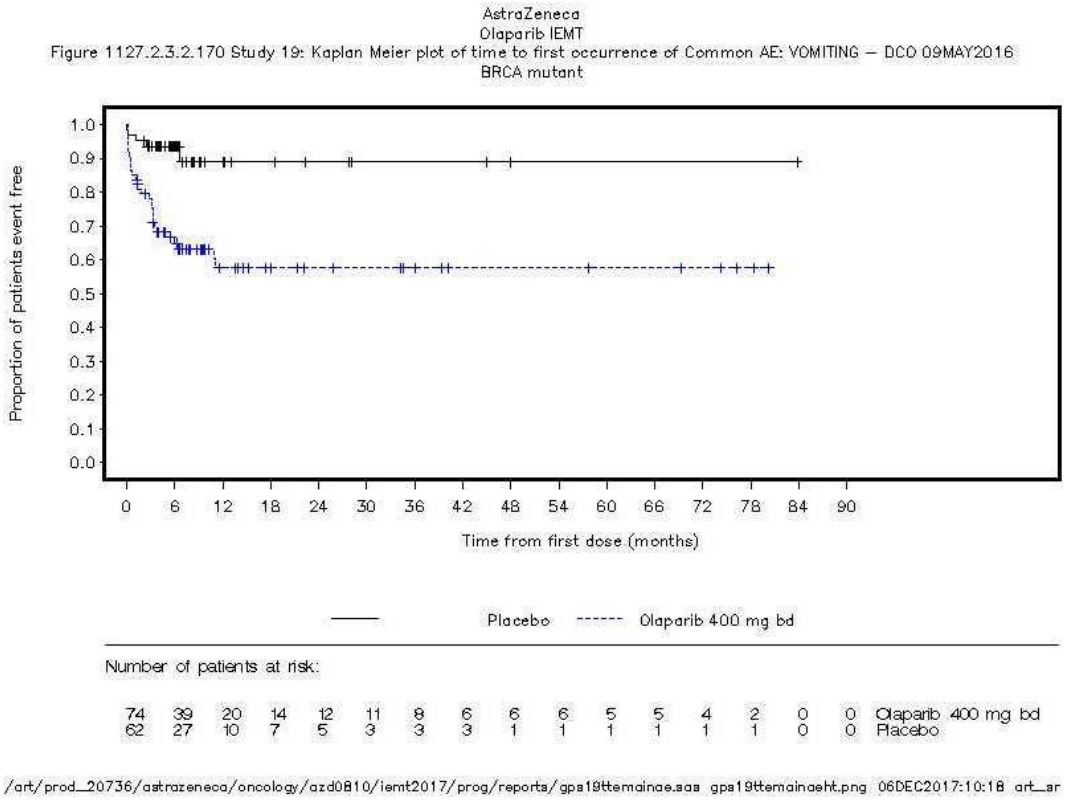


Abbildung 4G-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

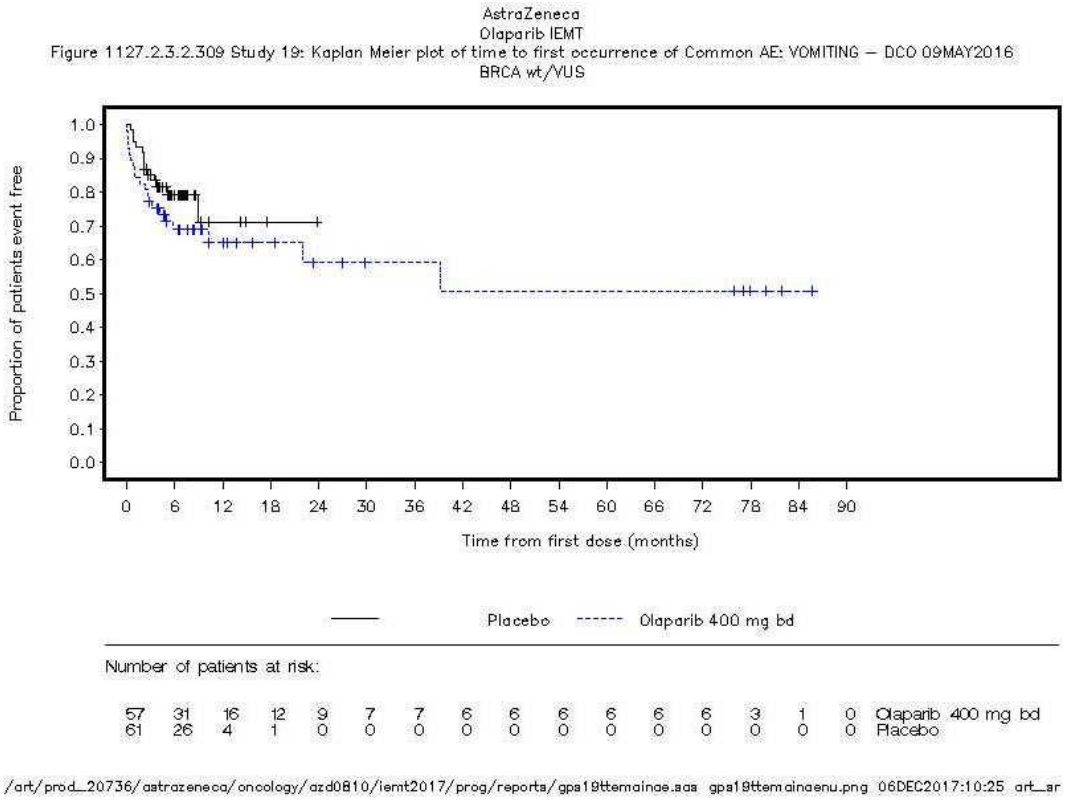


Abbildung 4G-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

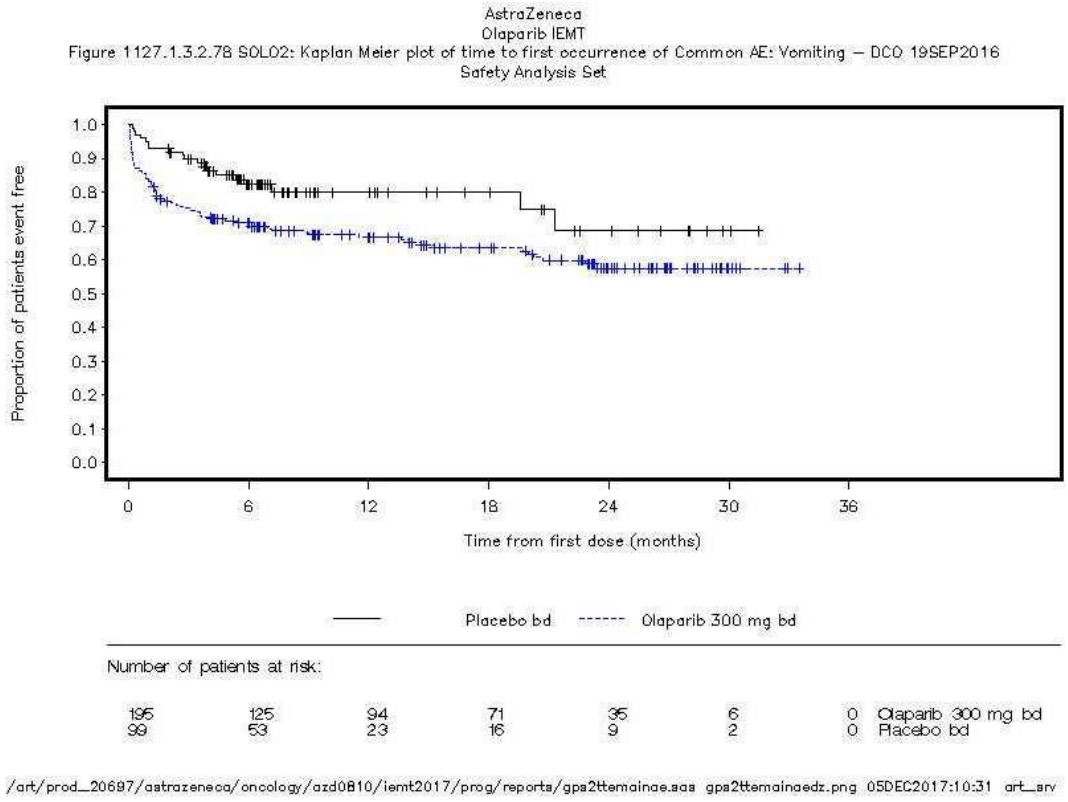


Abbildung 4G-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

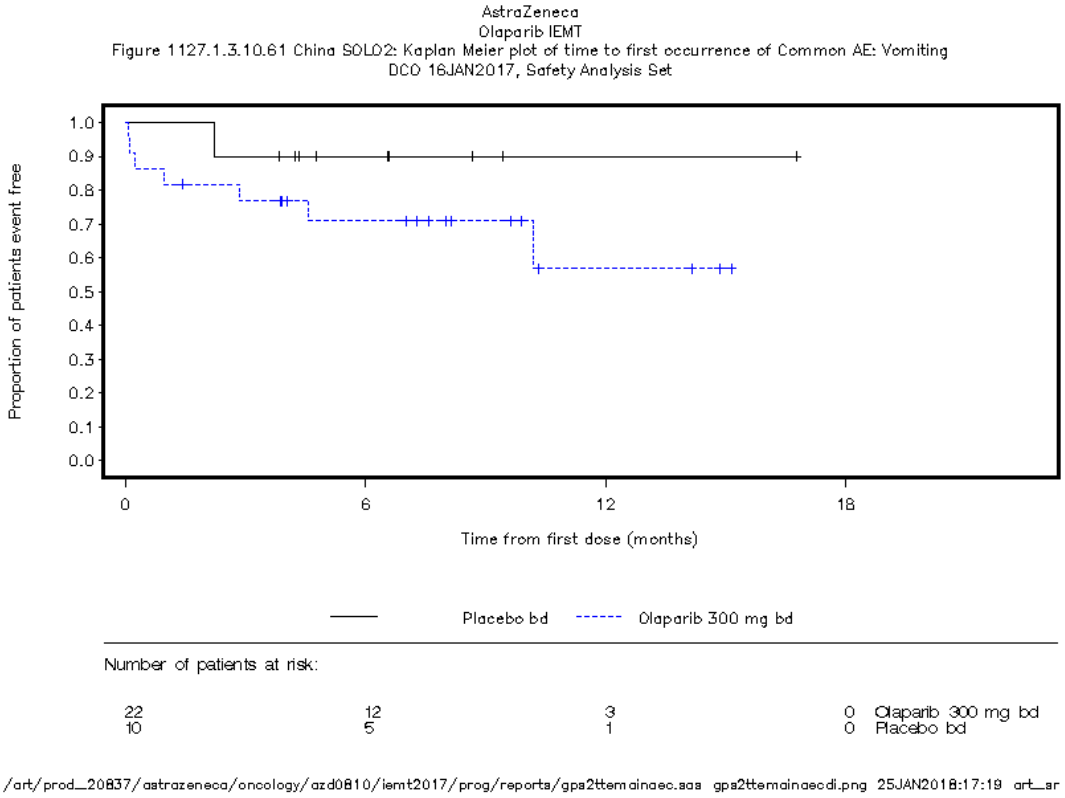


Abbildung 4G-70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

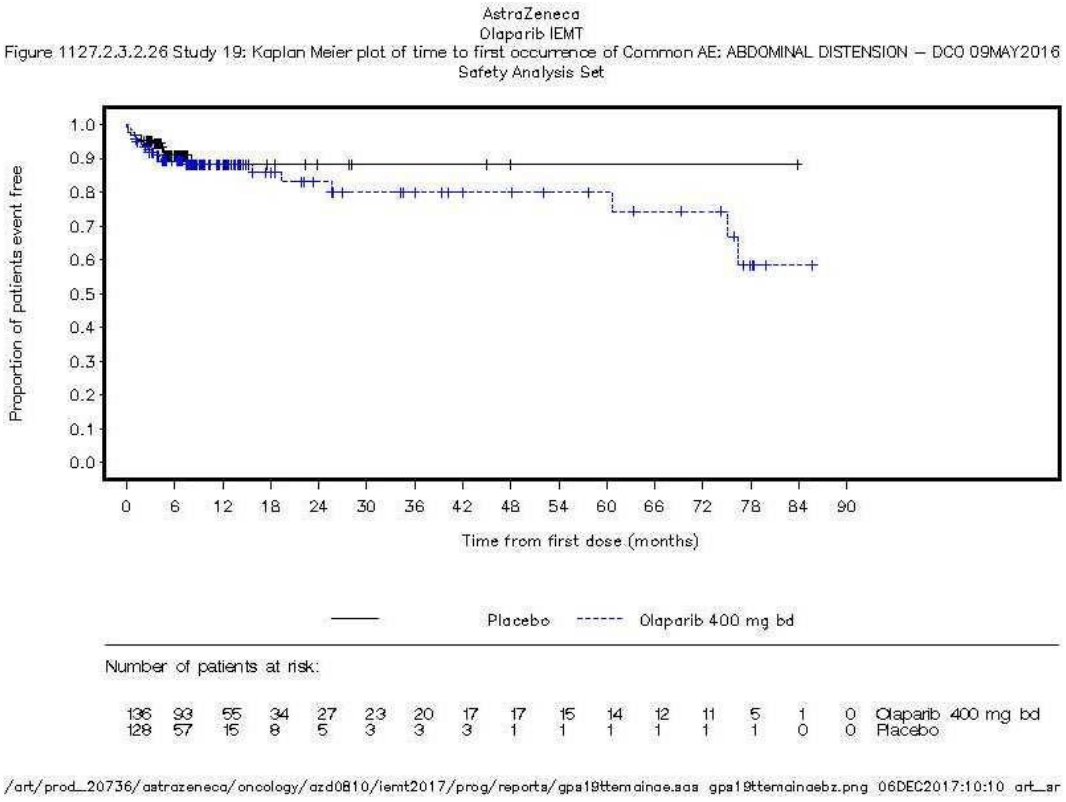


Abbildung 4G-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

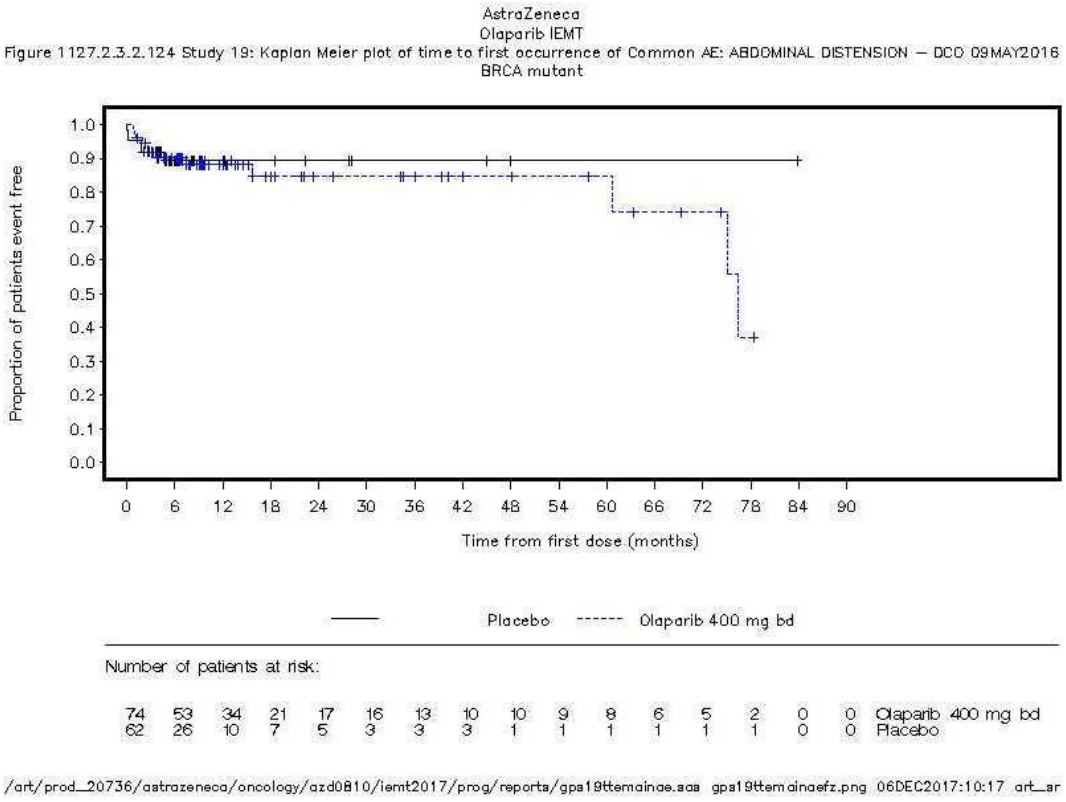


Abbildung 4G-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

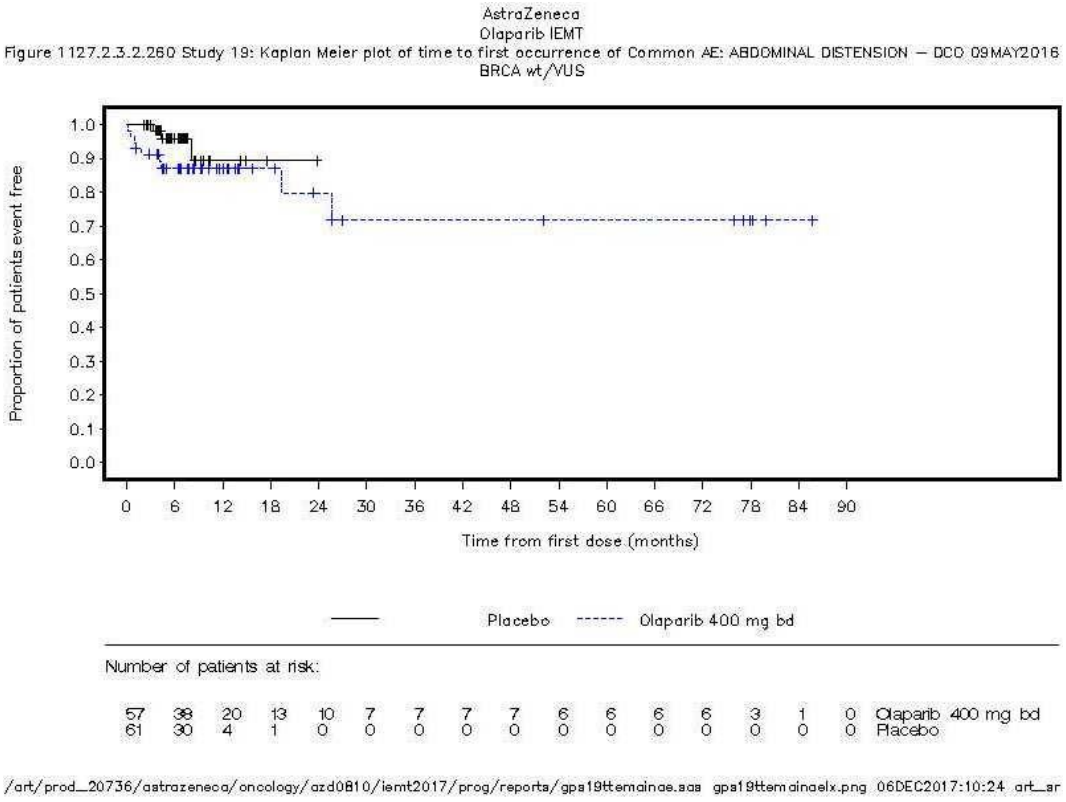


Abbildung 4G-73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

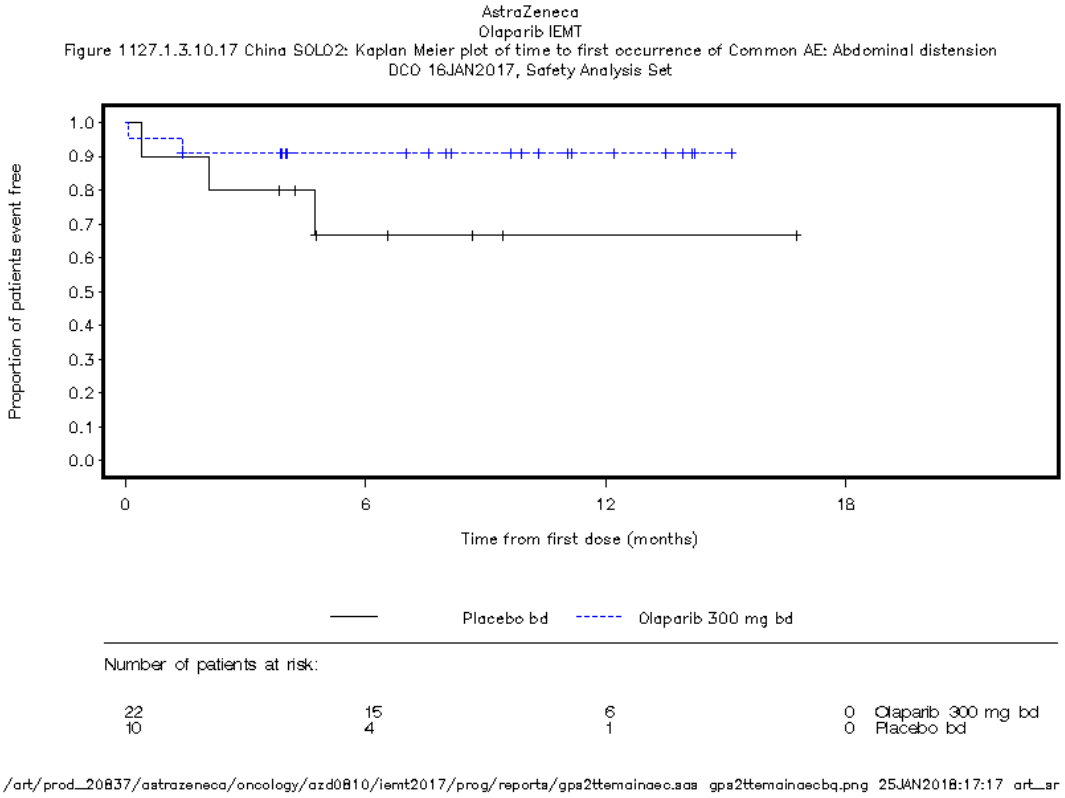


Abbildung 4G-74: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: geblähter Bauch aus RCT (SOLO2 chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

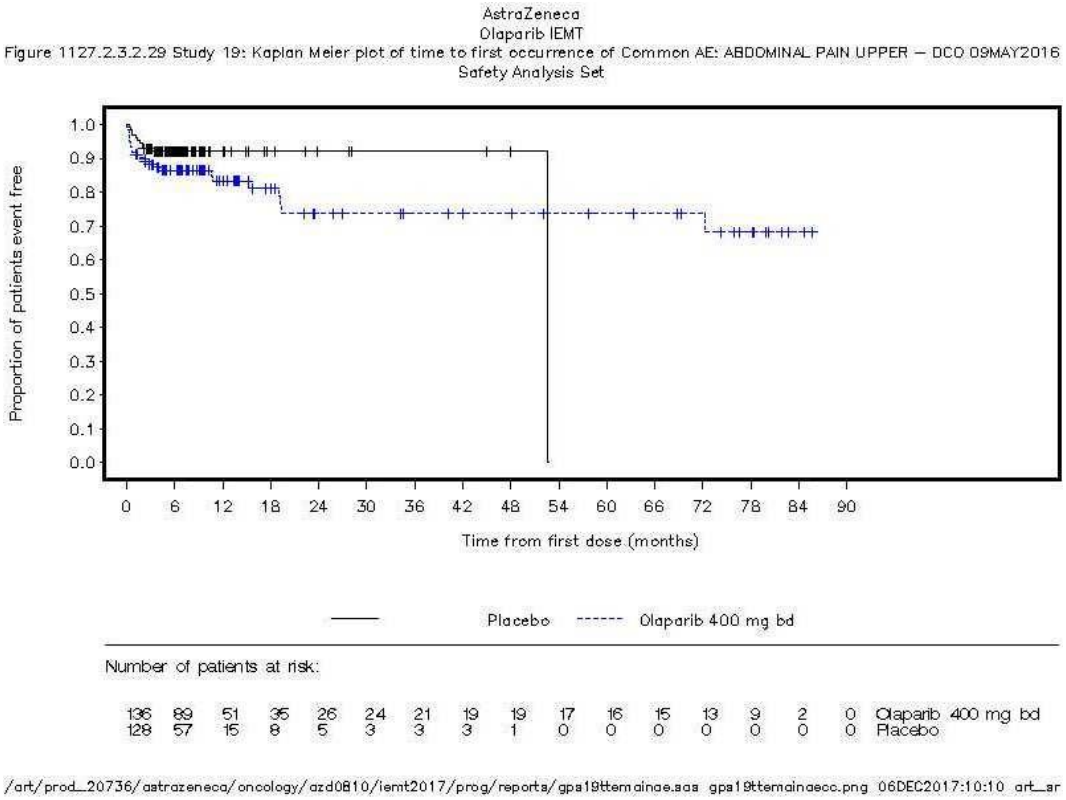


Abbildung 4G-75: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

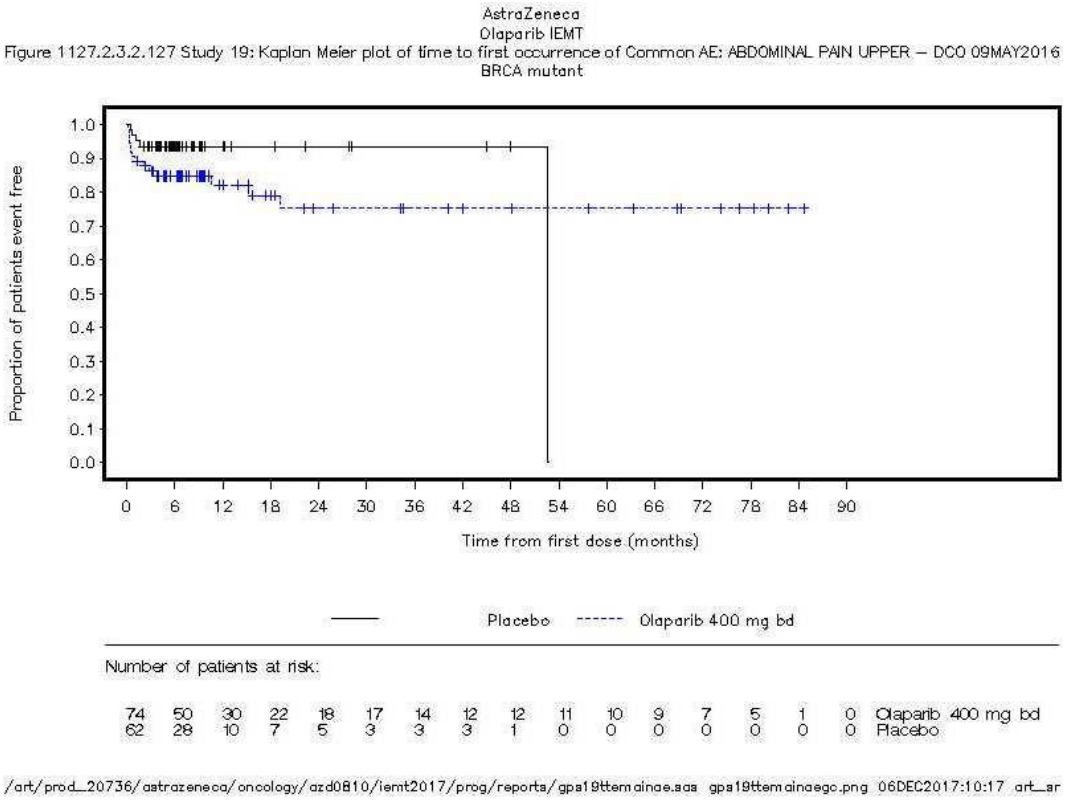


Abbildung 4G-76: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

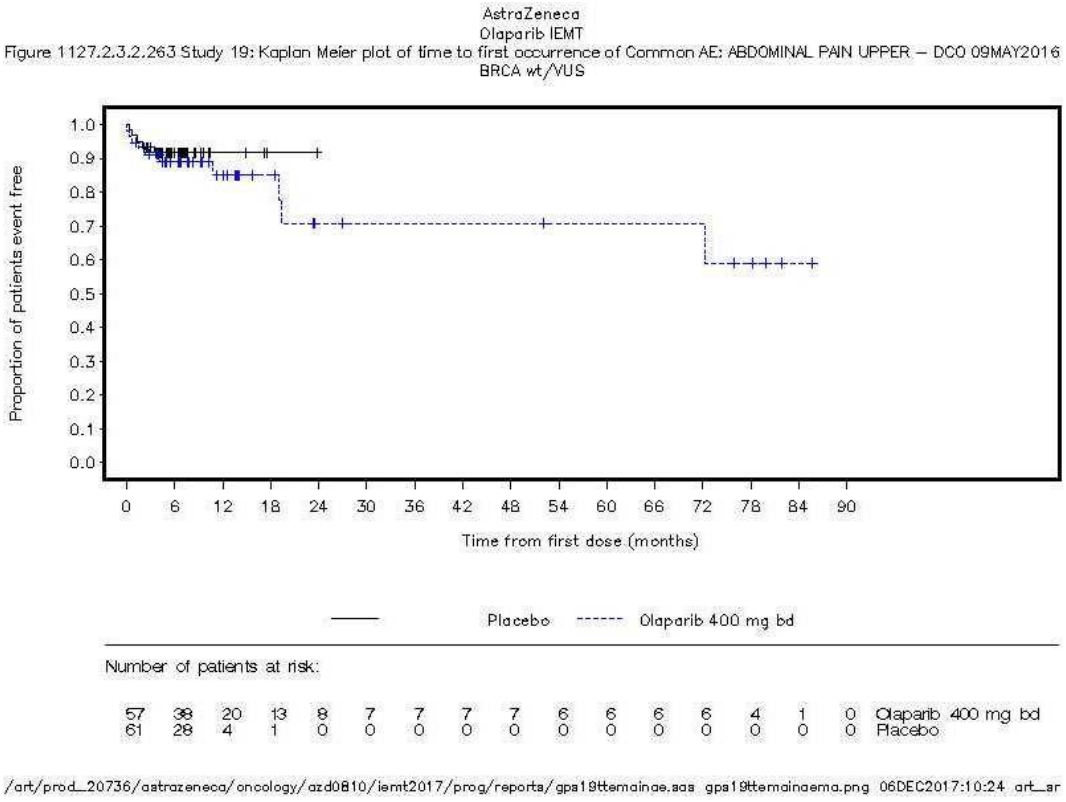


Abbildung 4G-77: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

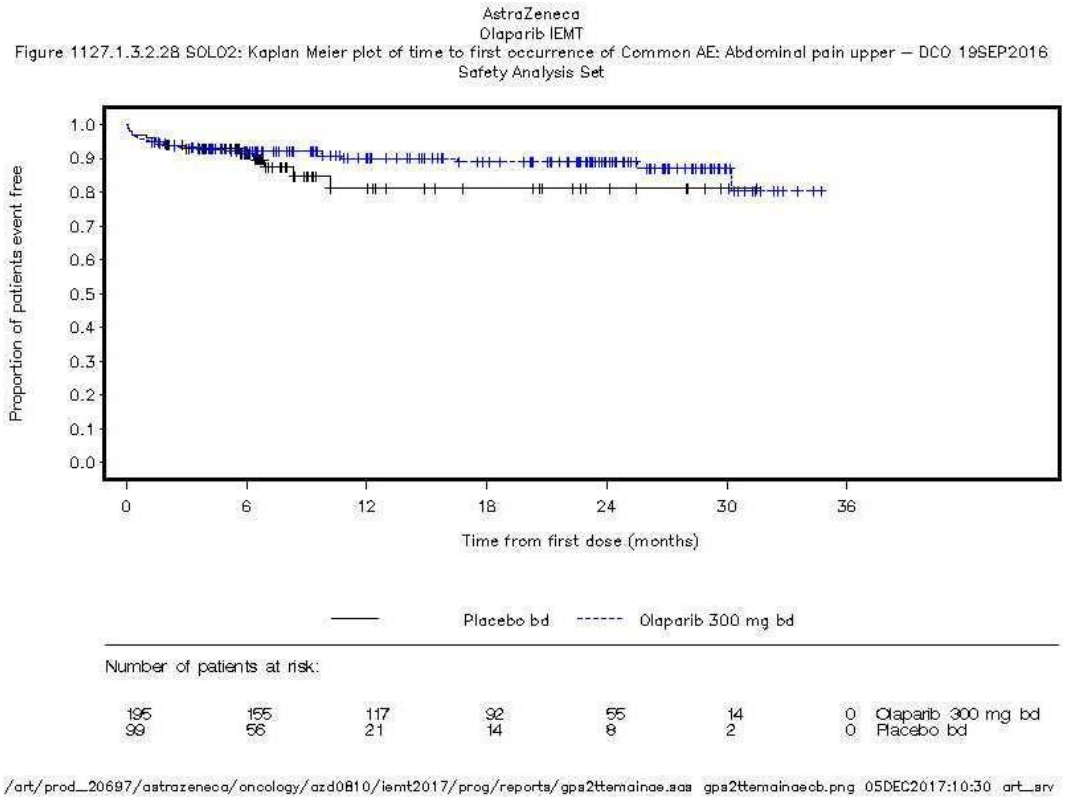


Abbildung 4G-78: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

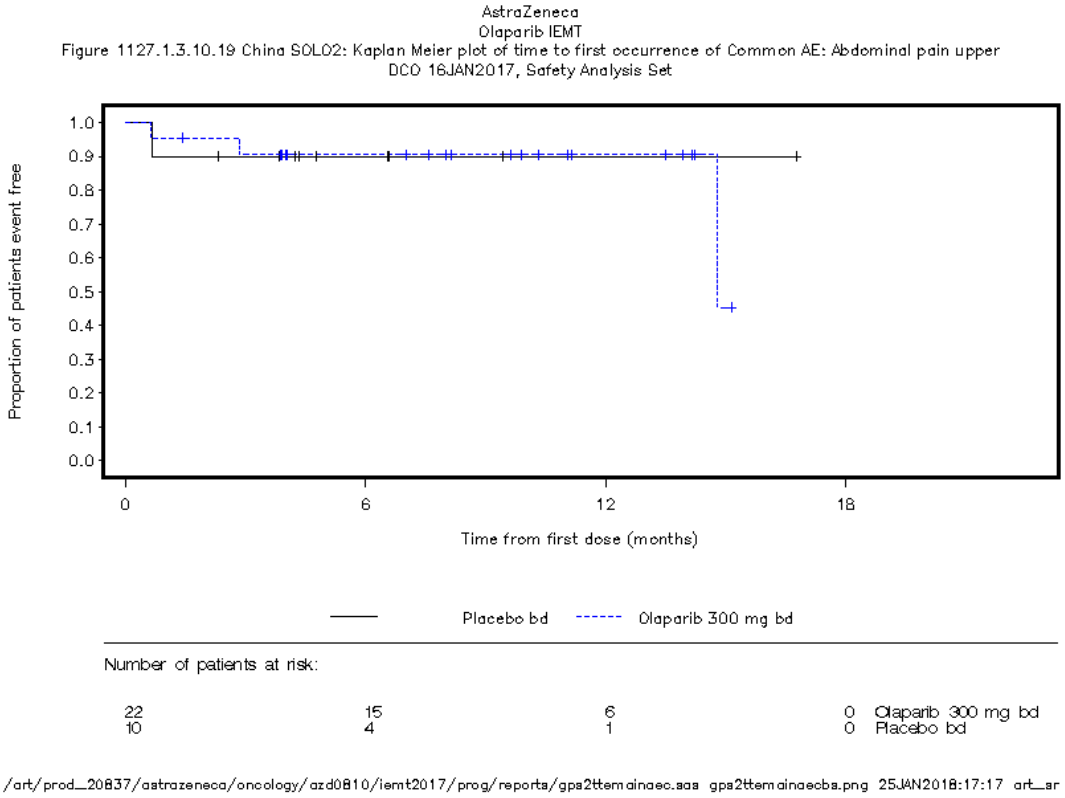


Abbildung 4G-79: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberbauchschmerzen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

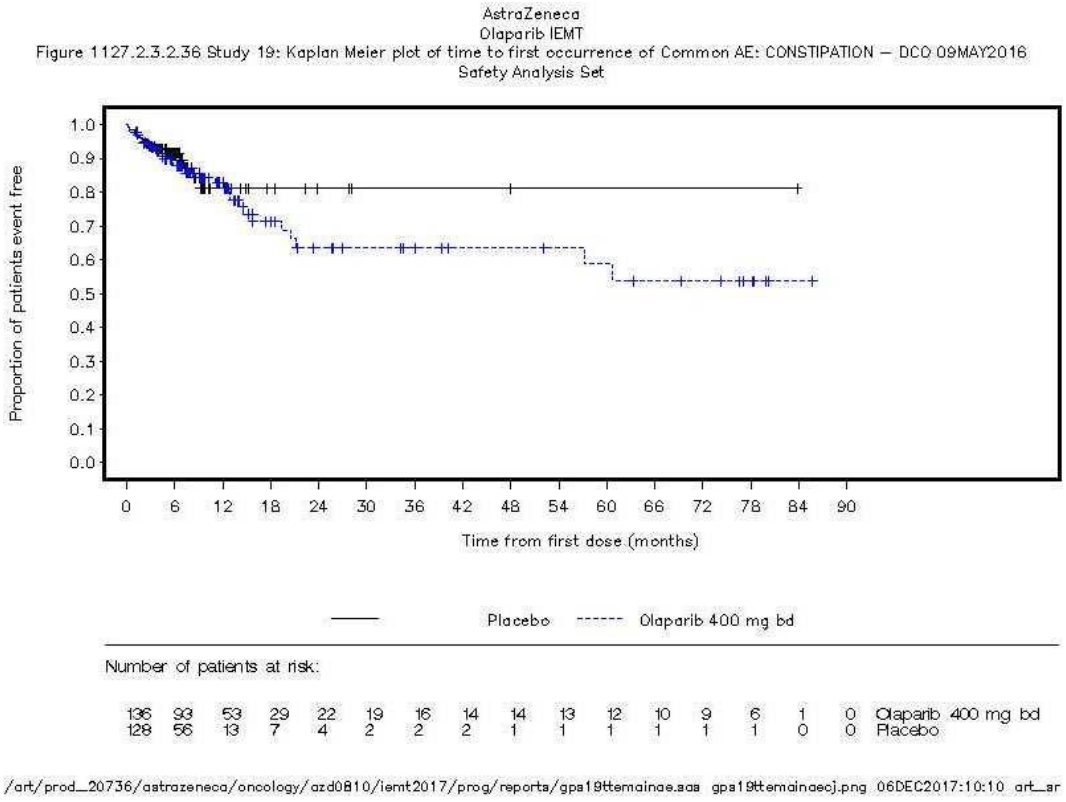


Abbildung 4G-80: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

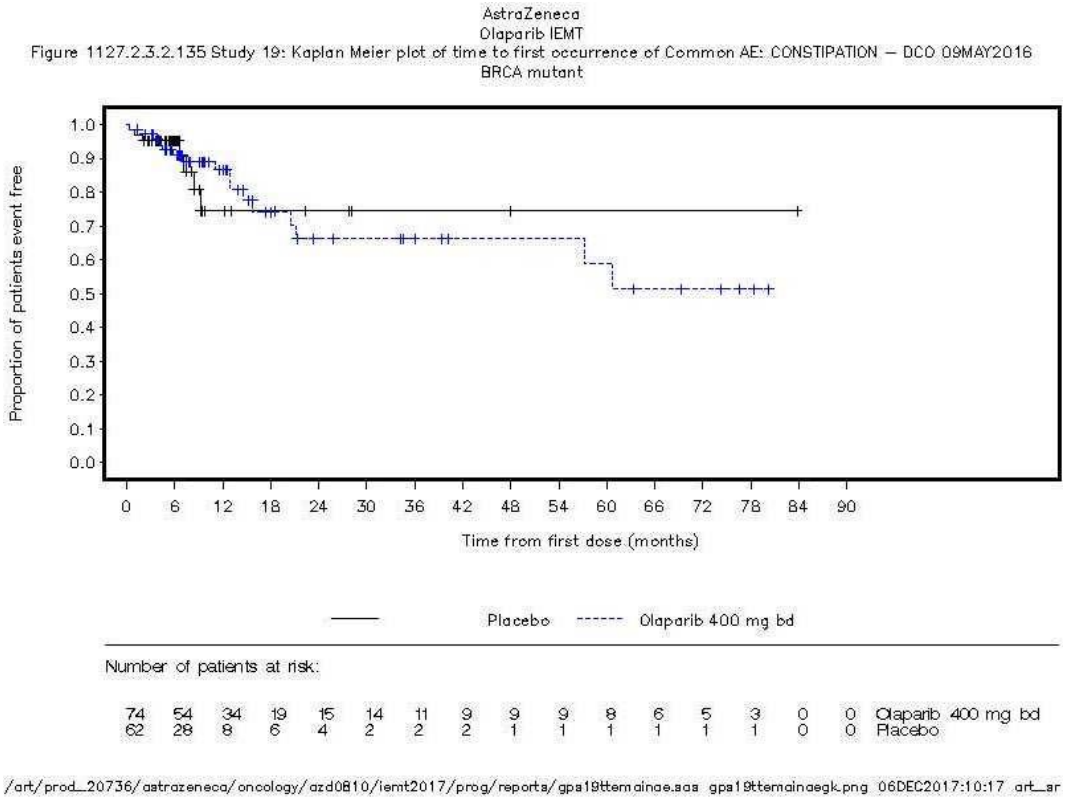


Abbildung 4G-81: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

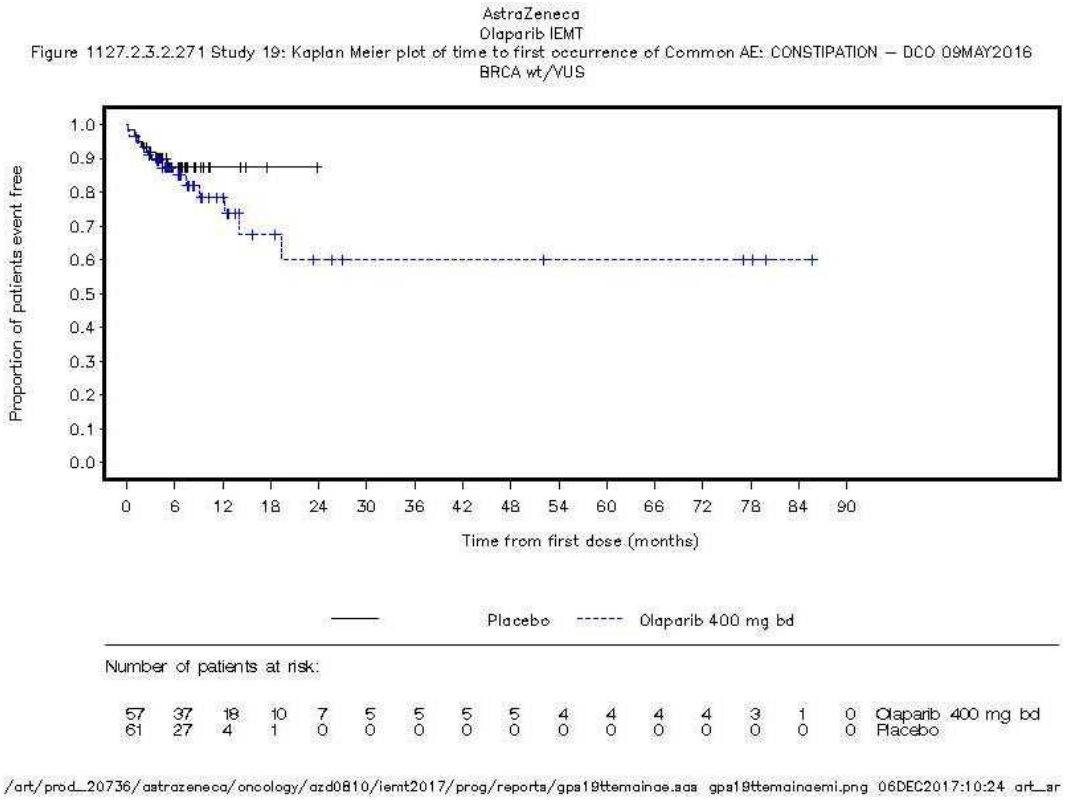


Abbildung 4G-82: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

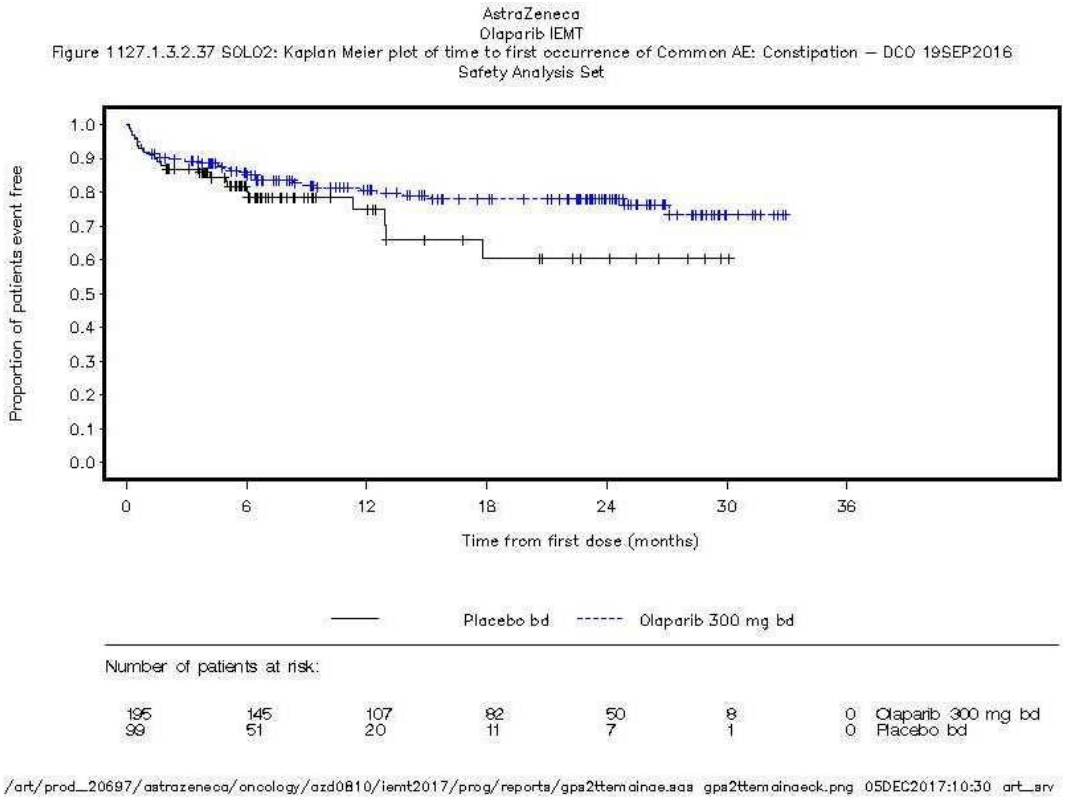


Abbildung 4G-83: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

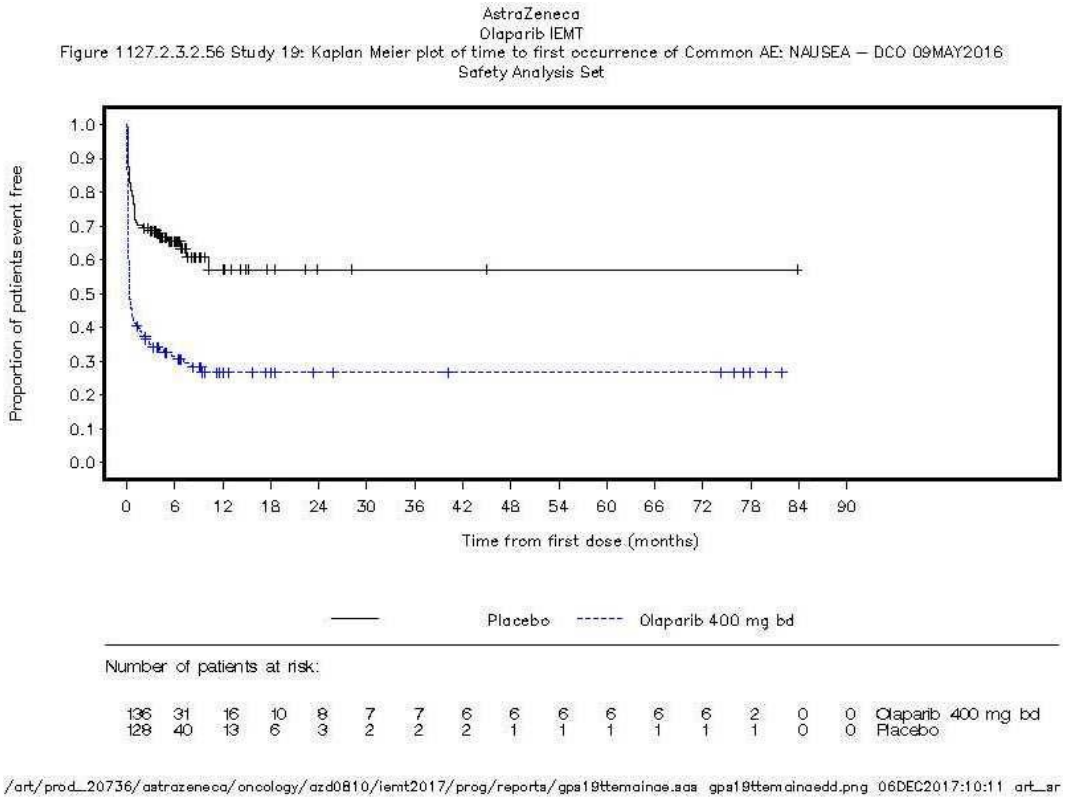


Abbildung 4G-84: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

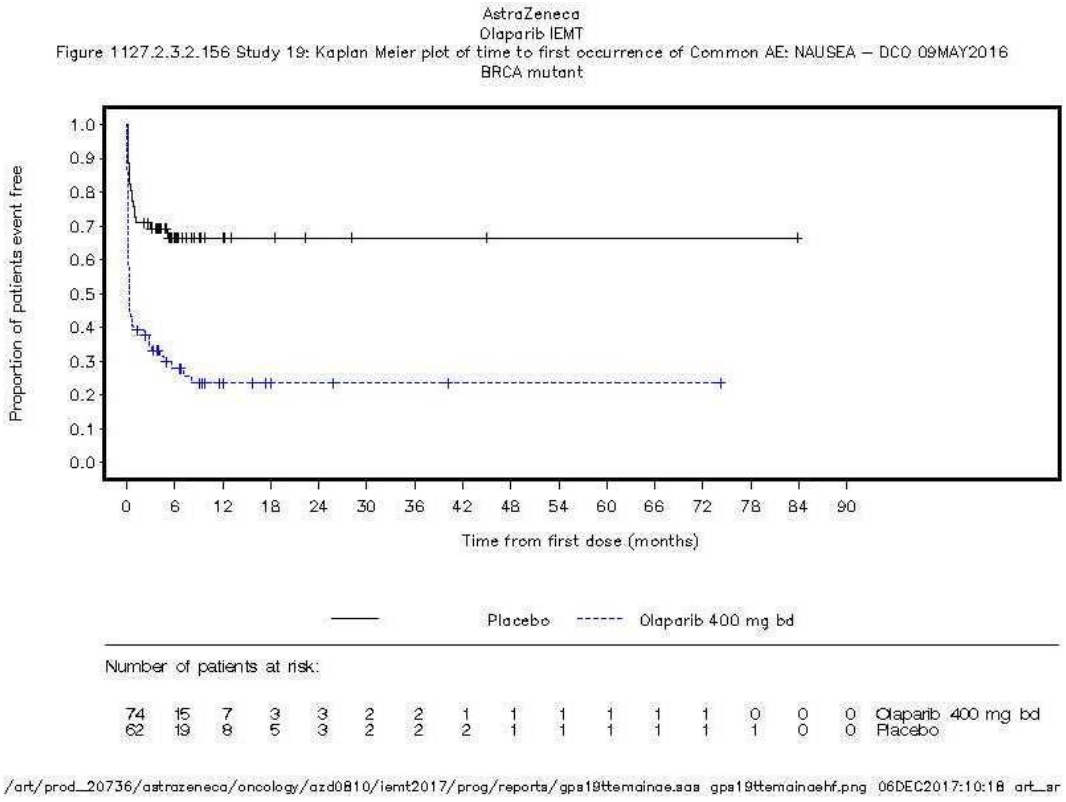


Abbildung 4G-85: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

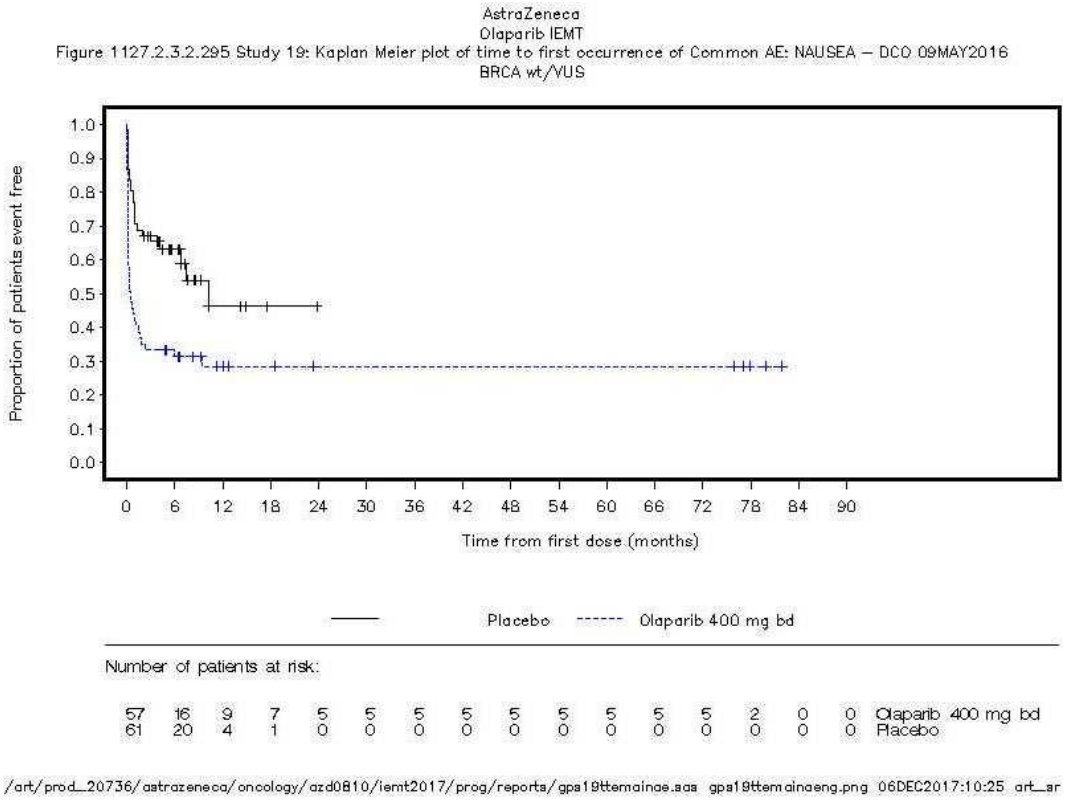


Abbildung 4G-86: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

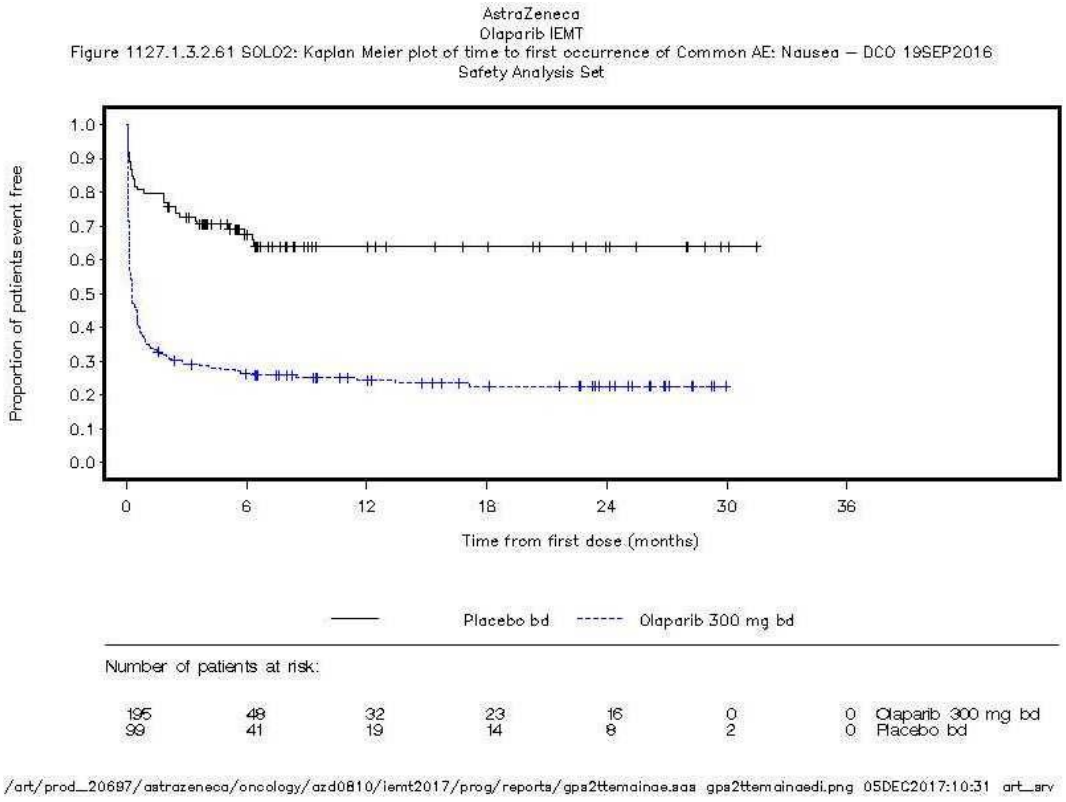


Abbildung 4G-87: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

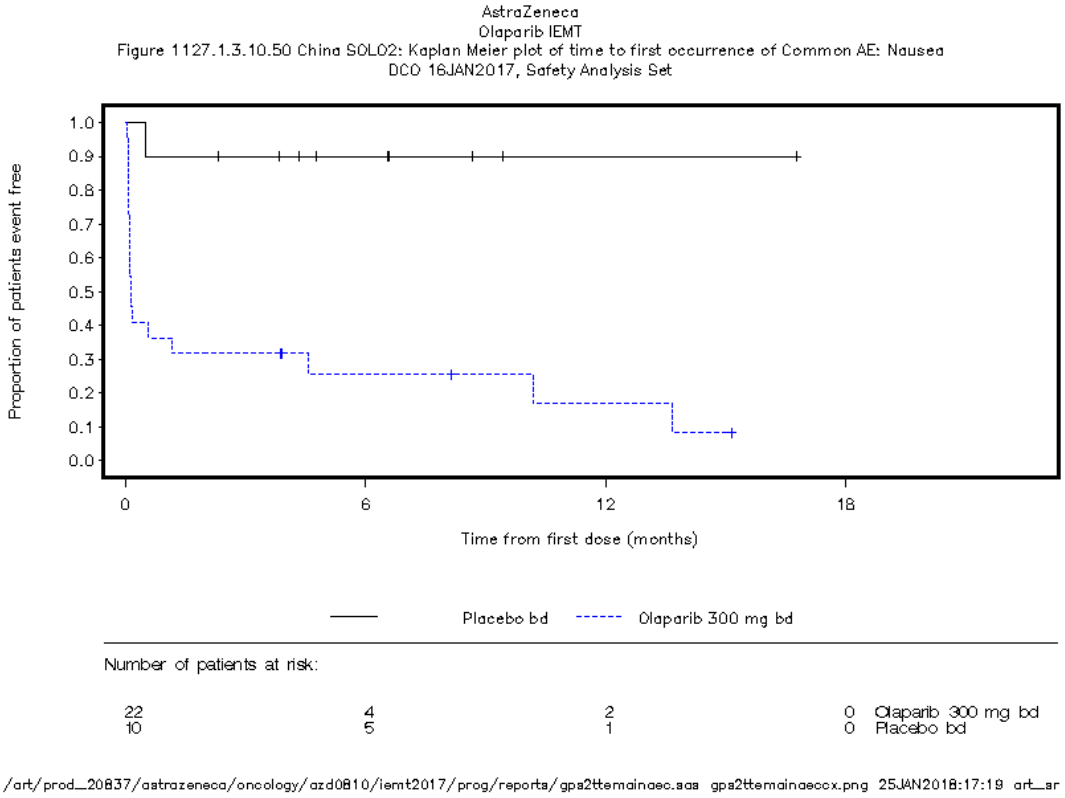


Abbildung 4G-88: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

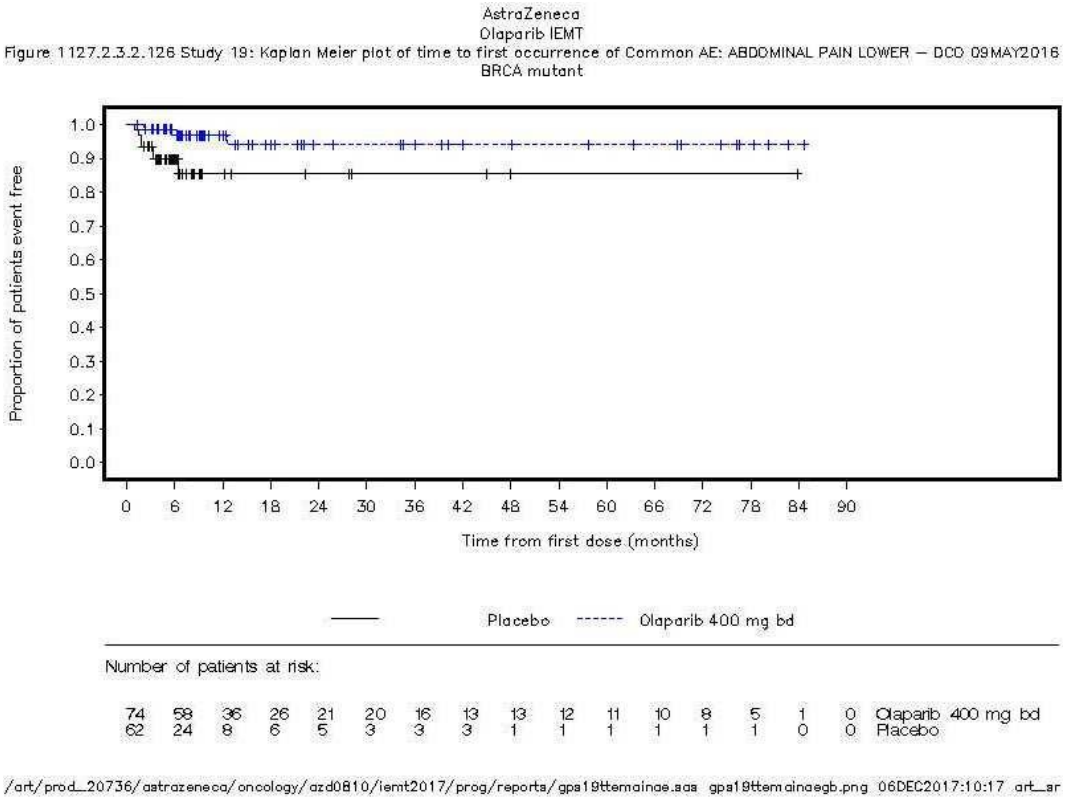


Abbildung 4G-89: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Unterbauchschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

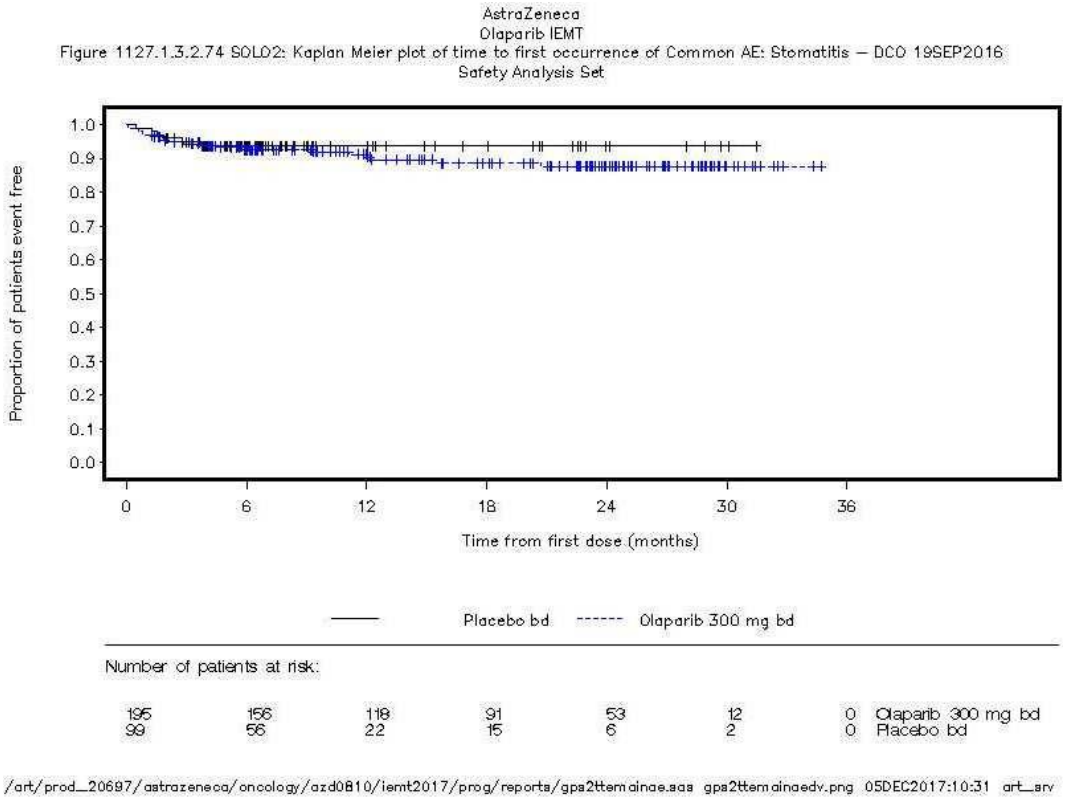


Abbildung 4G-90: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Zahnfleischentzündung aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

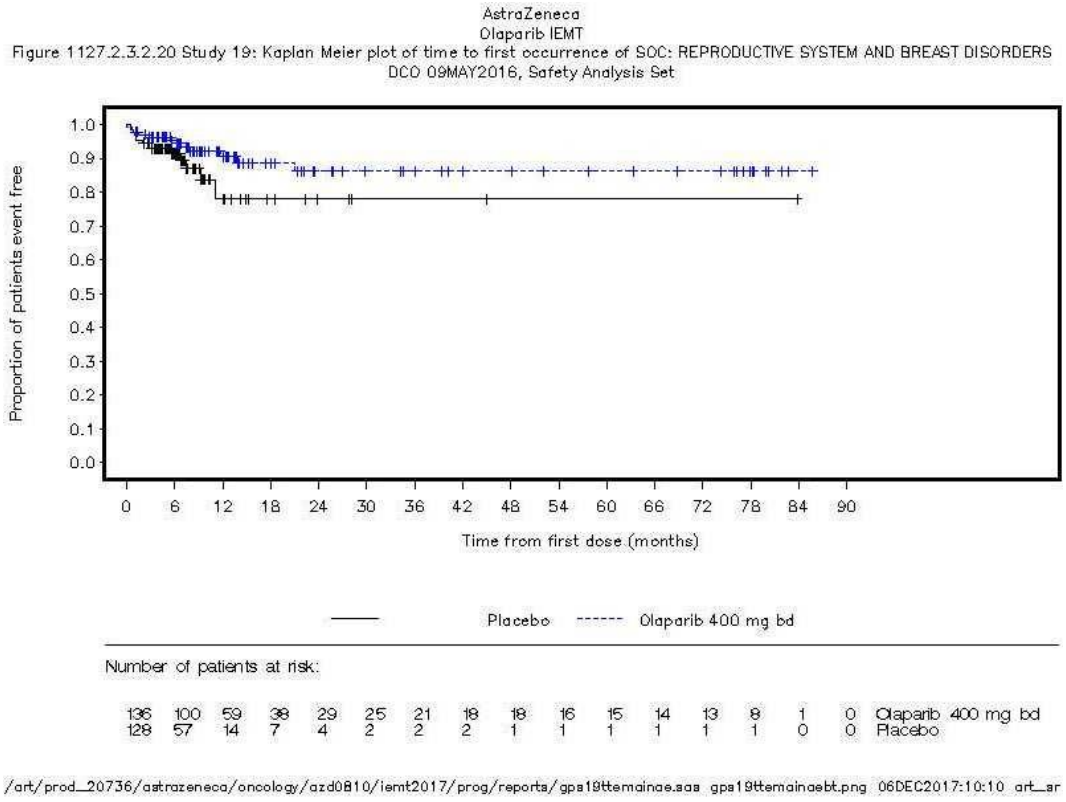


Abbildung 4G-91: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

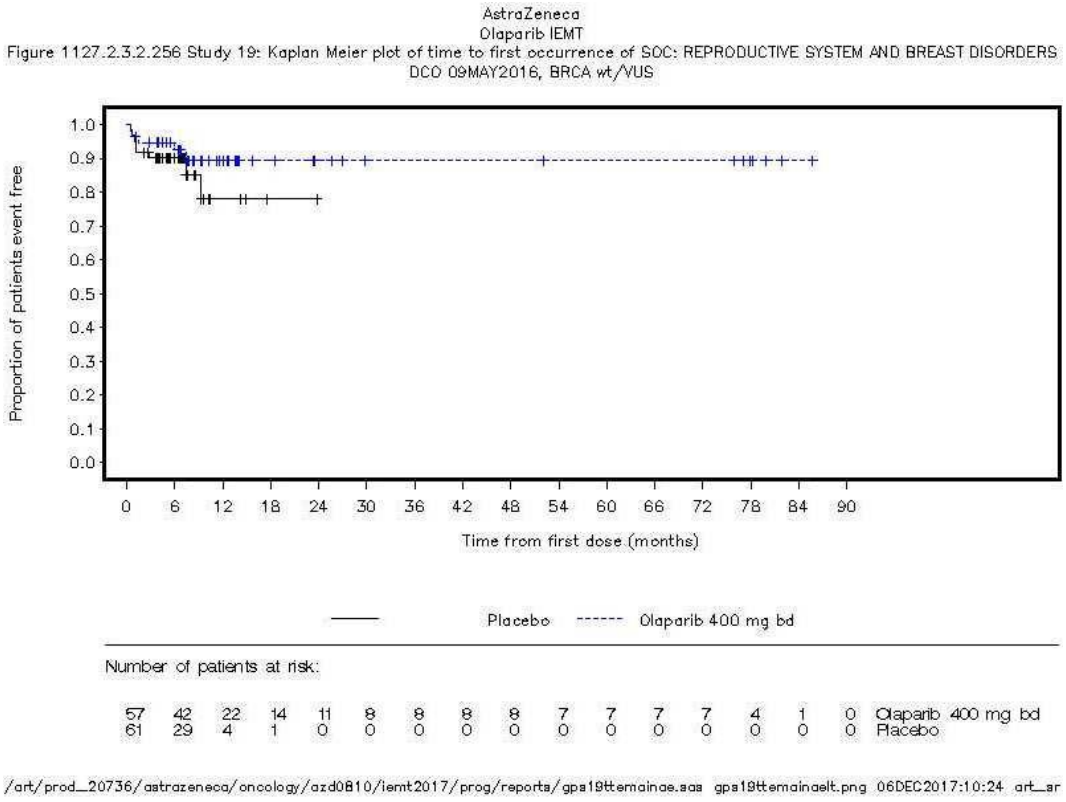


Abbildung 4G-92: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

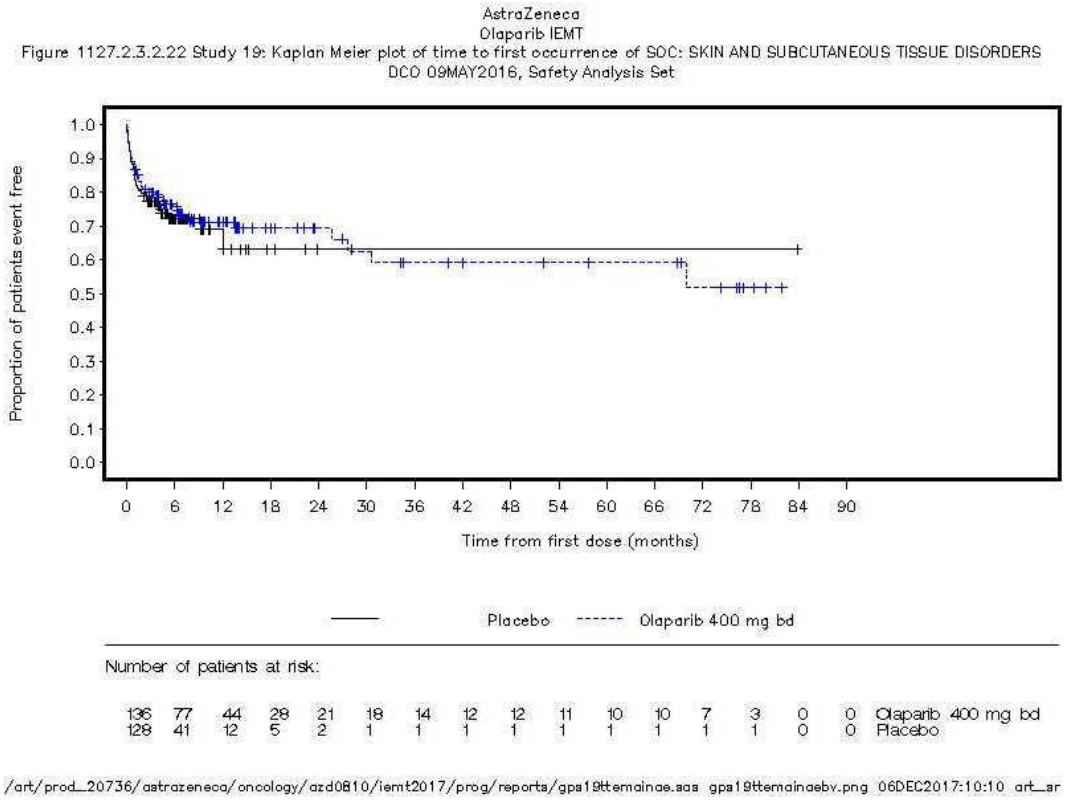


Abbildung 4G-93: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

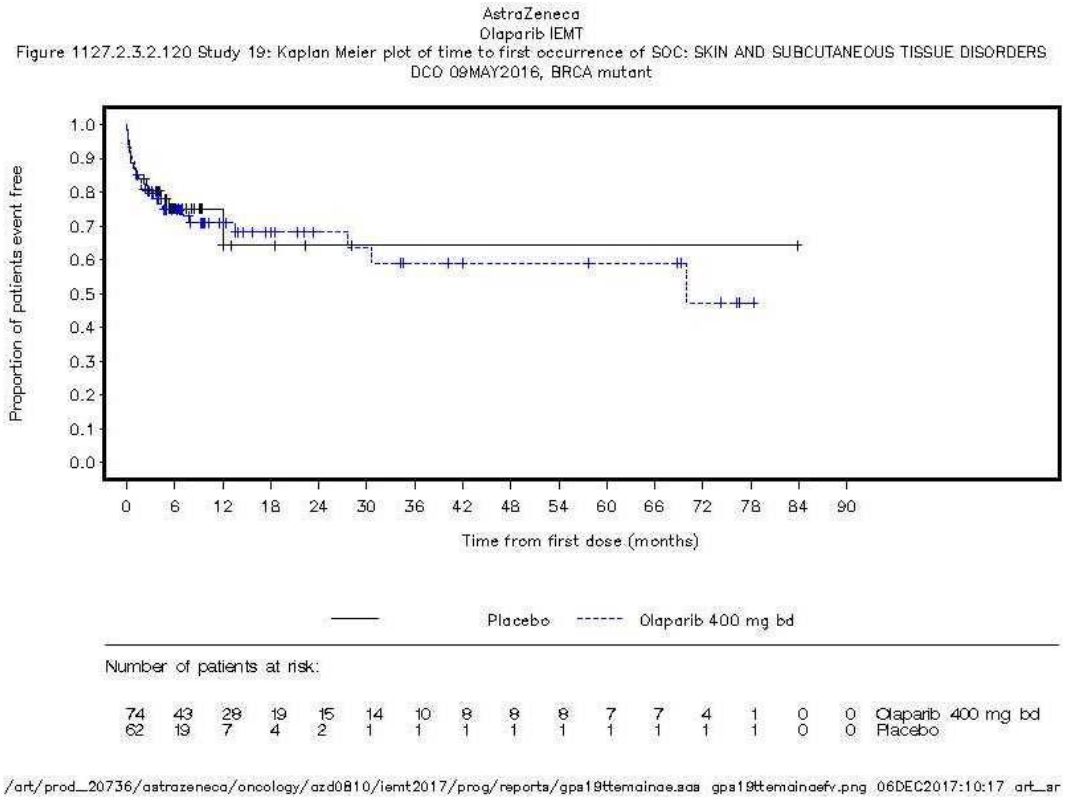


Abbildung 4G-94: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

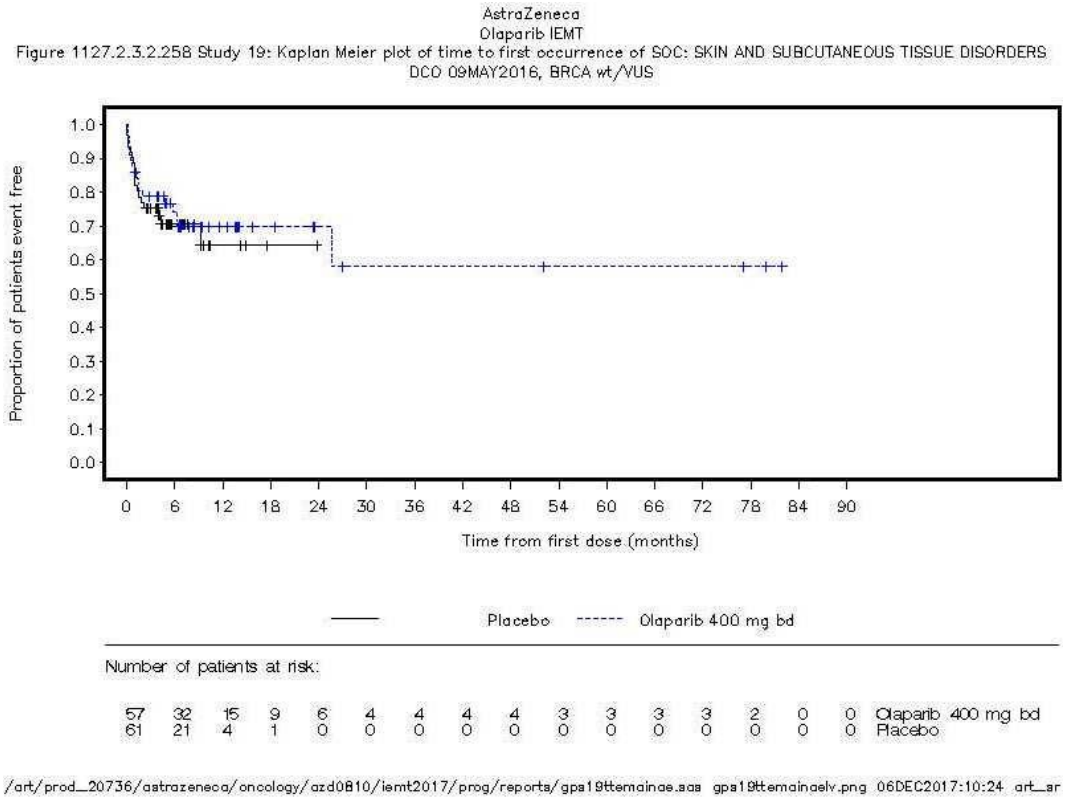


Abbildung 4G-95: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

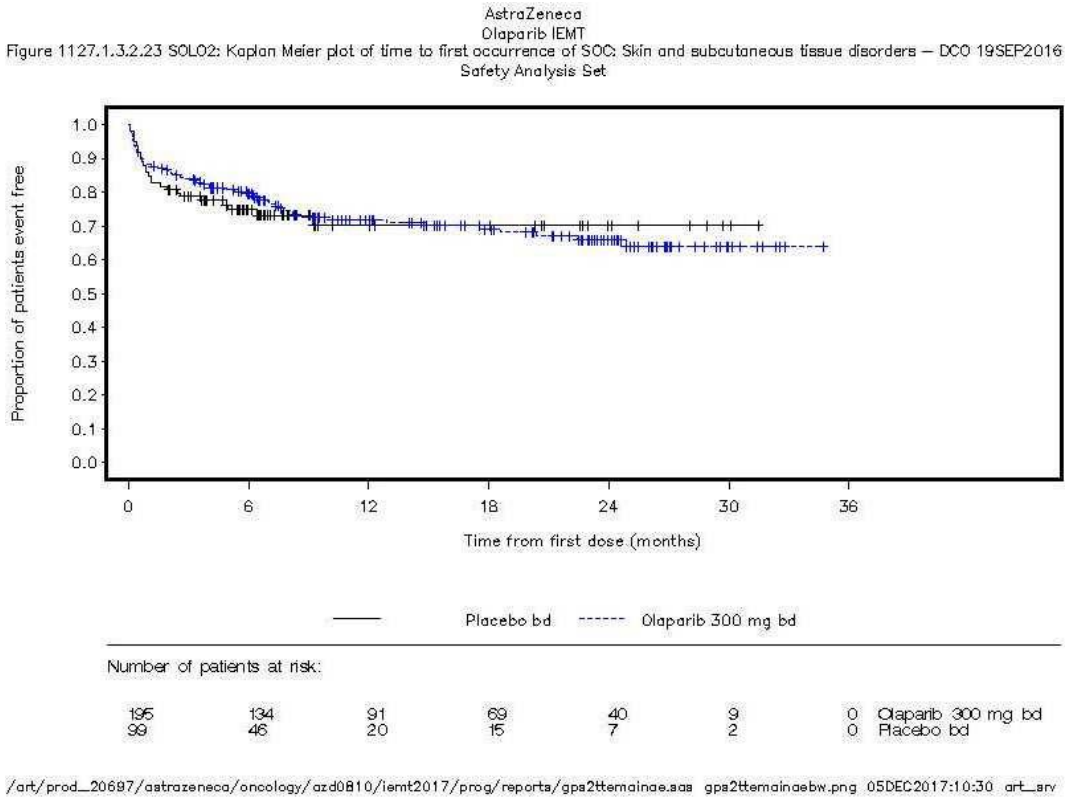


Abbildung 4G-96: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

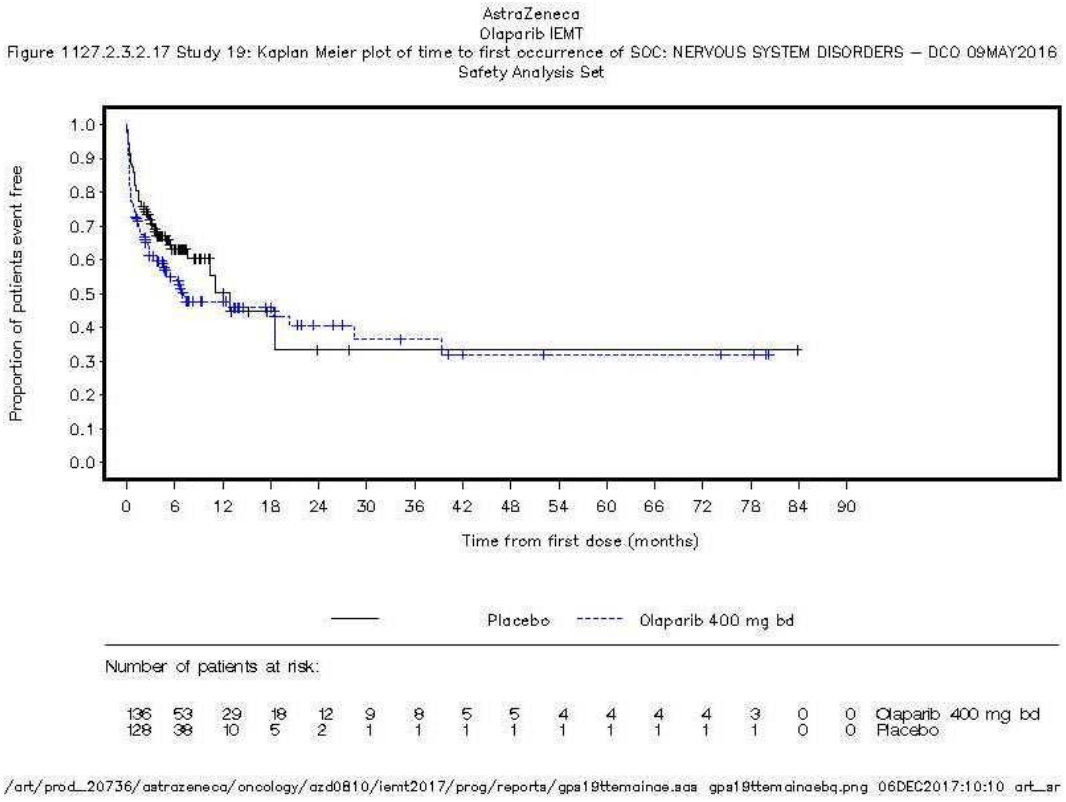


Abbildung 4G-97: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

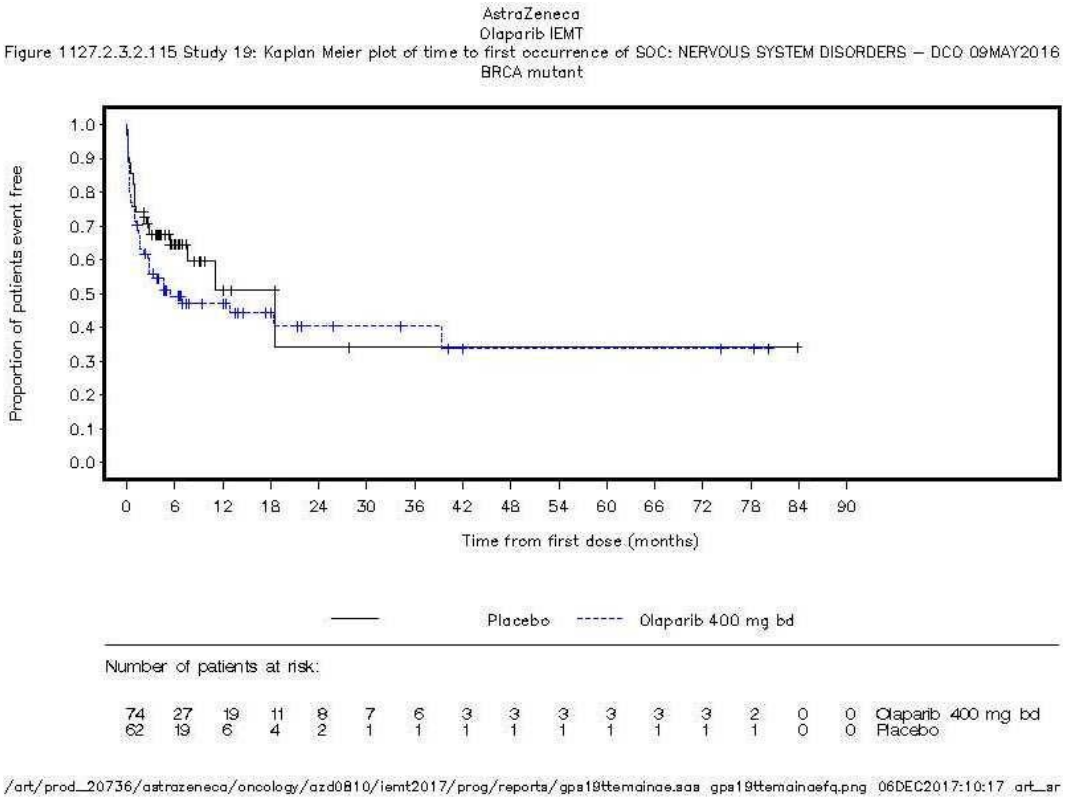


Abbildung 4G-98: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

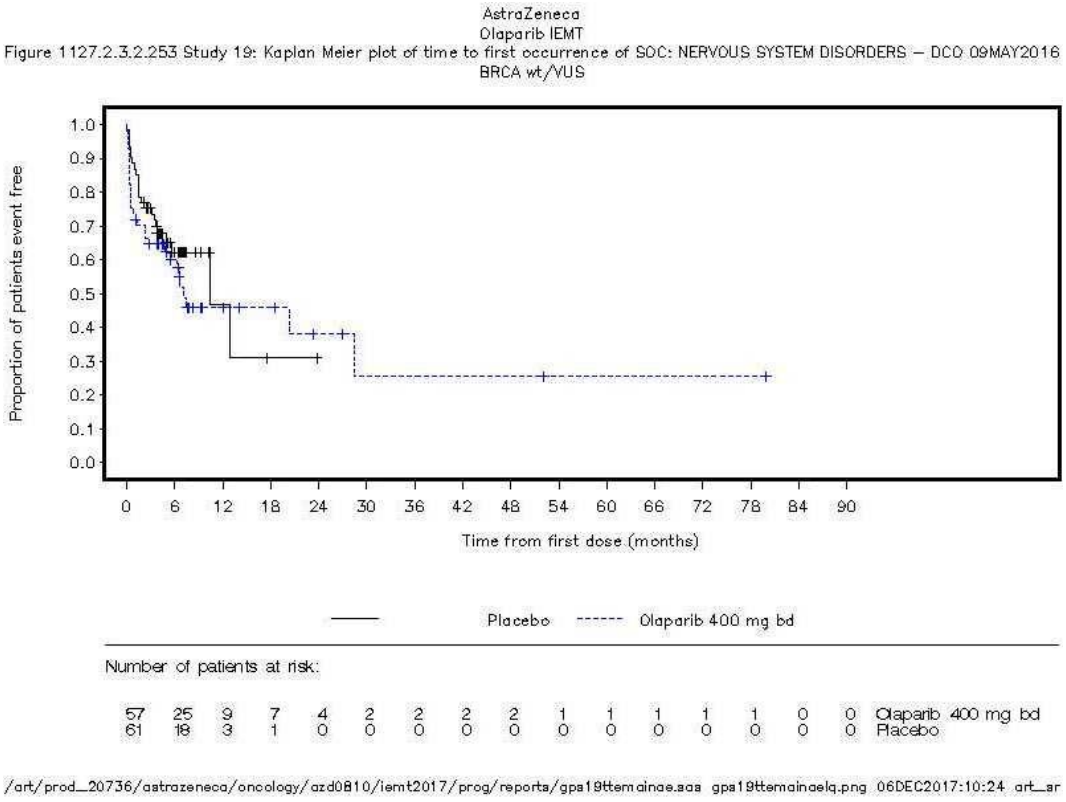


Abbildung 4G-99: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

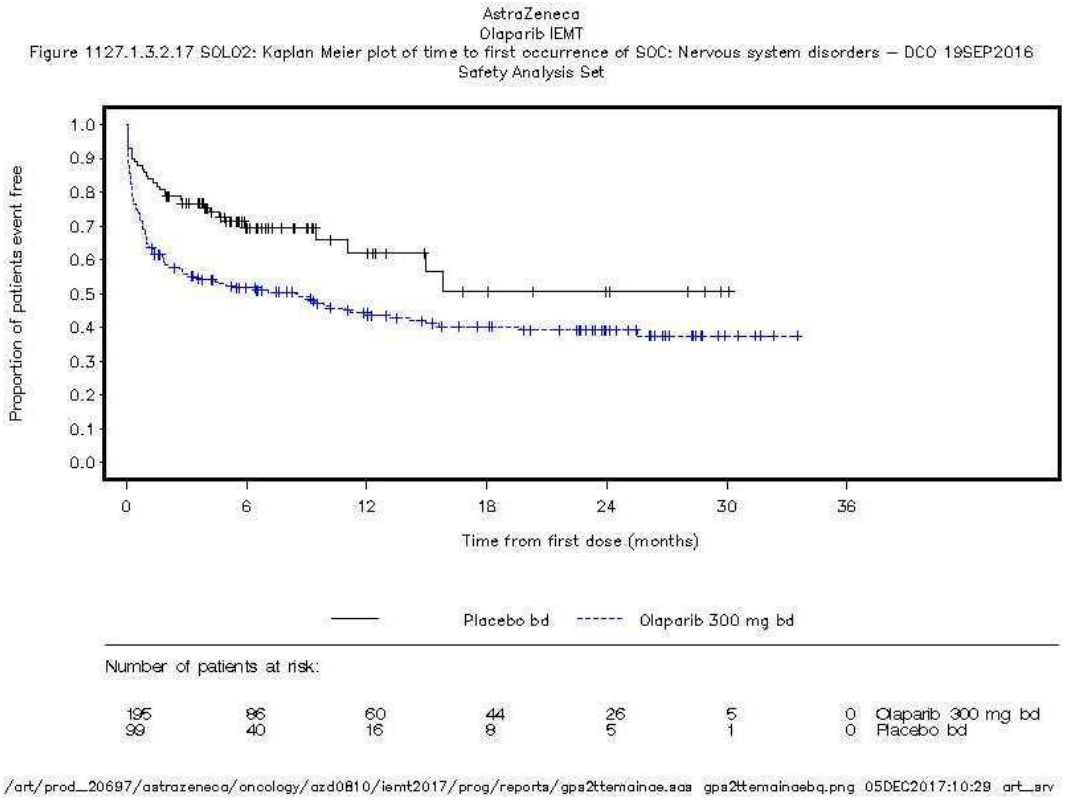


Abbildung 4G-100: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

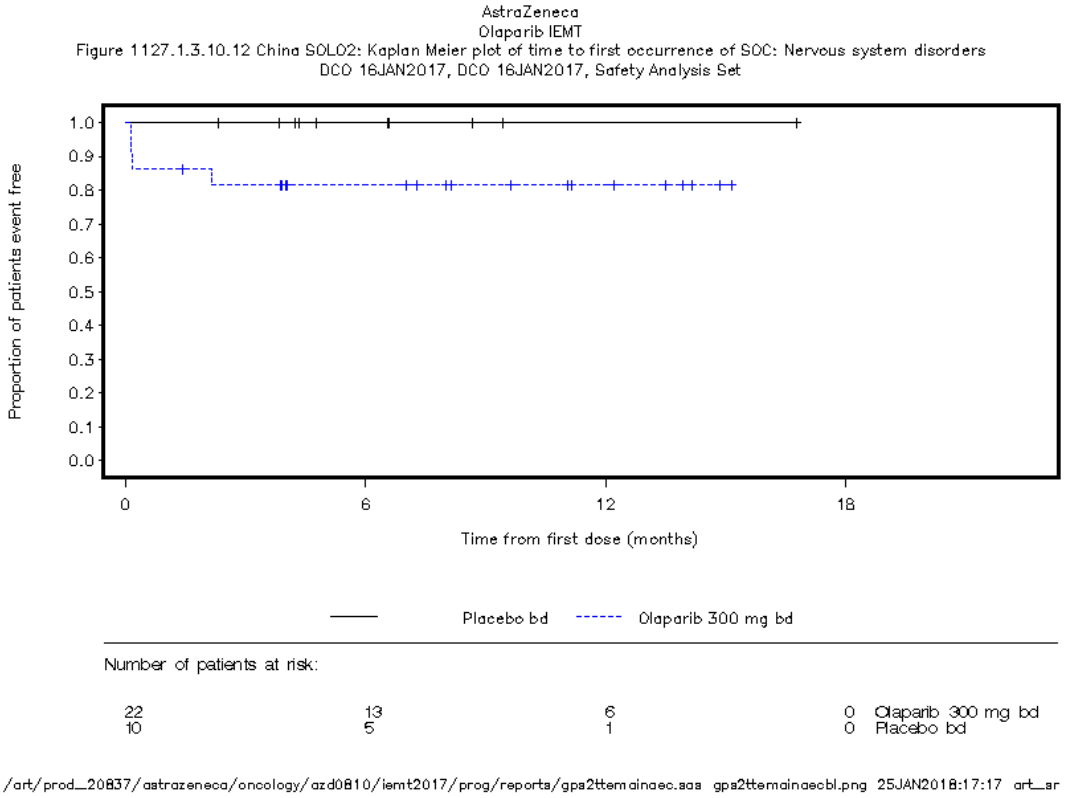


Abbildung 4G-101: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

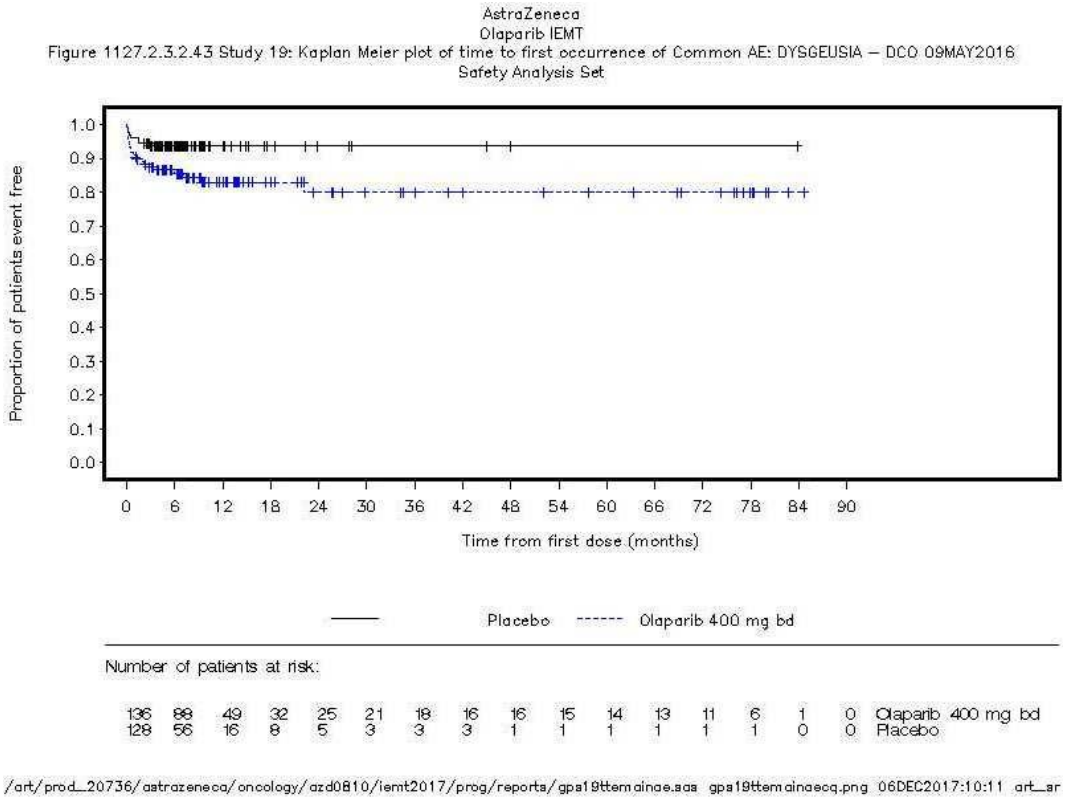


Abbildung 4G-102: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

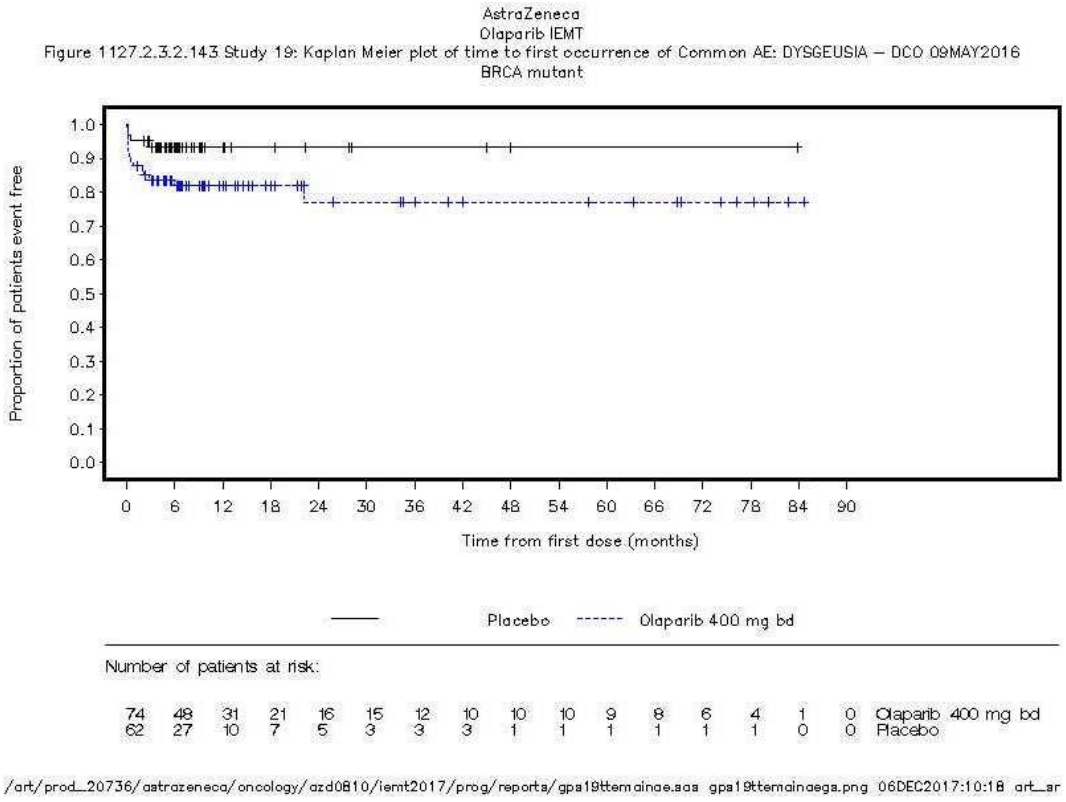


Abbildung 4G-103: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

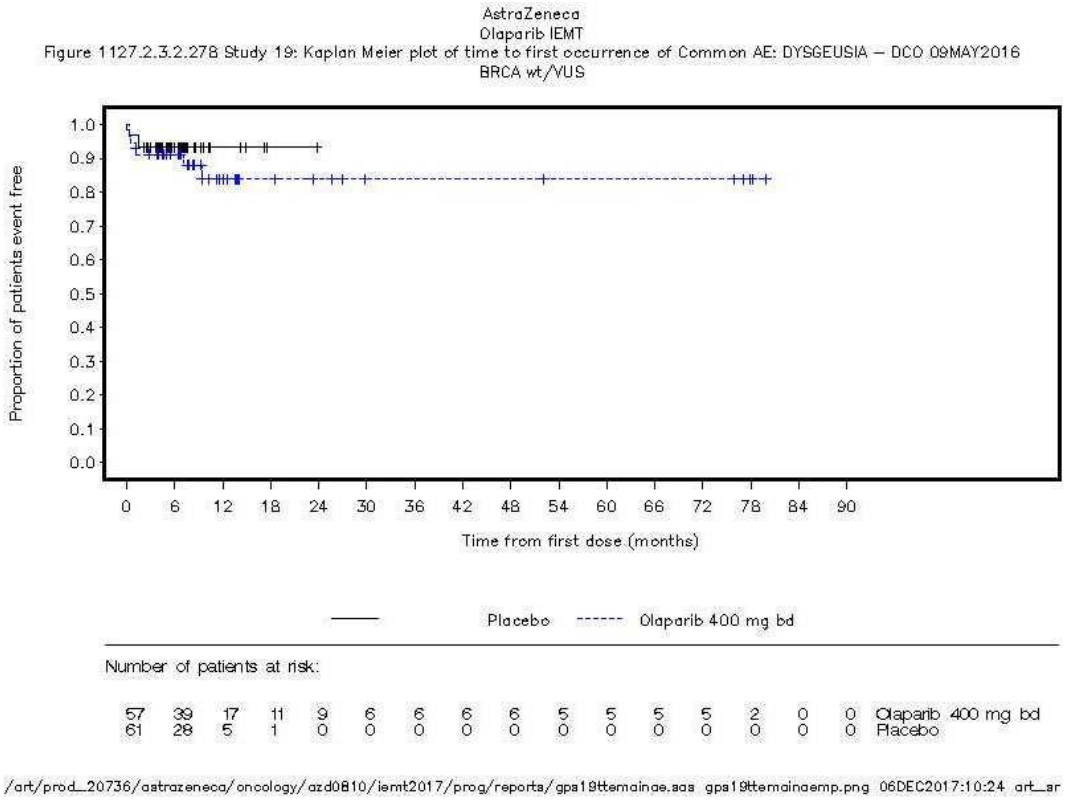


Abbildung 4G-104: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

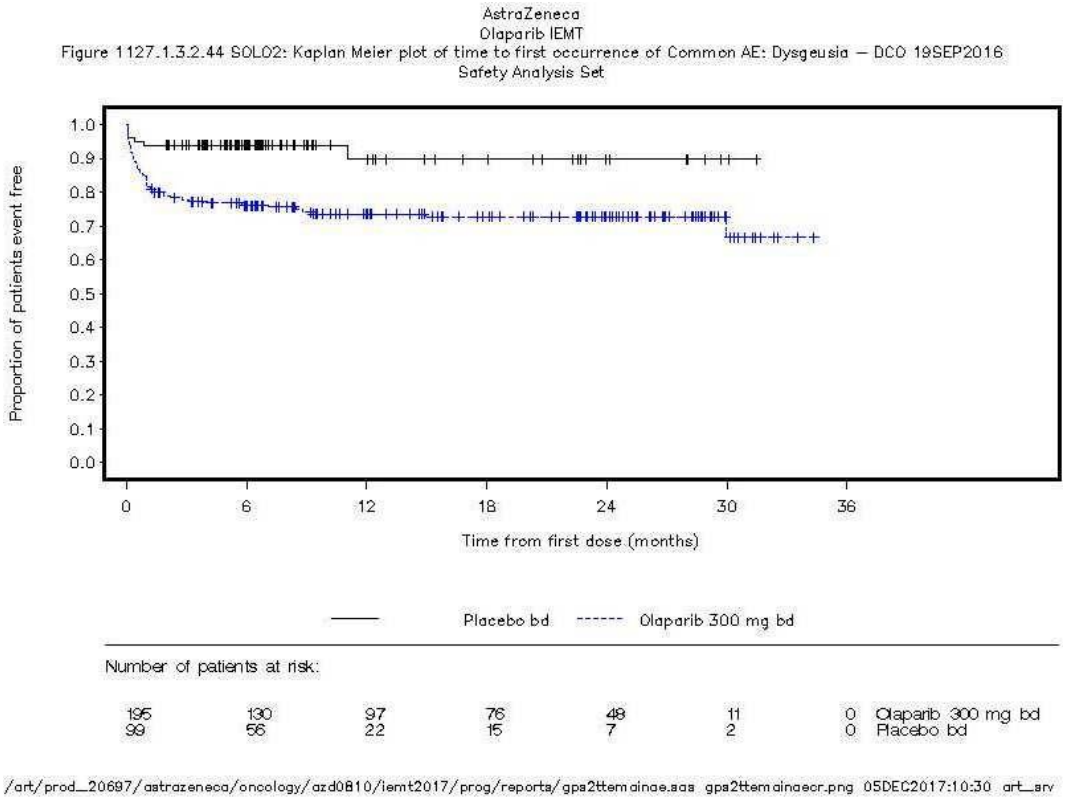


Abbildung 4G-105: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Geschmacksstörung aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

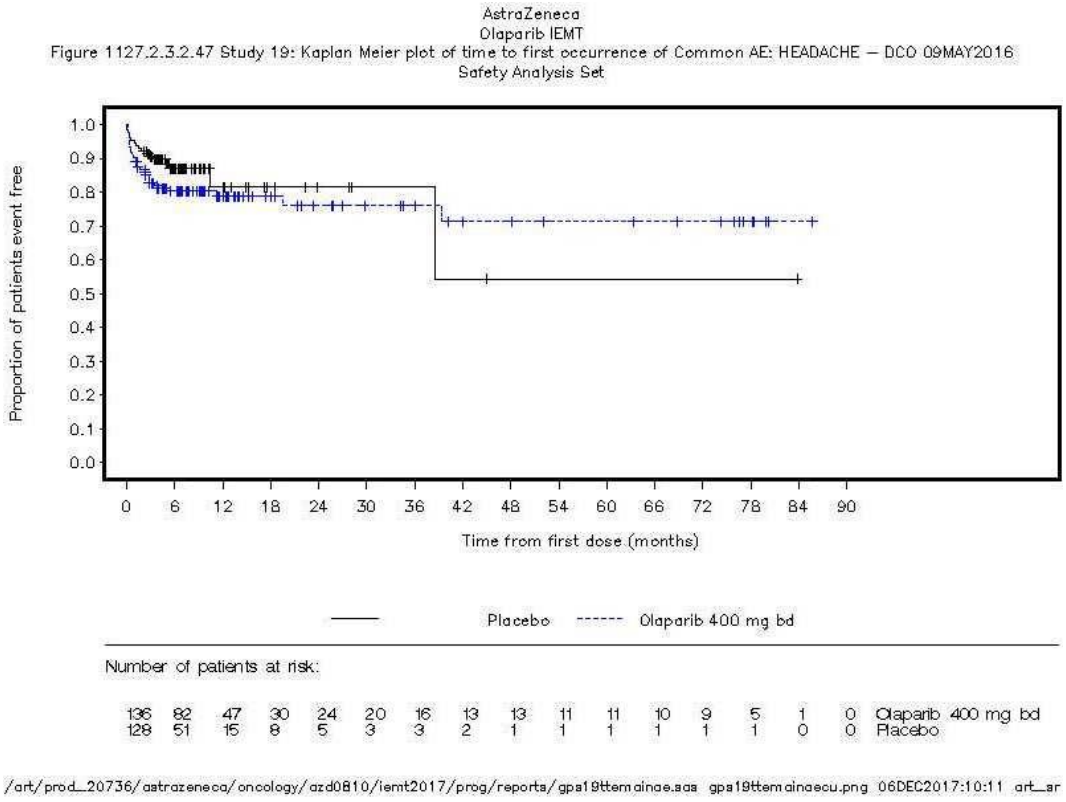


Abbildung 4G-106: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

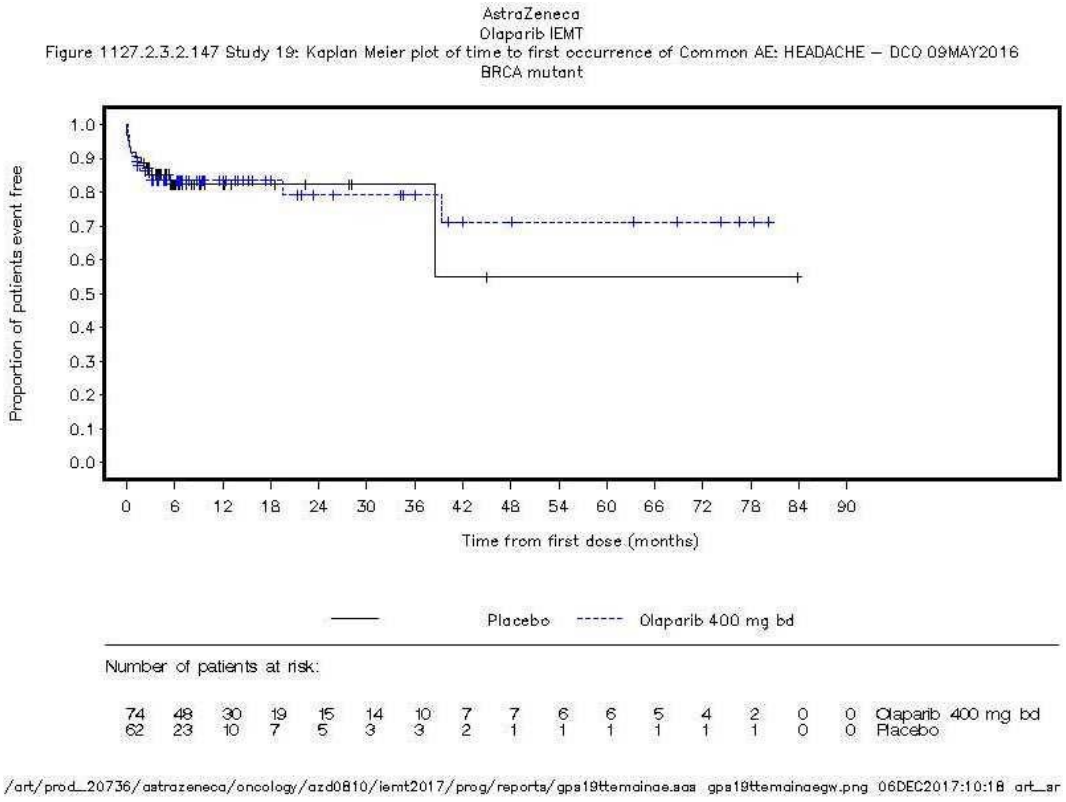


Abbildung 4G-107: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

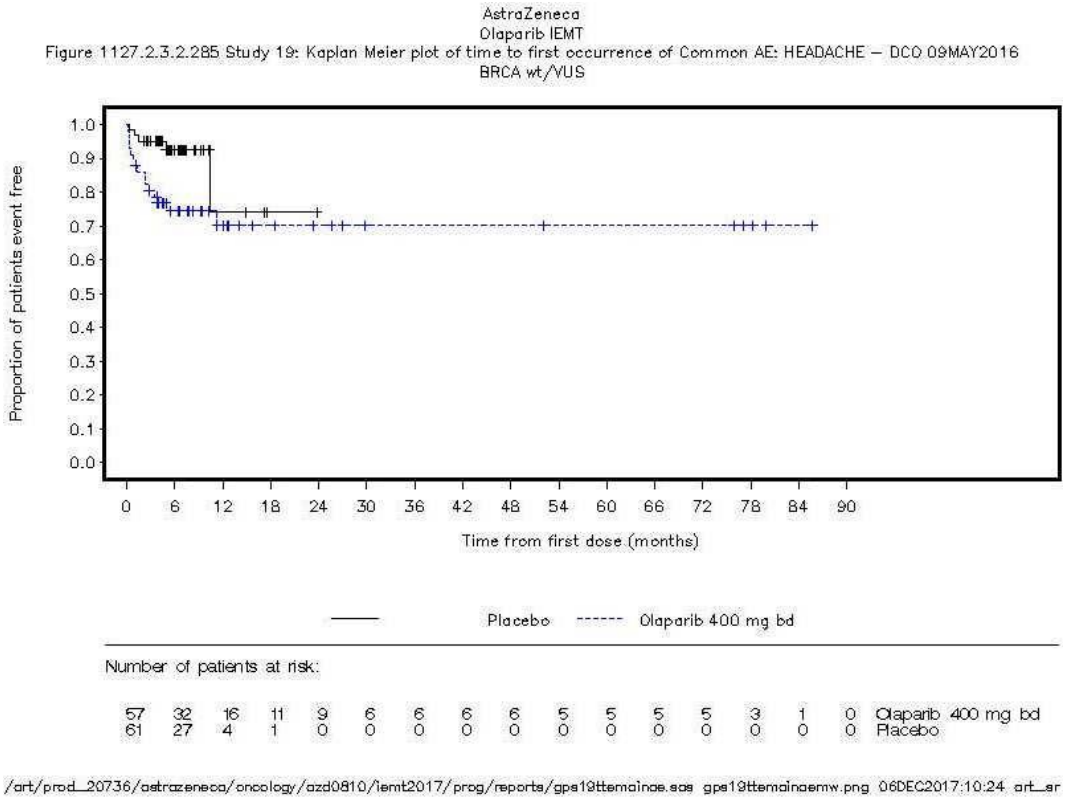


Abbildung 4G-108: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

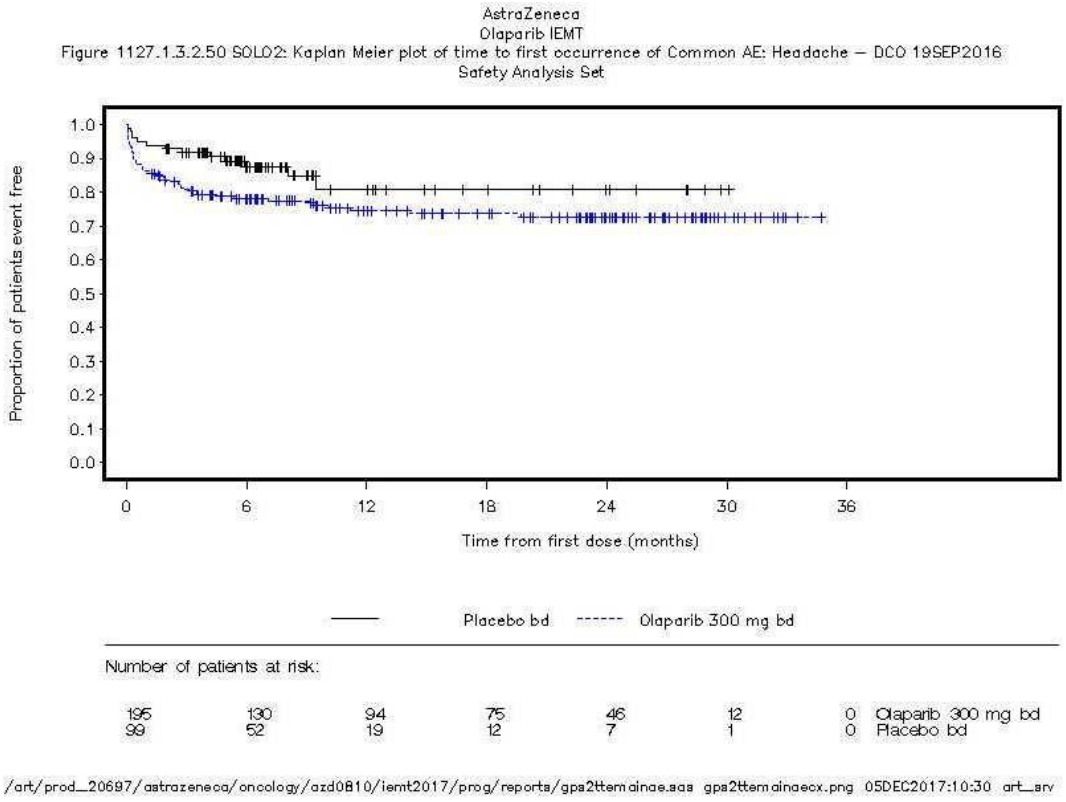


Abbildung 4G-109: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kopfschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

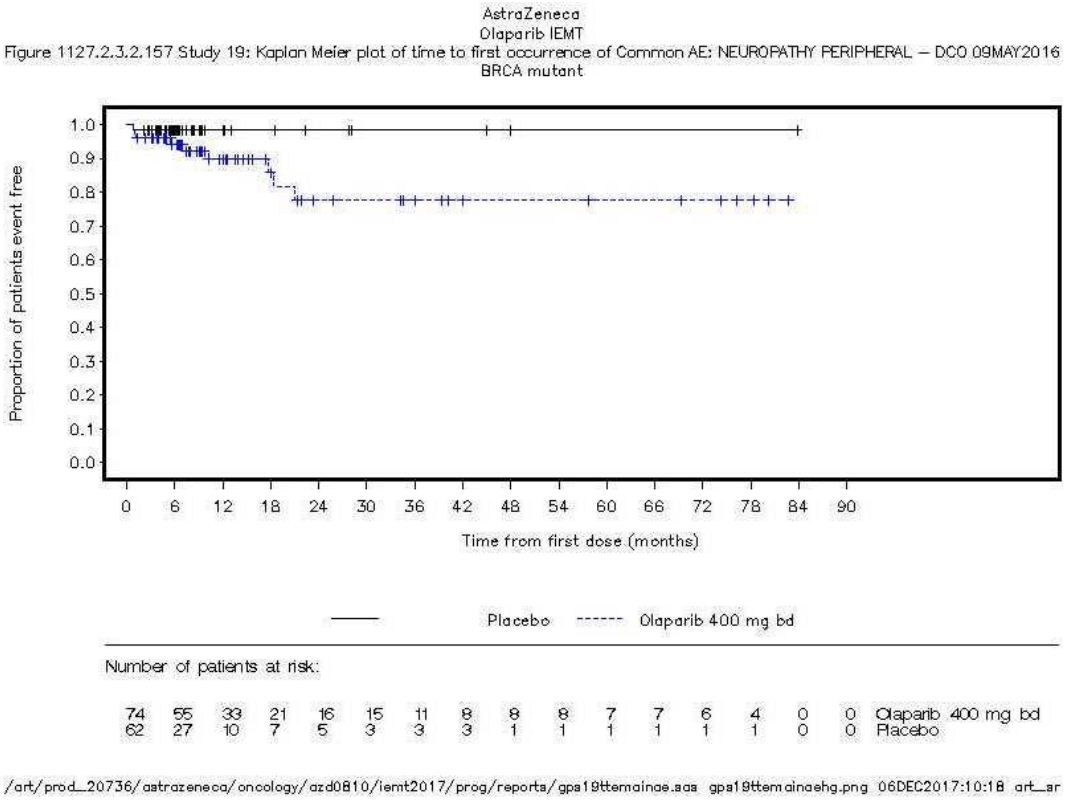


Abbildung 4G-110: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: periphere Neuropathie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

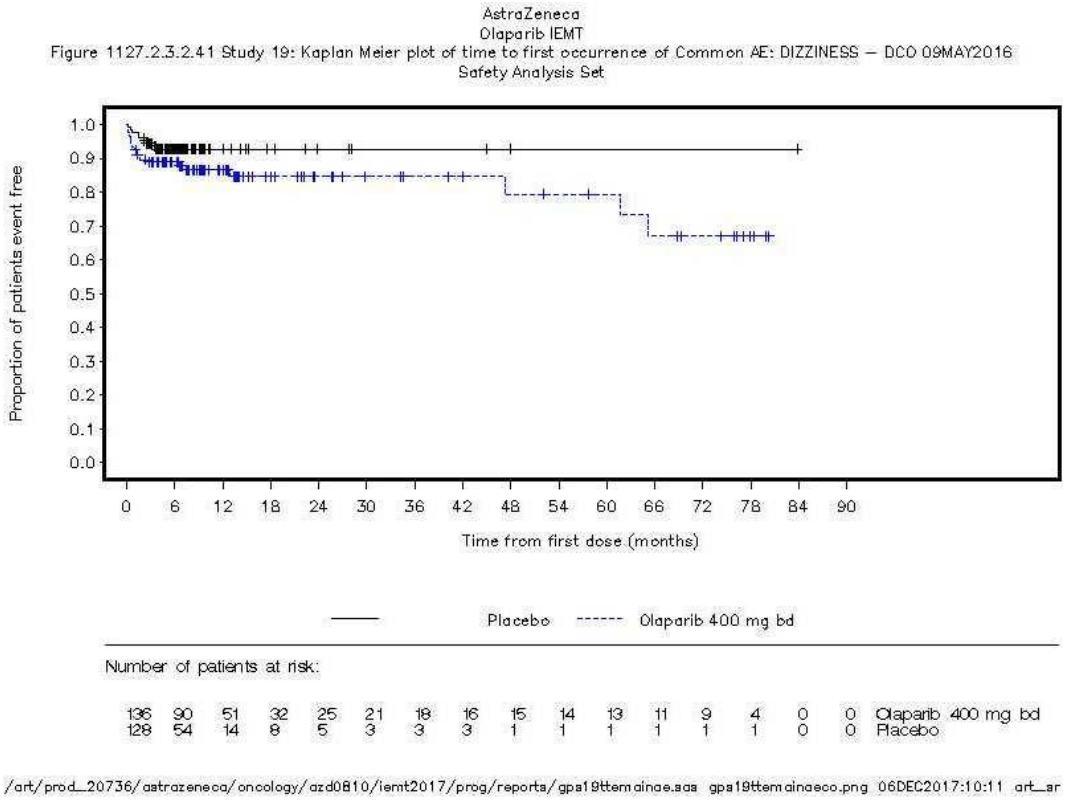


Abbildung 4G-111: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

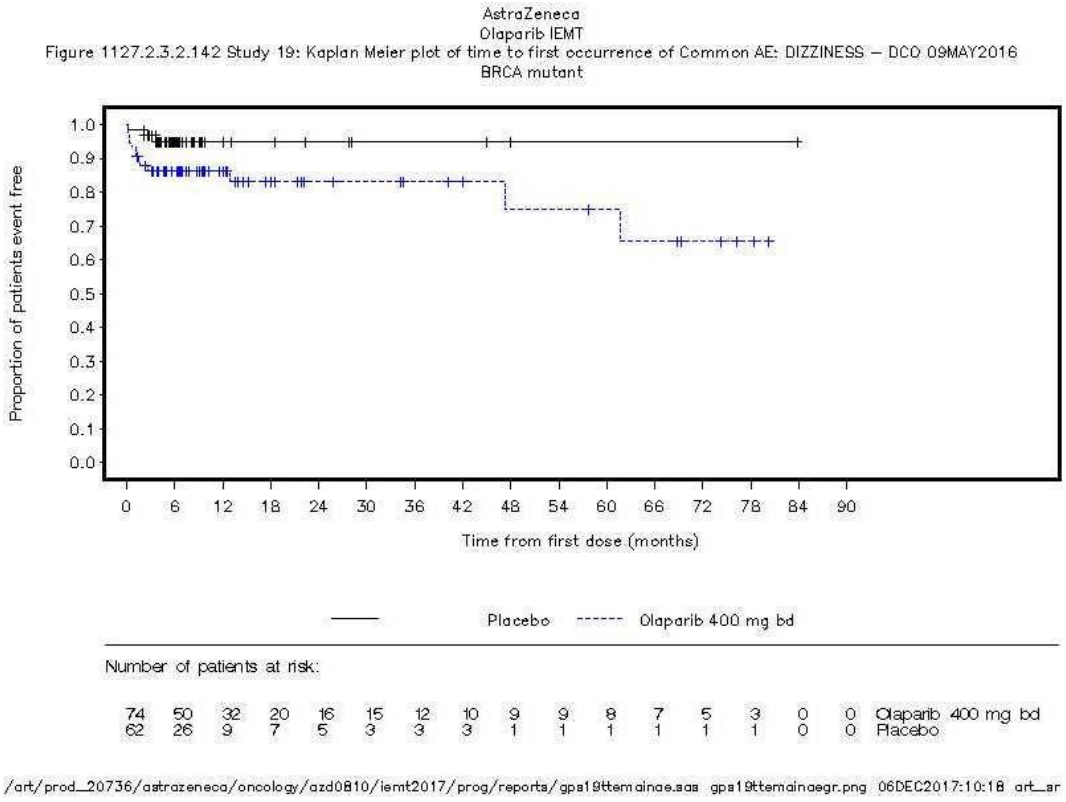


Abbildung 4G-112: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

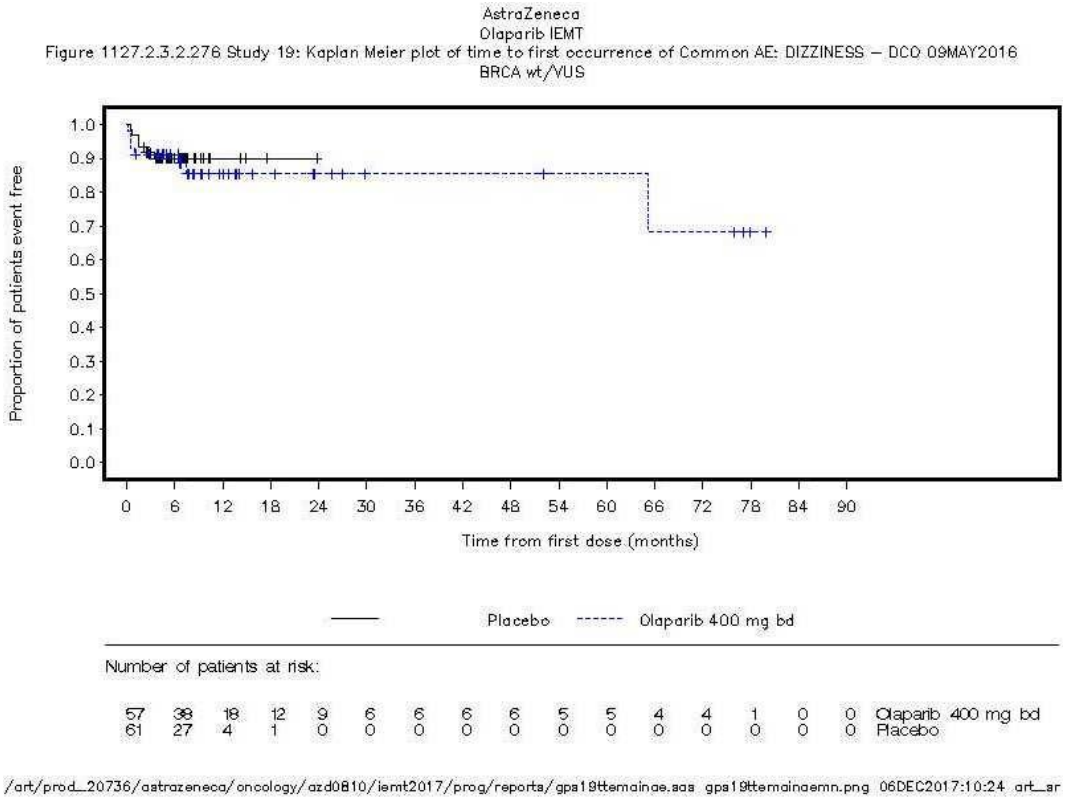


Abbildung 4G-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

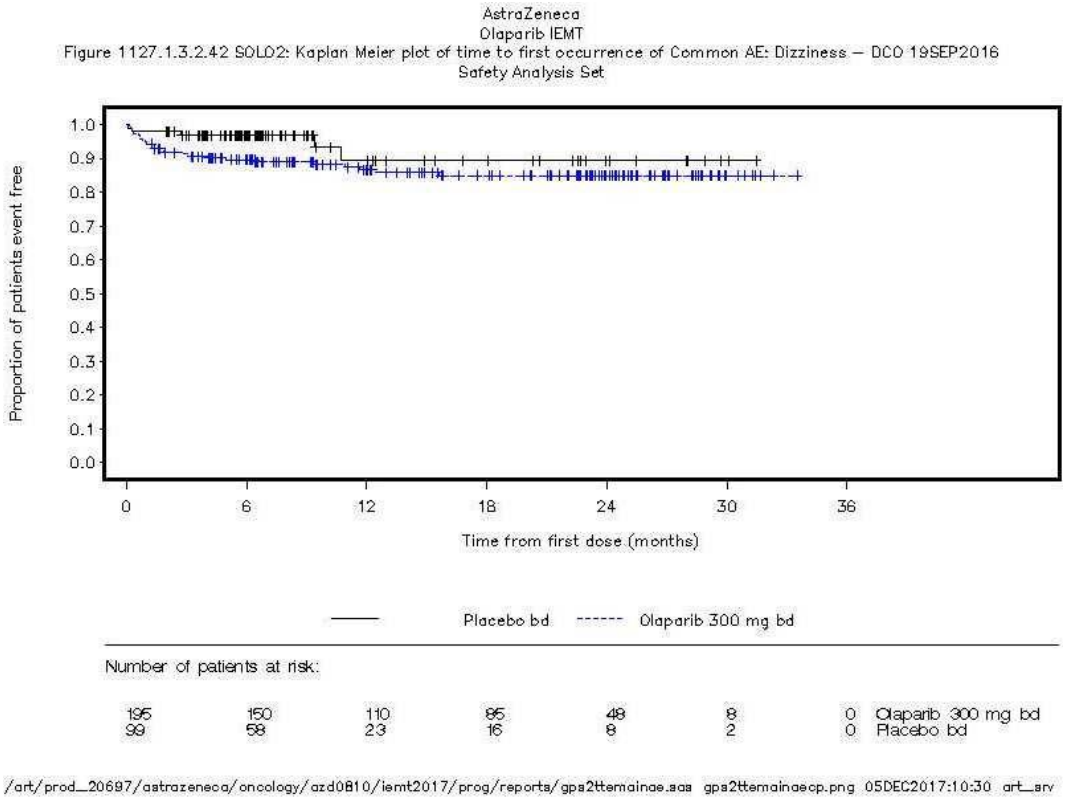


Abbildung 4G-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

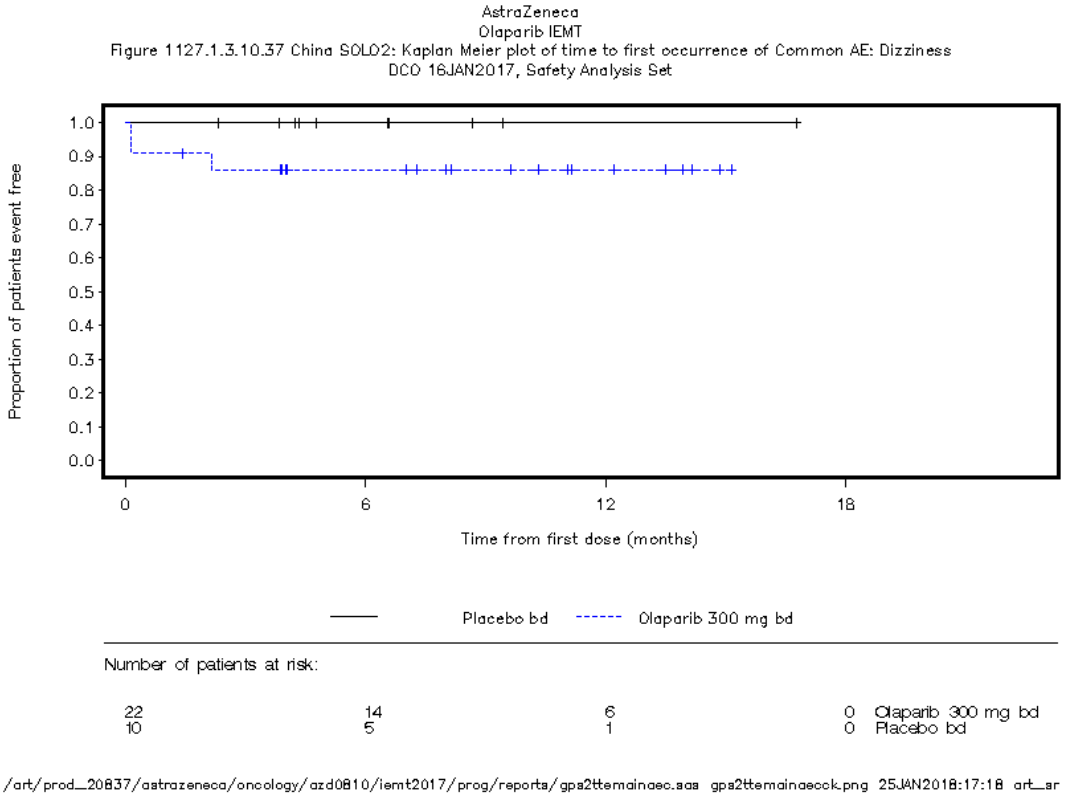


Abbildung 4G-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schwindelgefühl aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

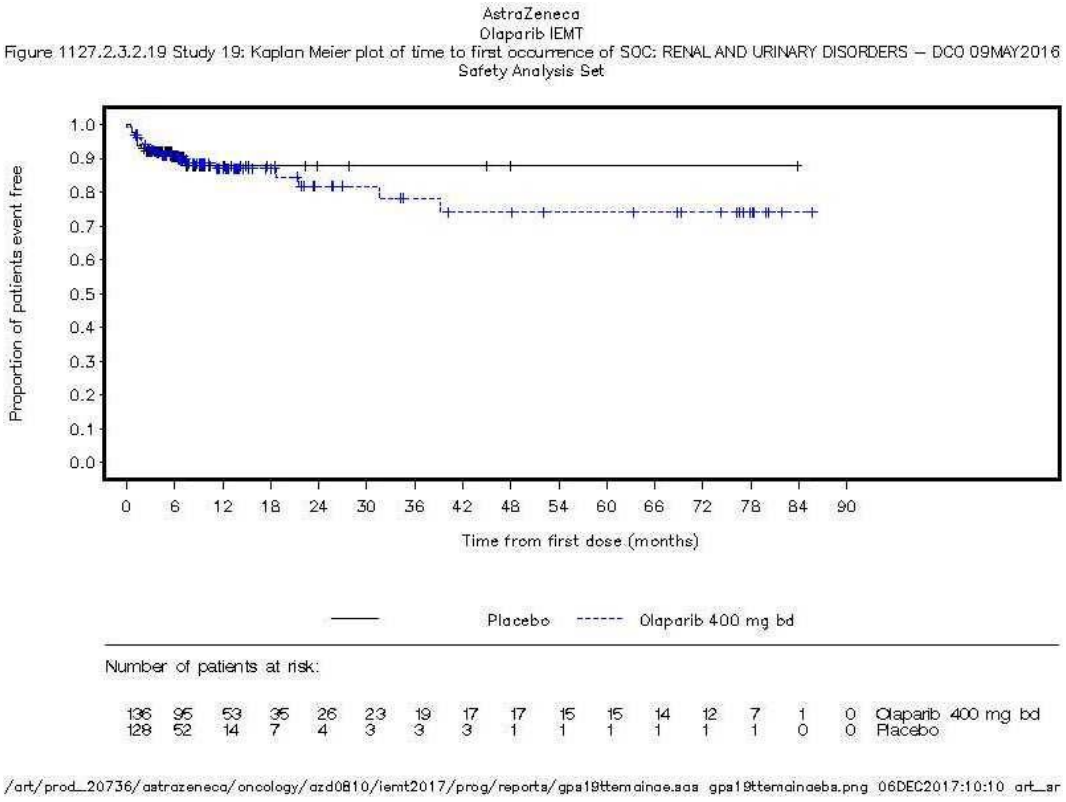


Abbildung 4G-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

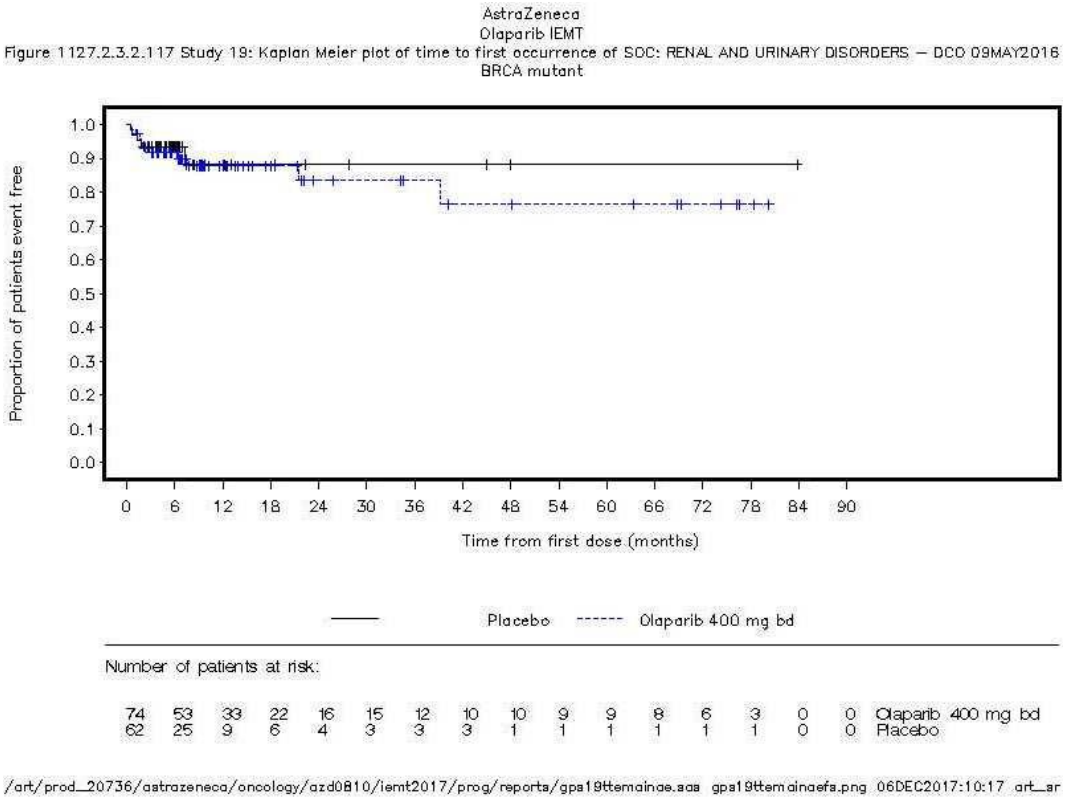


Abbildung 4G-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

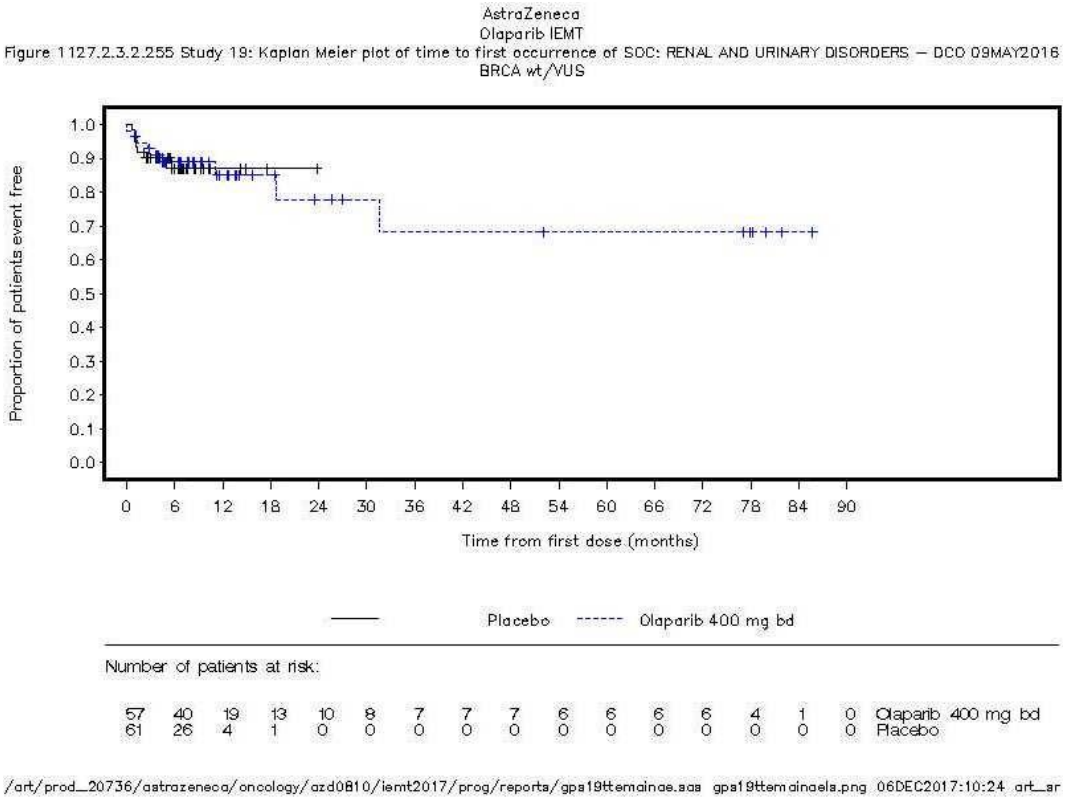


Abbildung 4G-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

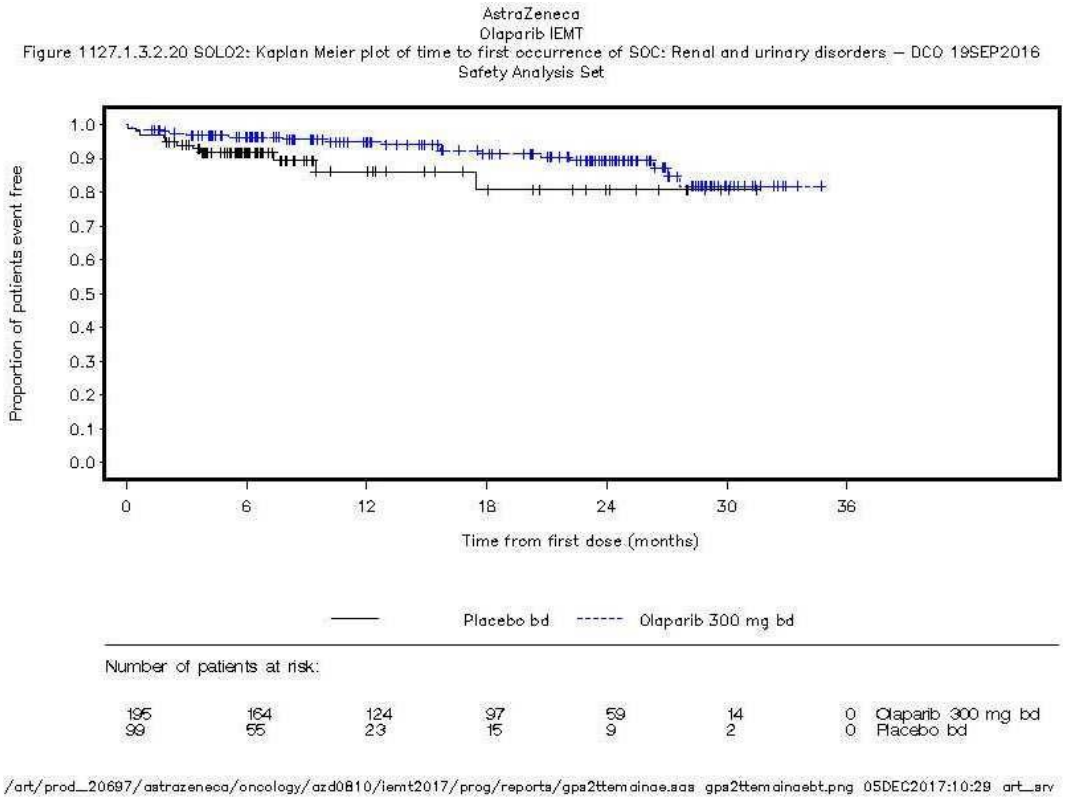


Abbildung 4G-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

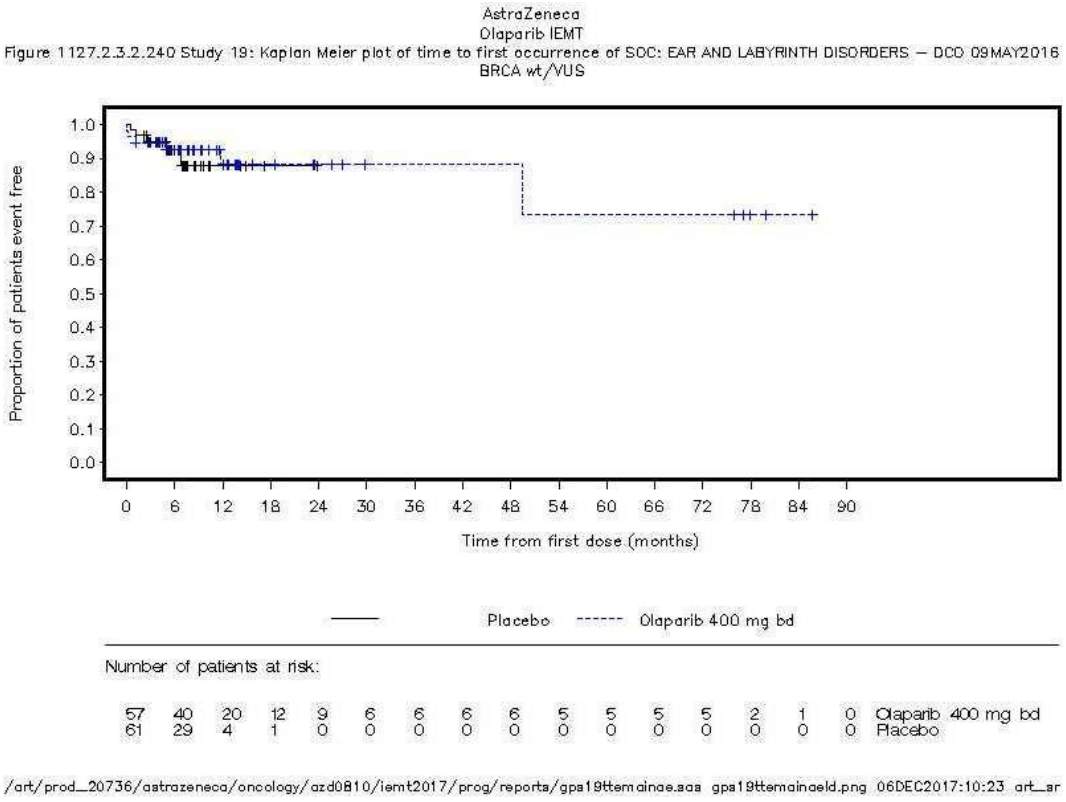


Abbildung 4G-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

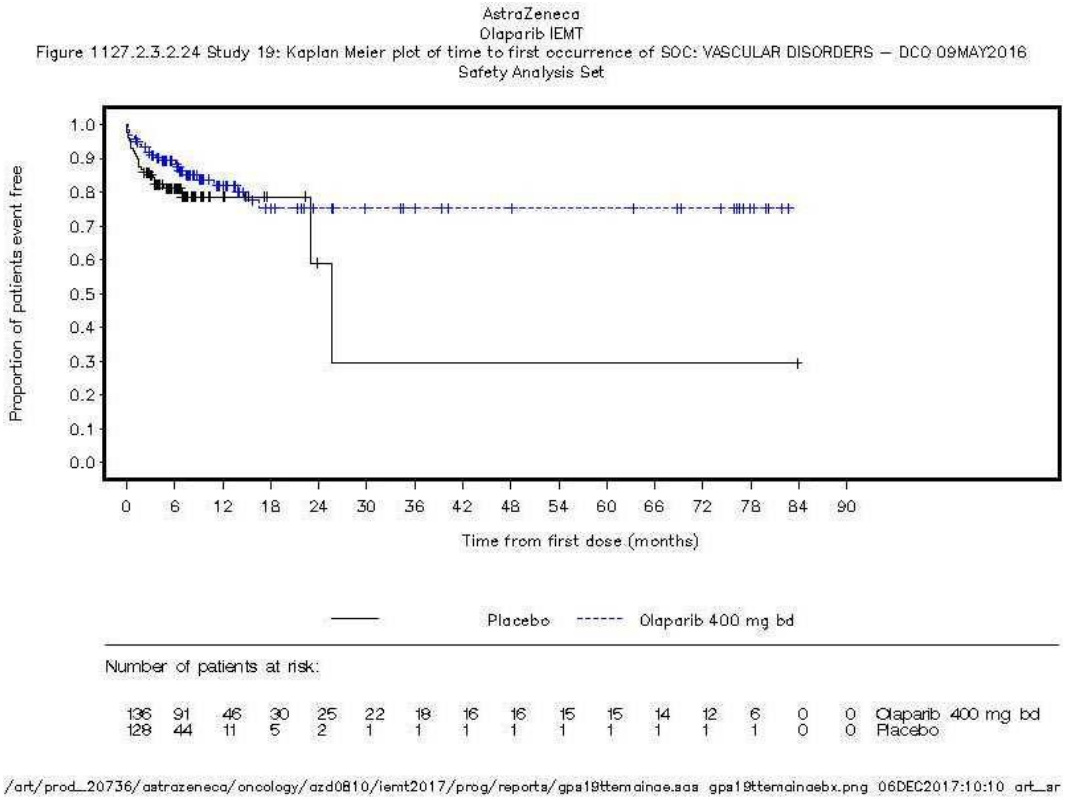


Abbildung 4G-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

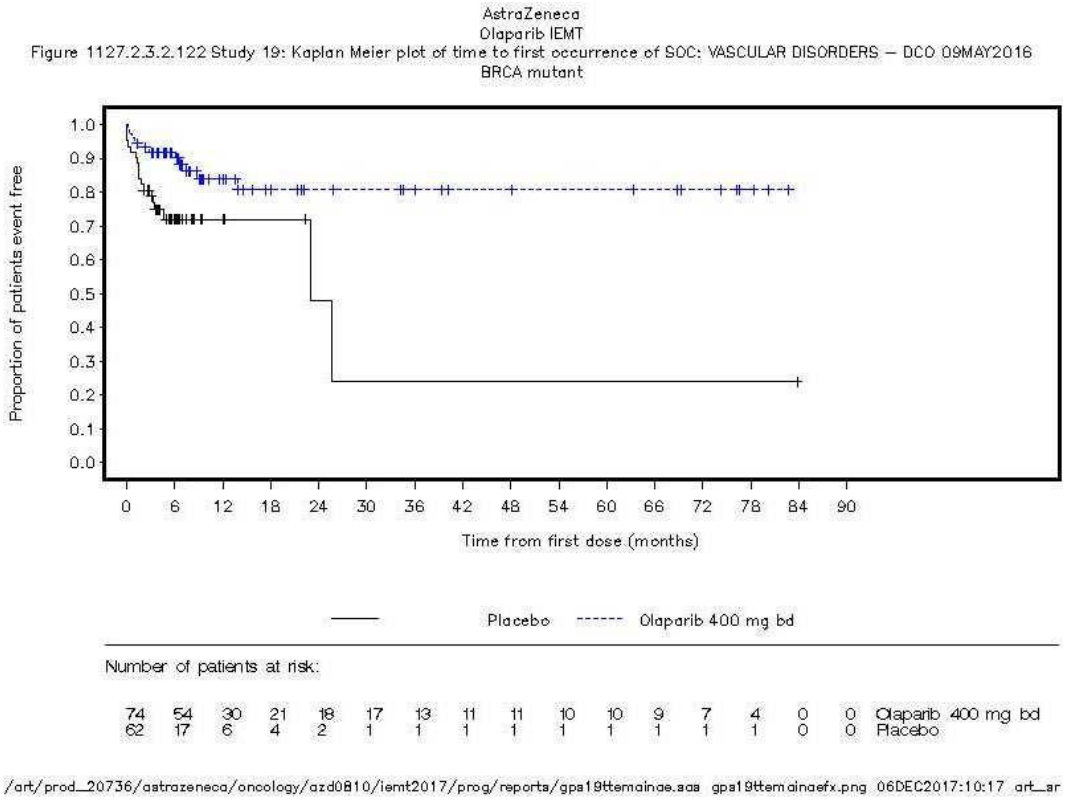


Abbildung 4G-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

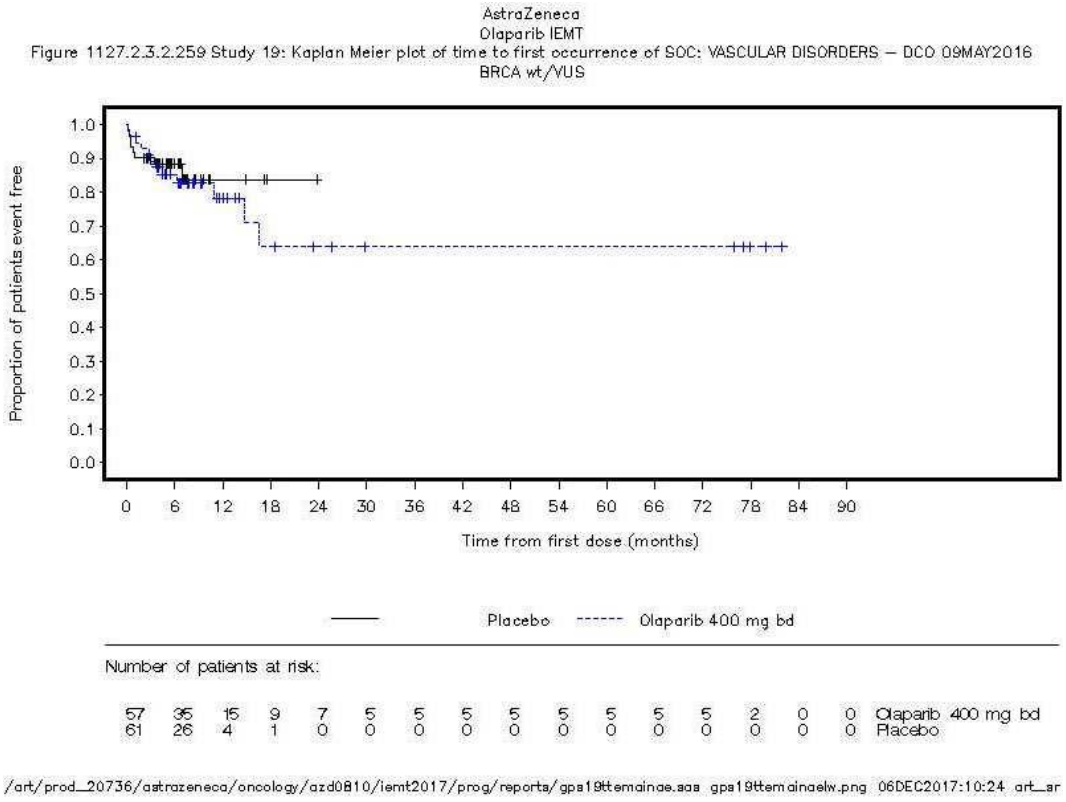


Abbildung 4G-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

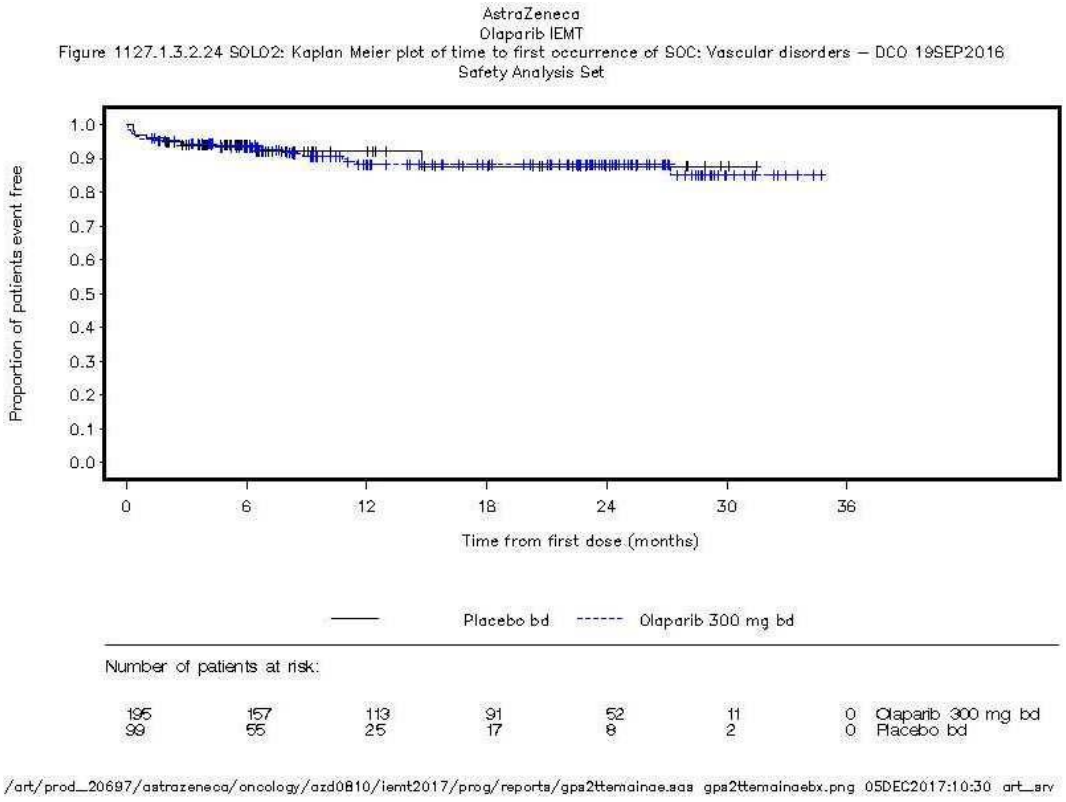


Abbildung 4G-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

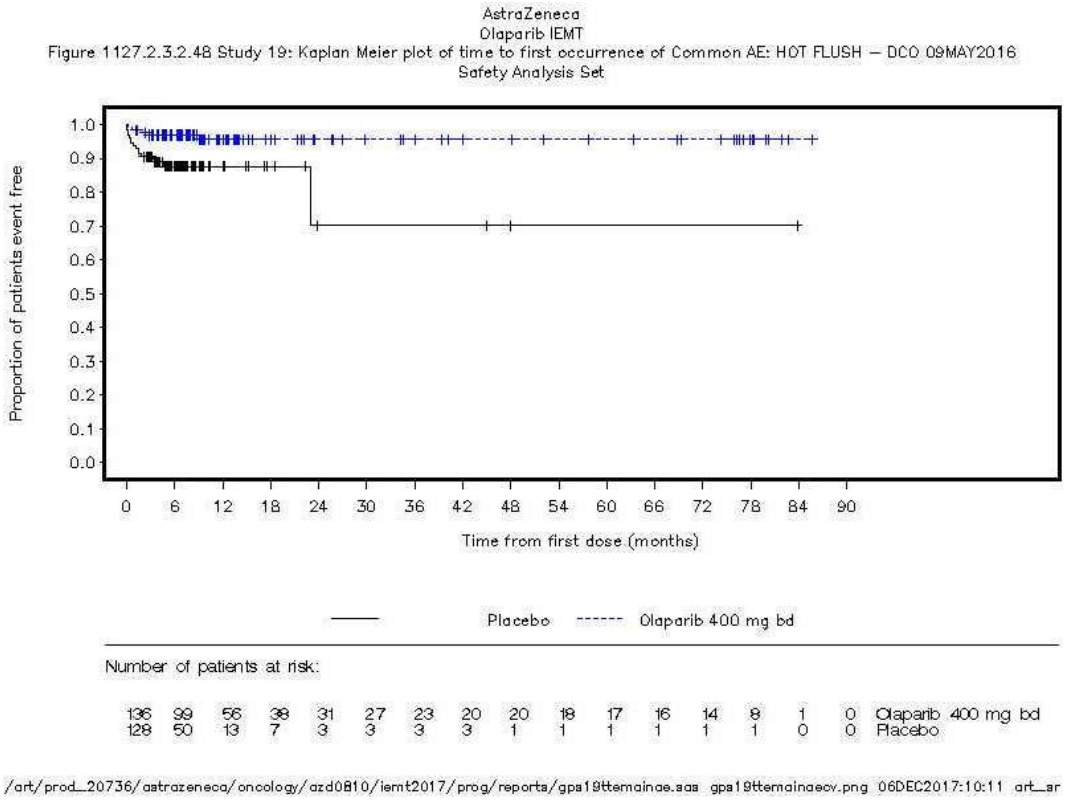


Abbildung 4G-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hitzewallung aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

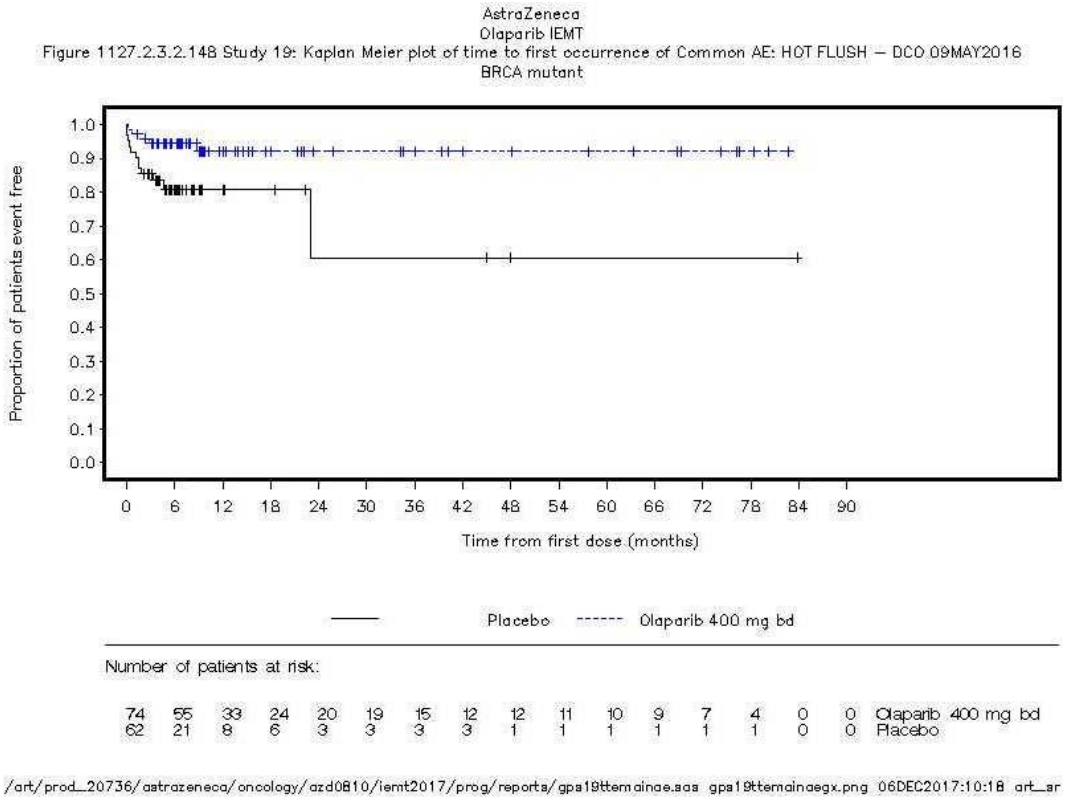


Abbildung 4G-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hitzewallung aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

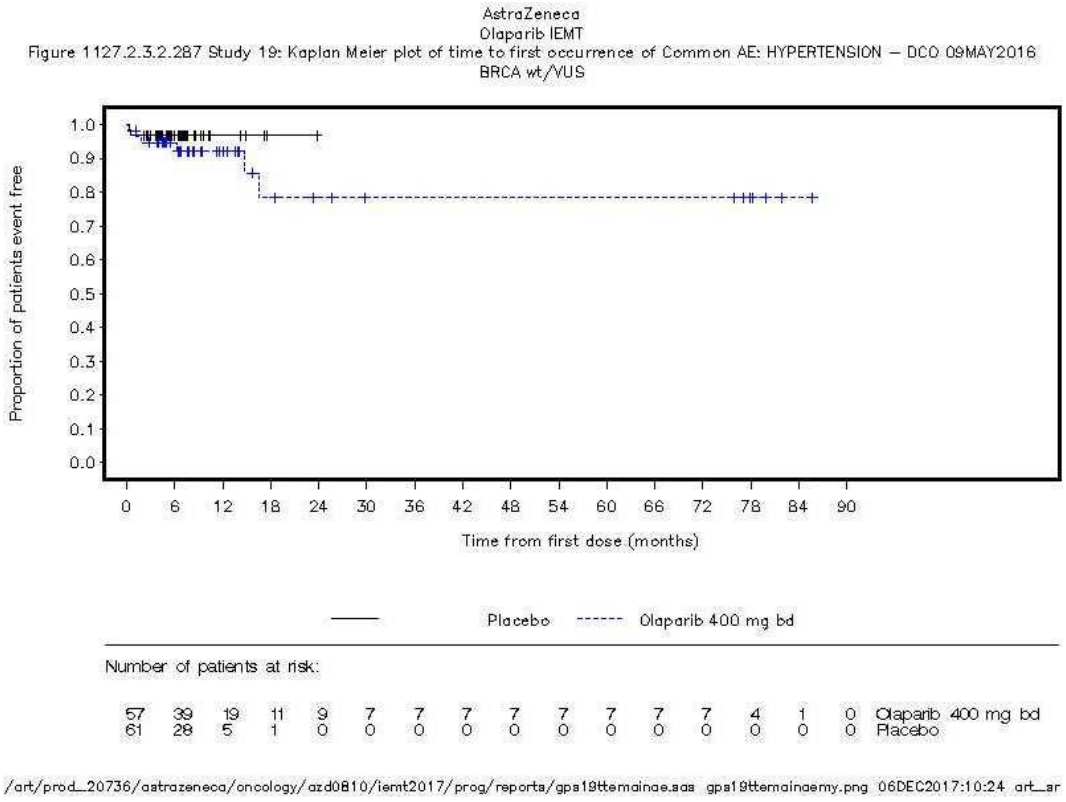


Abbildung 4G-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypertonie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

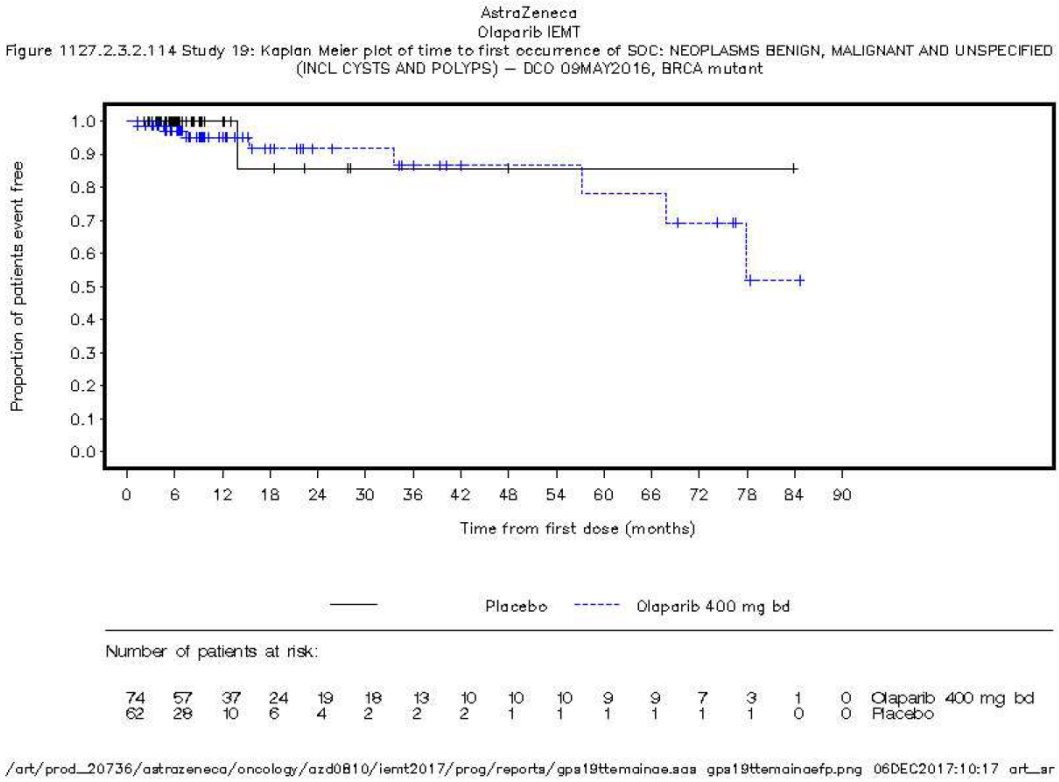


Abbildung 4G-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

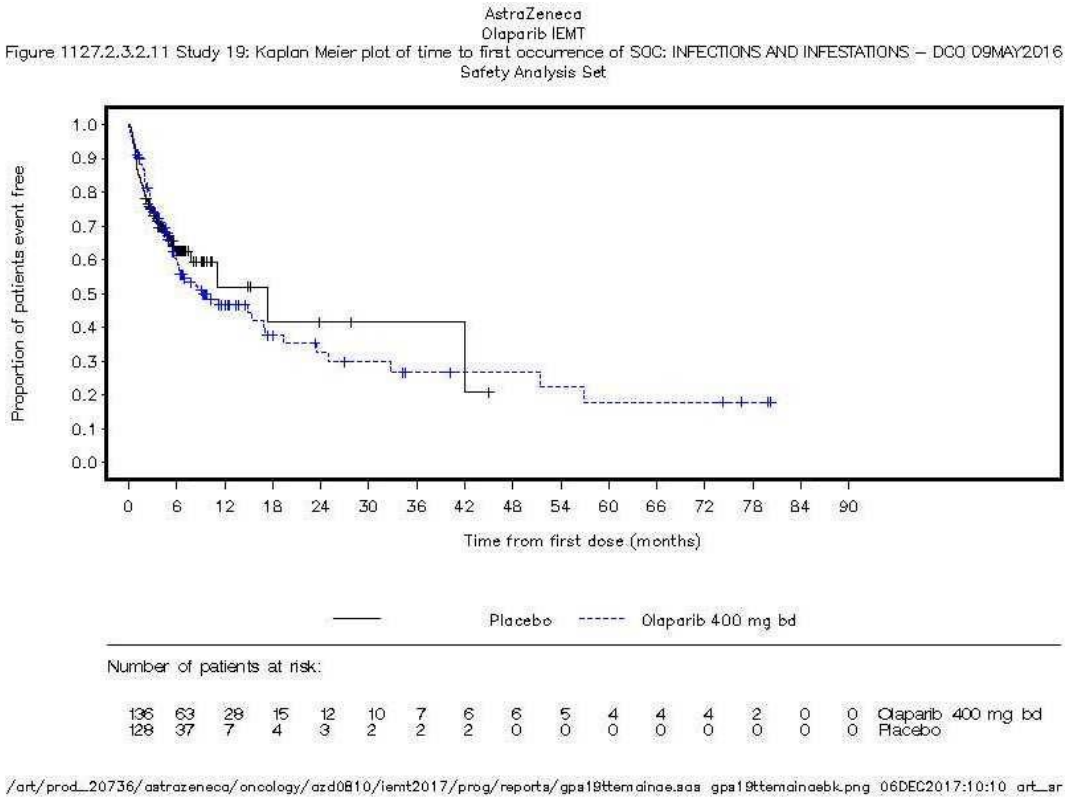


Abbildung 4G-129: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

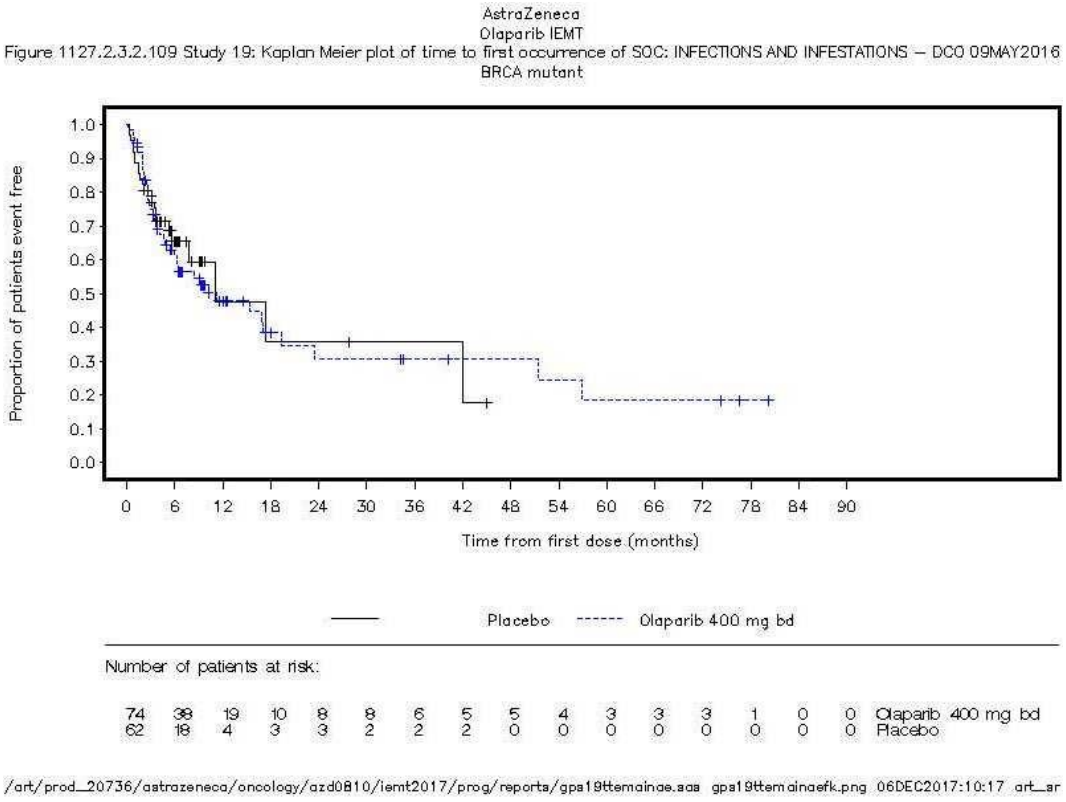


Abbildung 4G-130: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

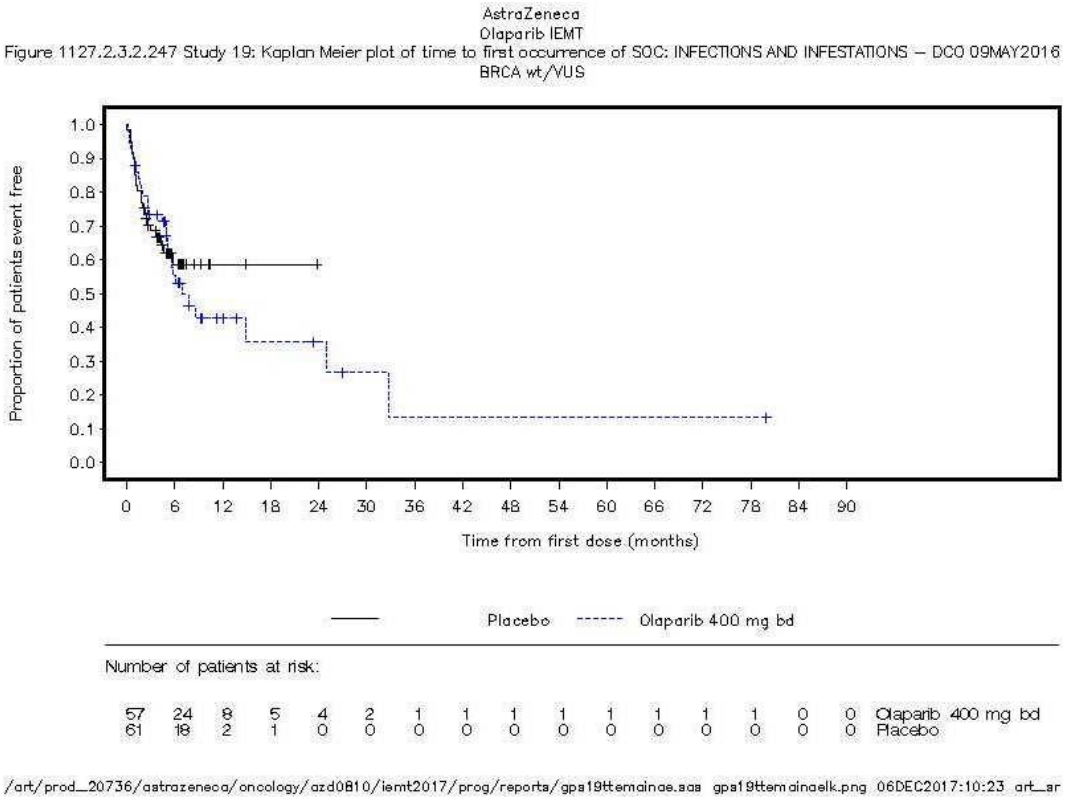


Abbildung 4G-131: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

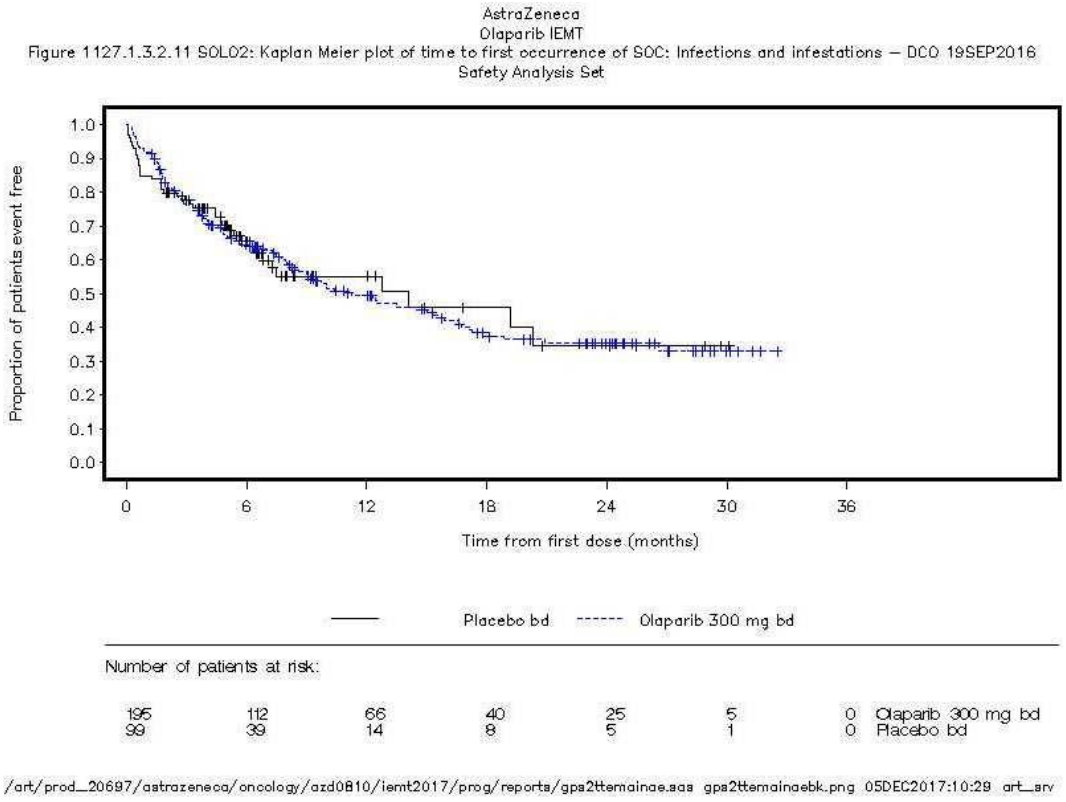


Abbildung 4G-132: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

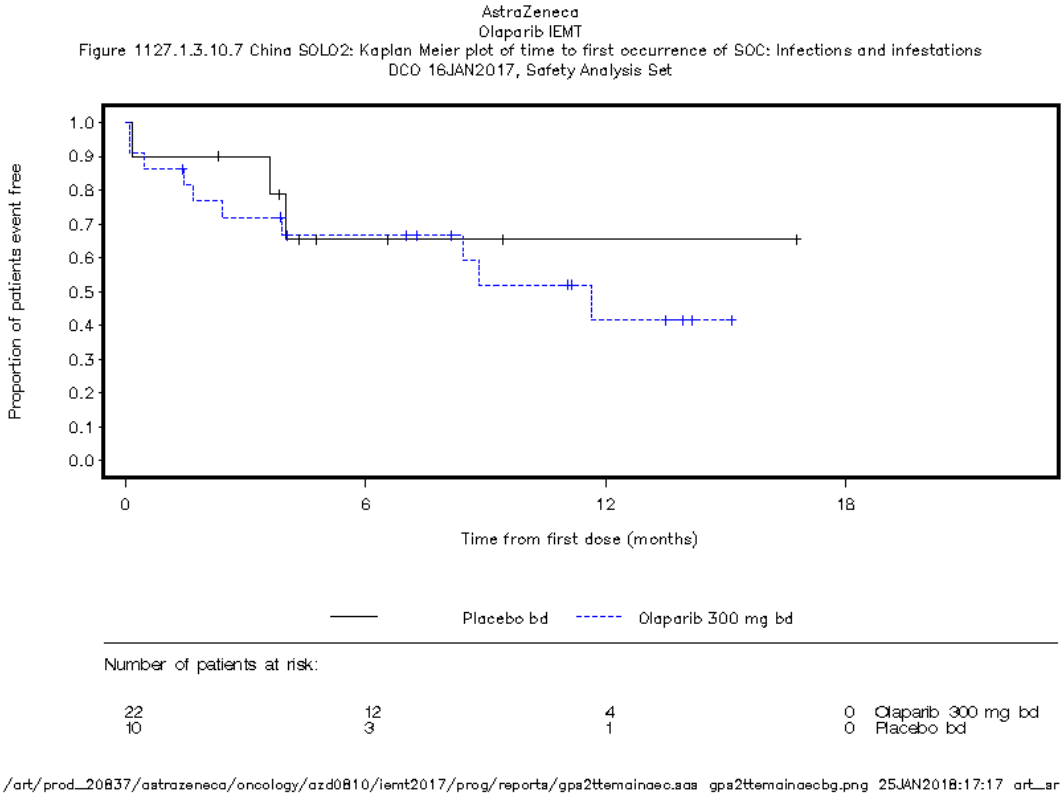


Abbildung 4G-133: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

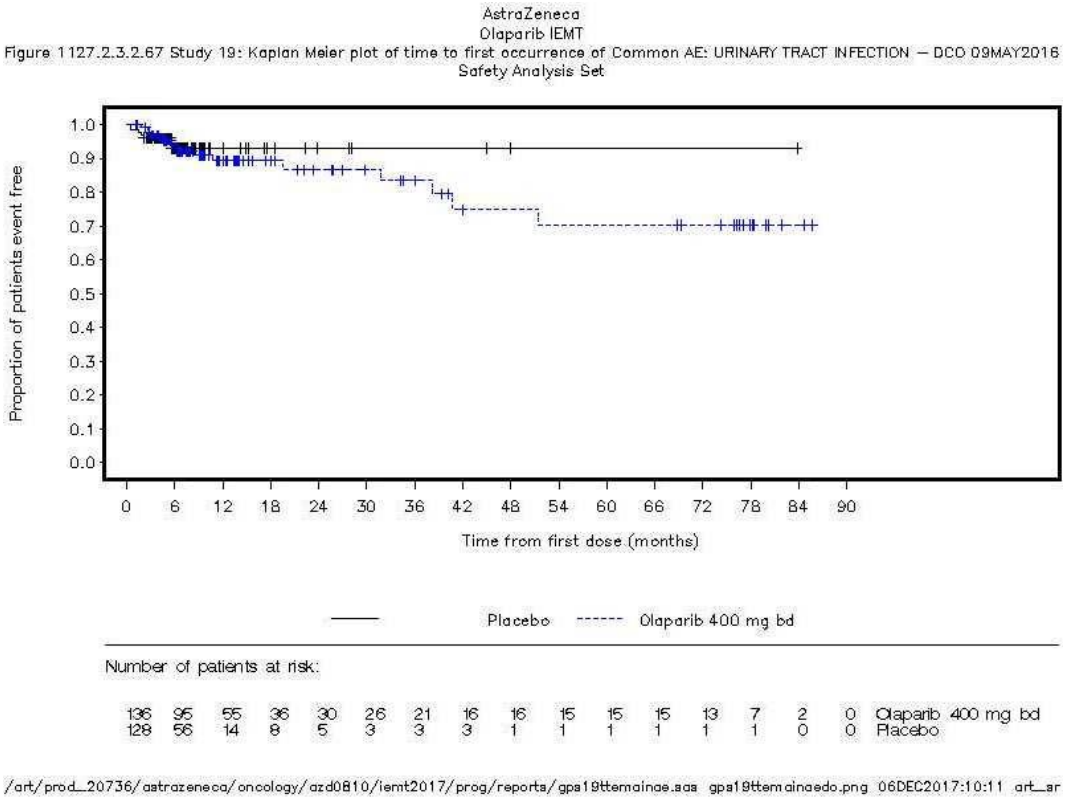


Abbildung 4G-134: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

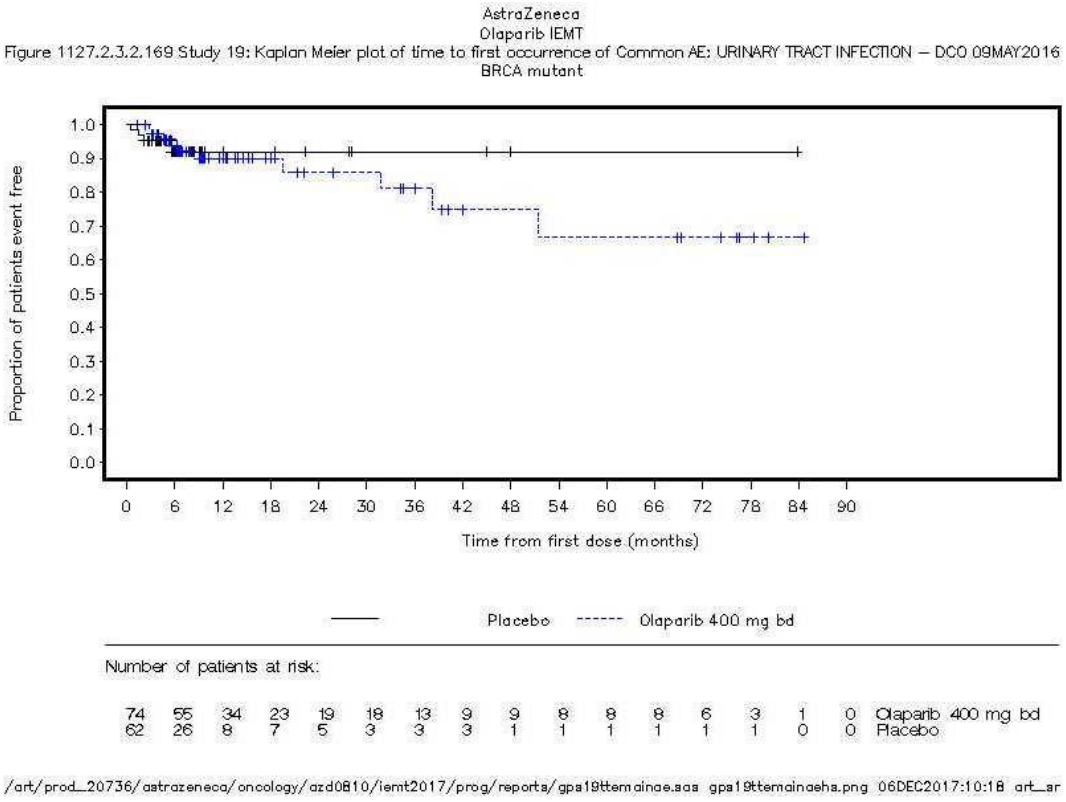


Abbildung 4G-135: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

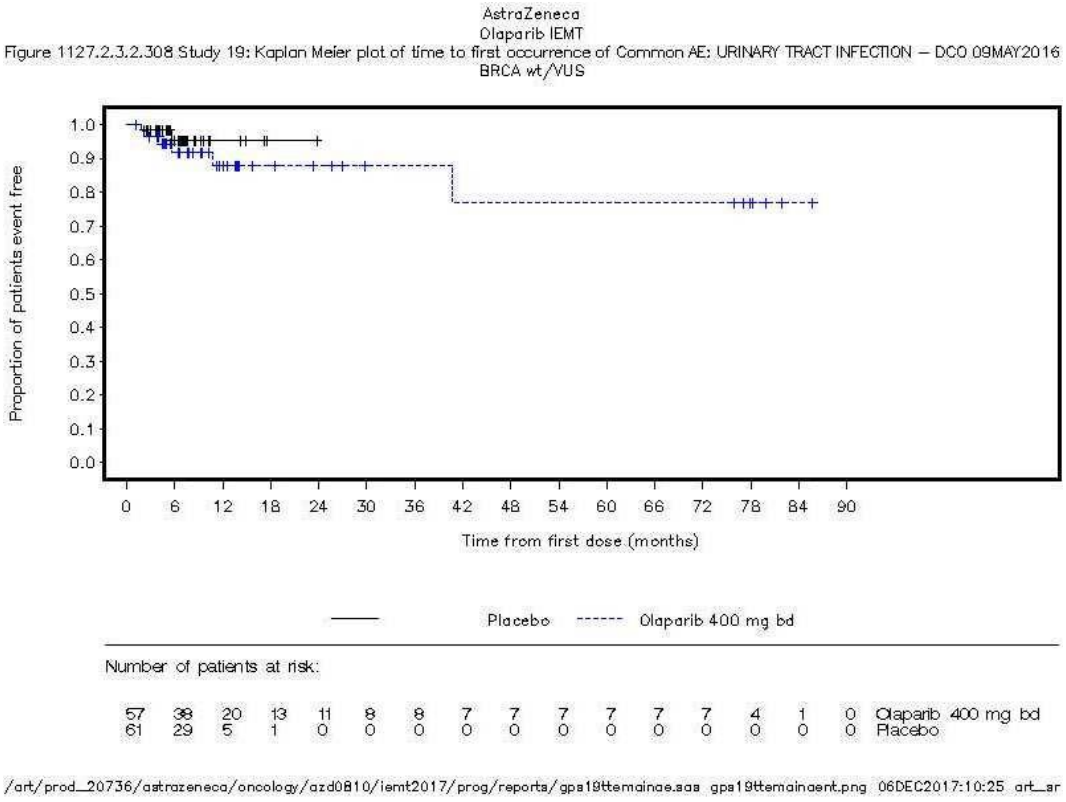


Abbildung 4G-136: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

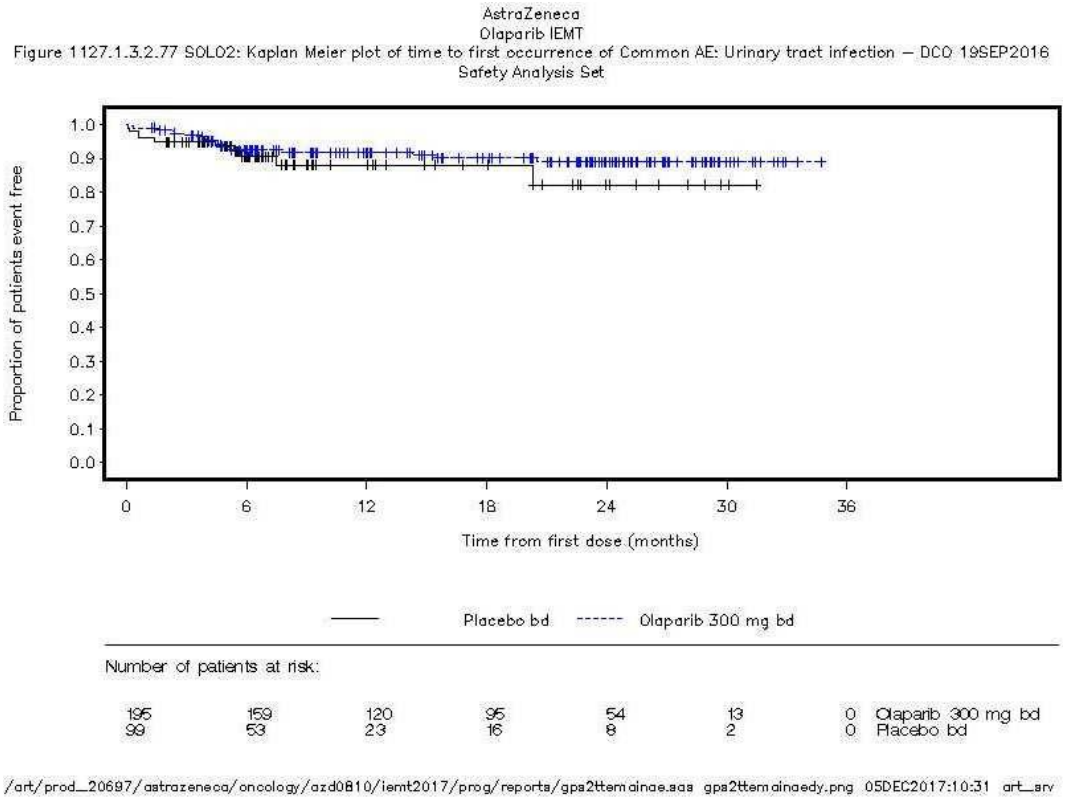


Abbildung 4G-137: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

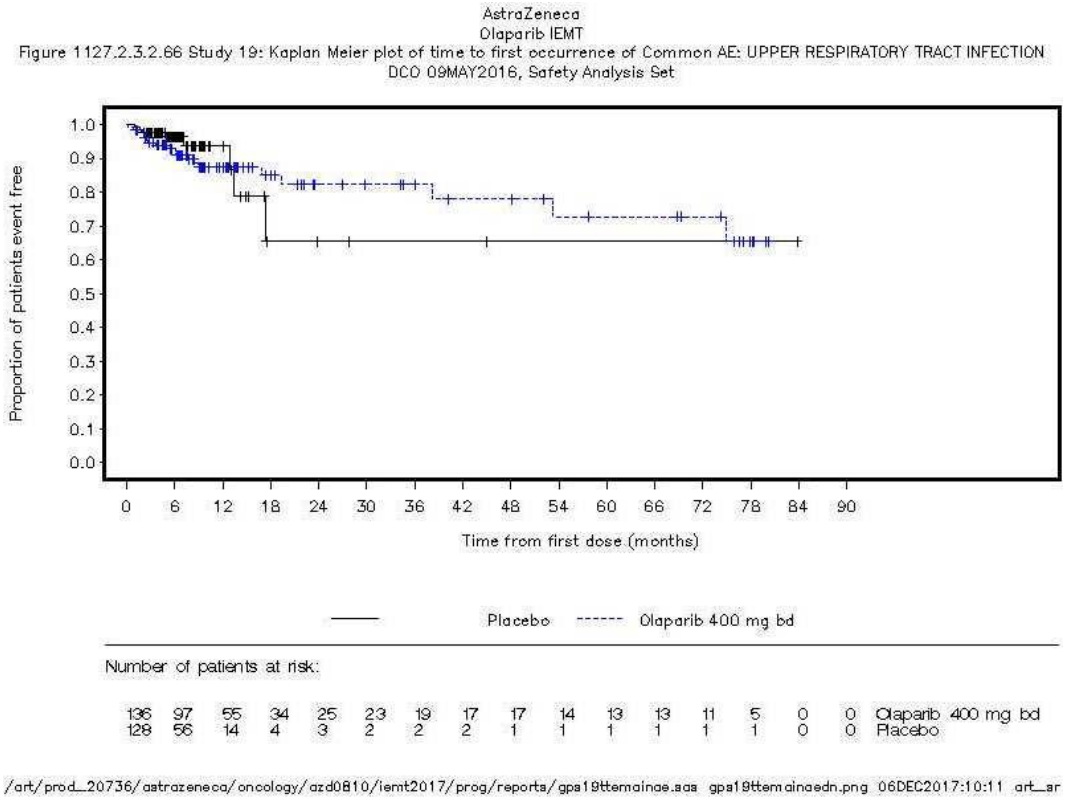


Abbildung 4G-138: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

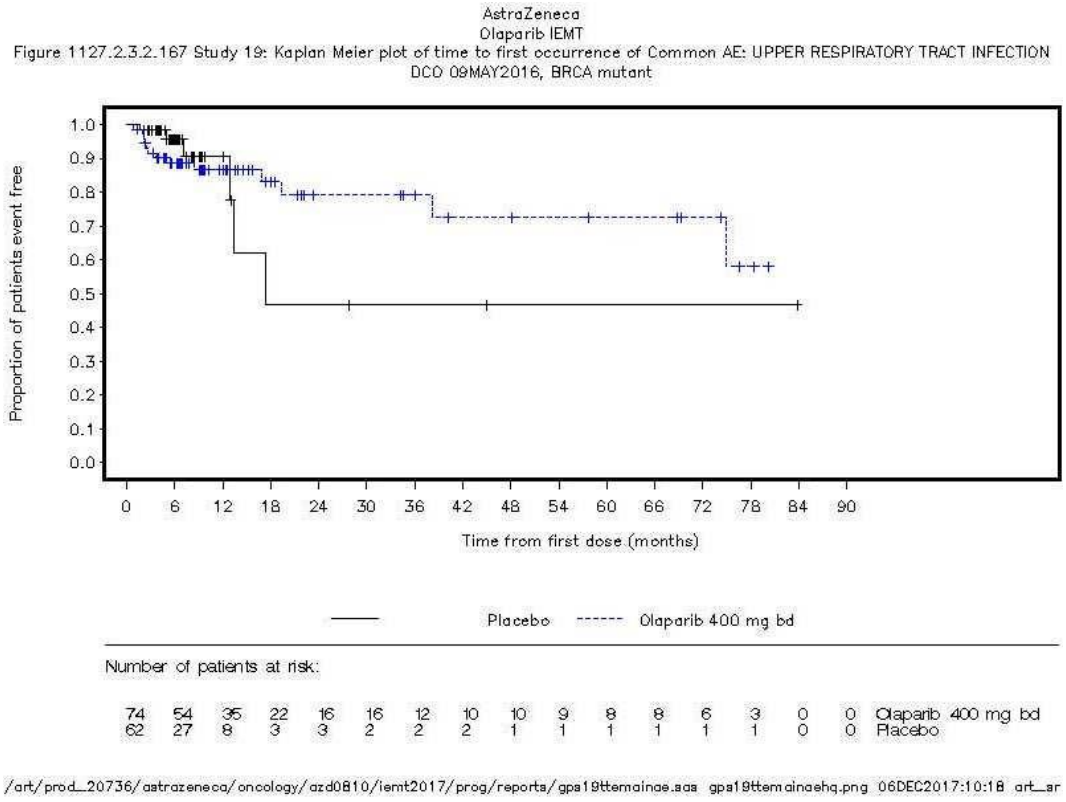


Abbildung 4G-139: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

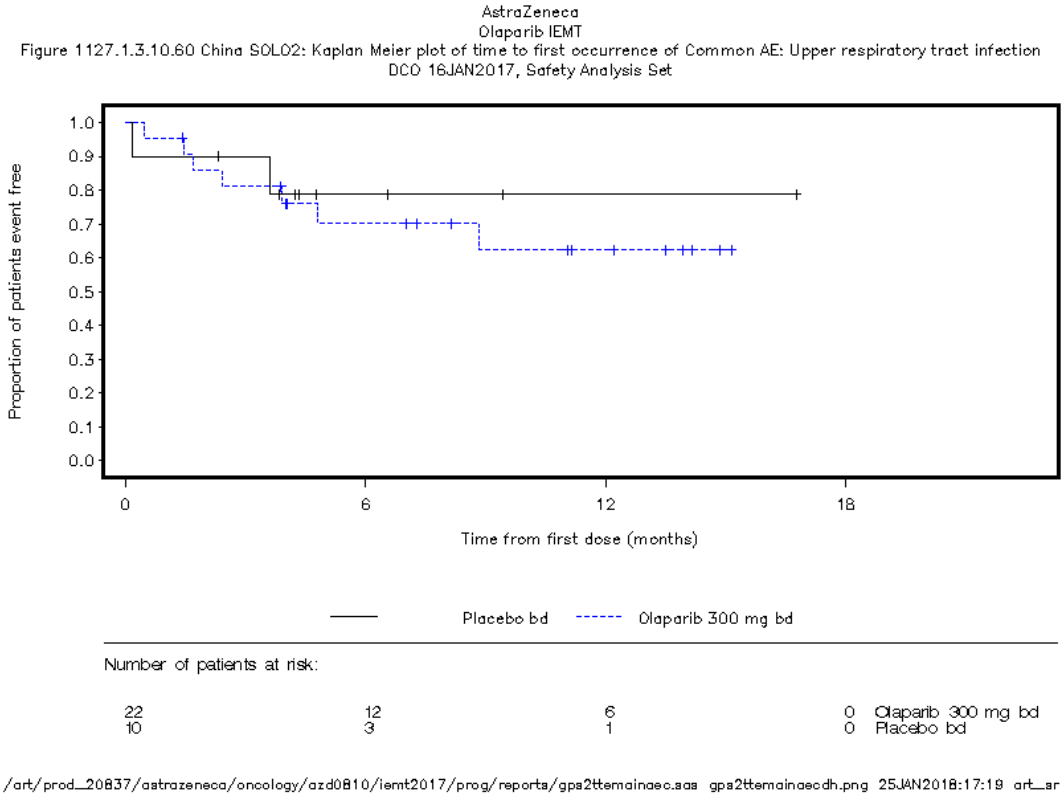


Abbildung 4G-140: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

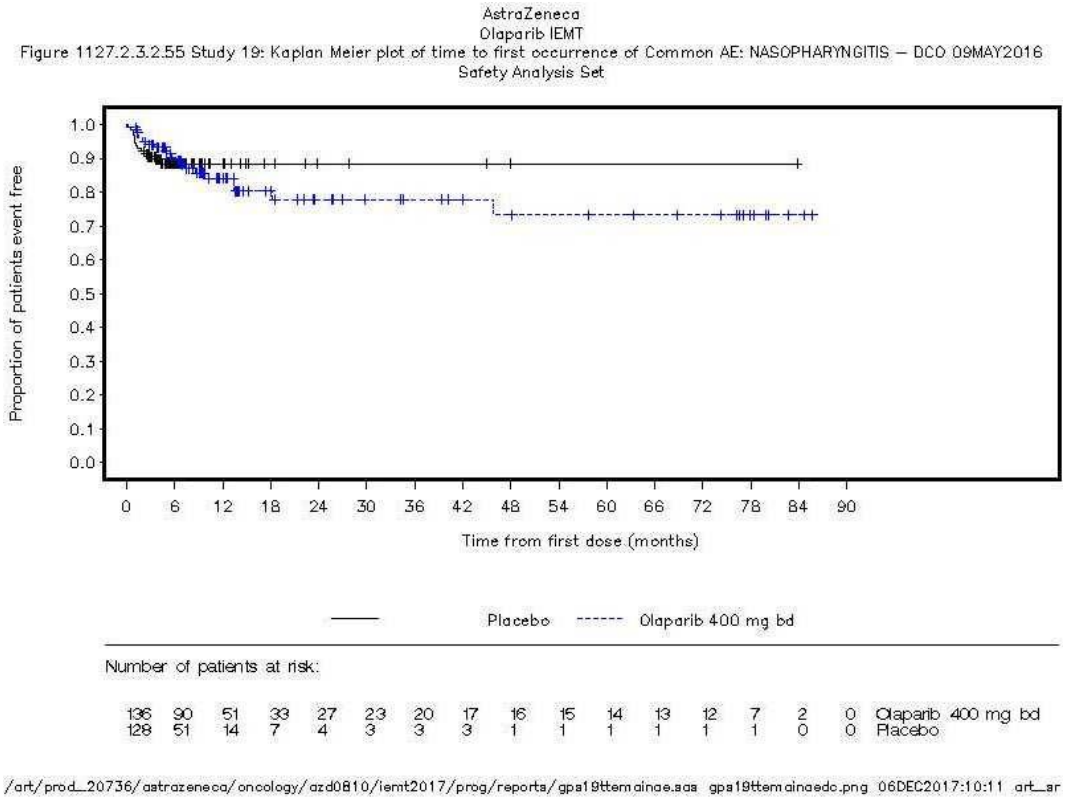


Abbildung 4G-141: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

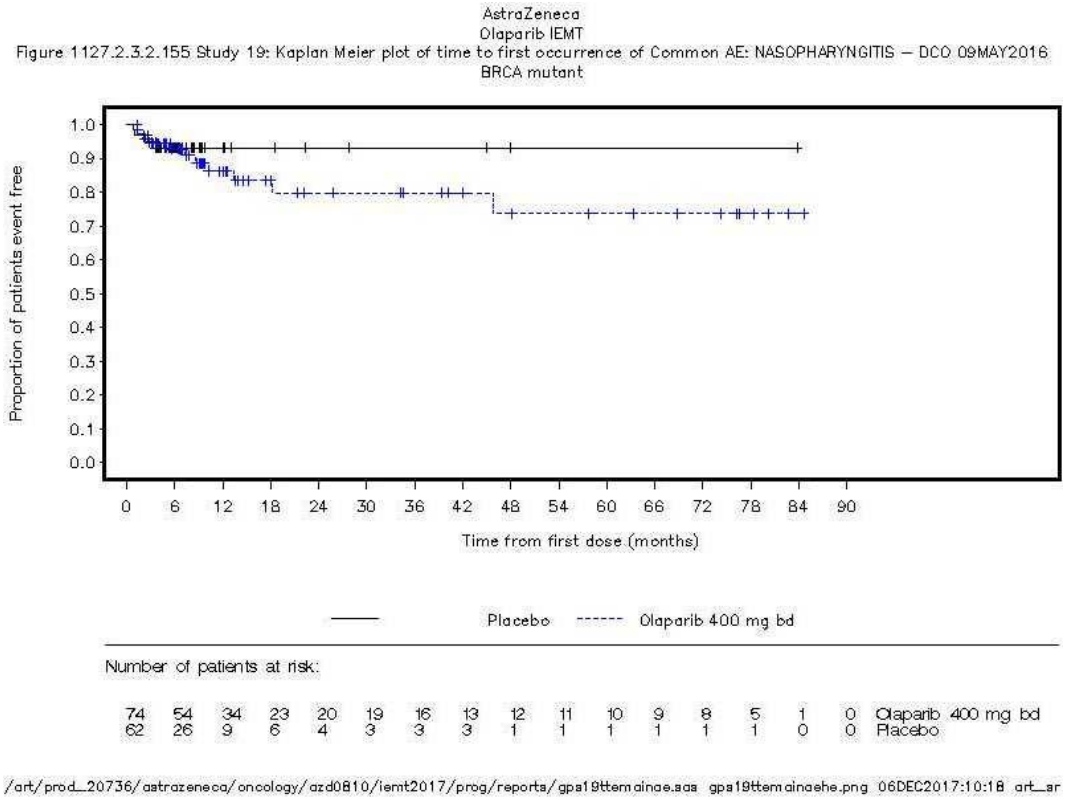


Abbildung 4G-142: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

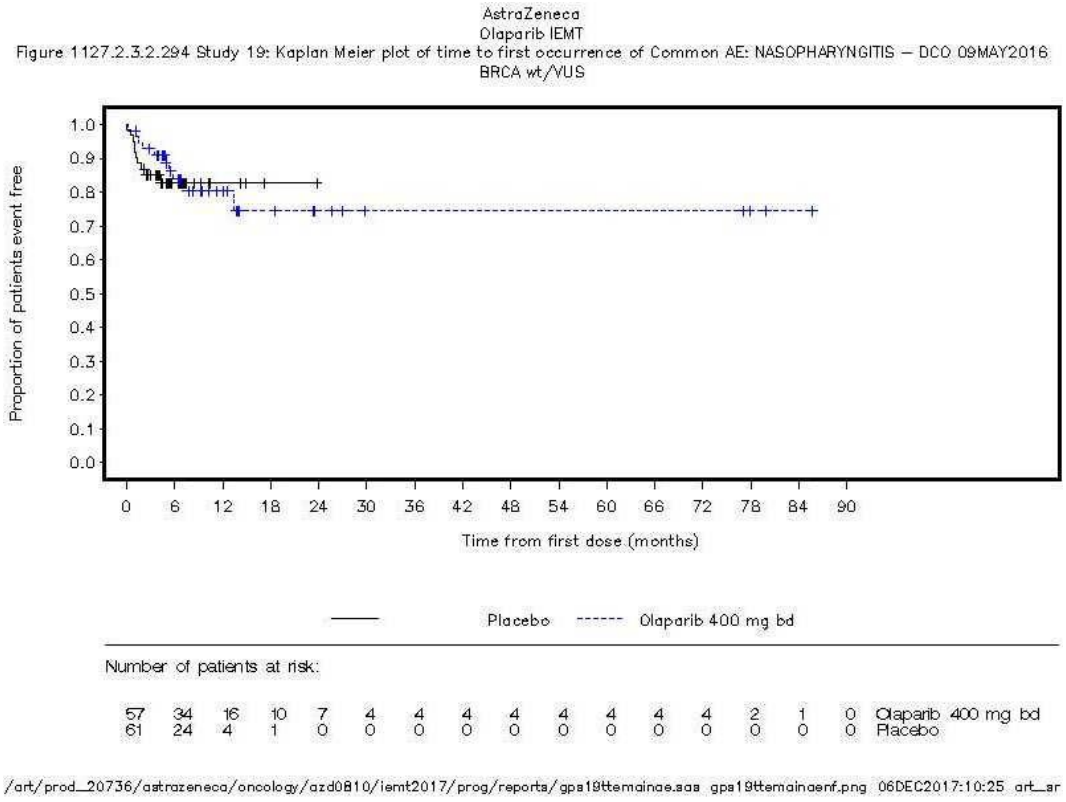


Abbildung 4G-143: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

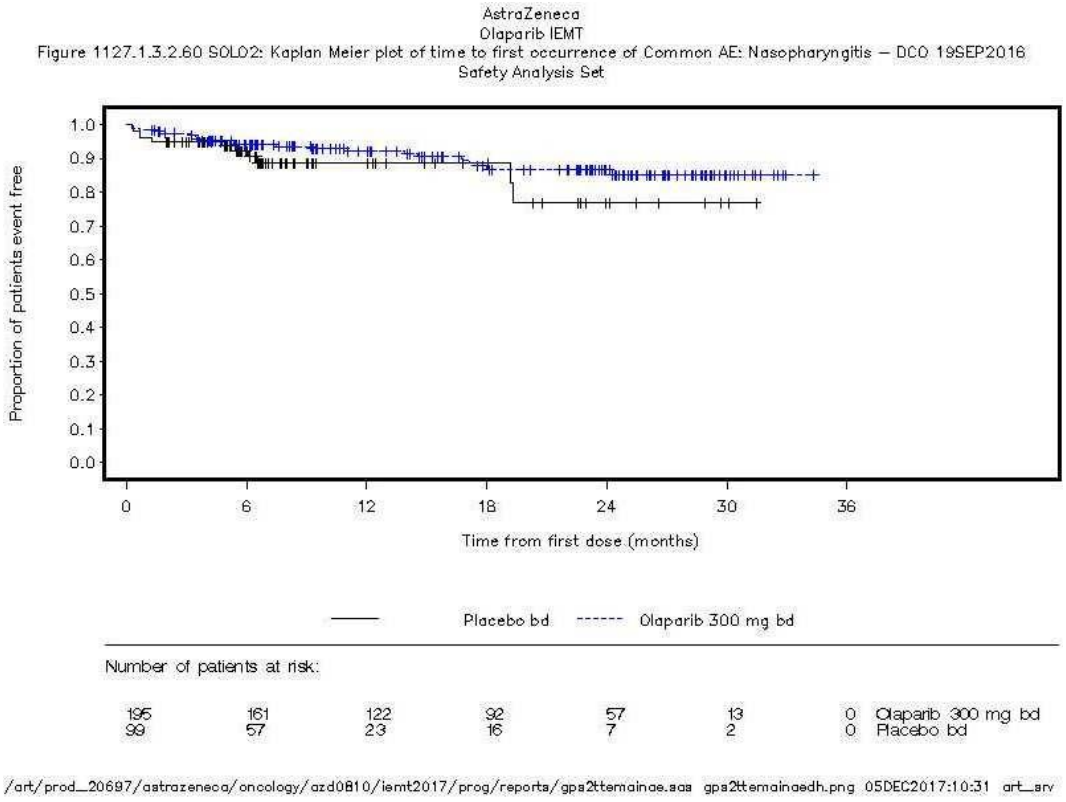


Abbildung 4G-144: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Nasopharyngitis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

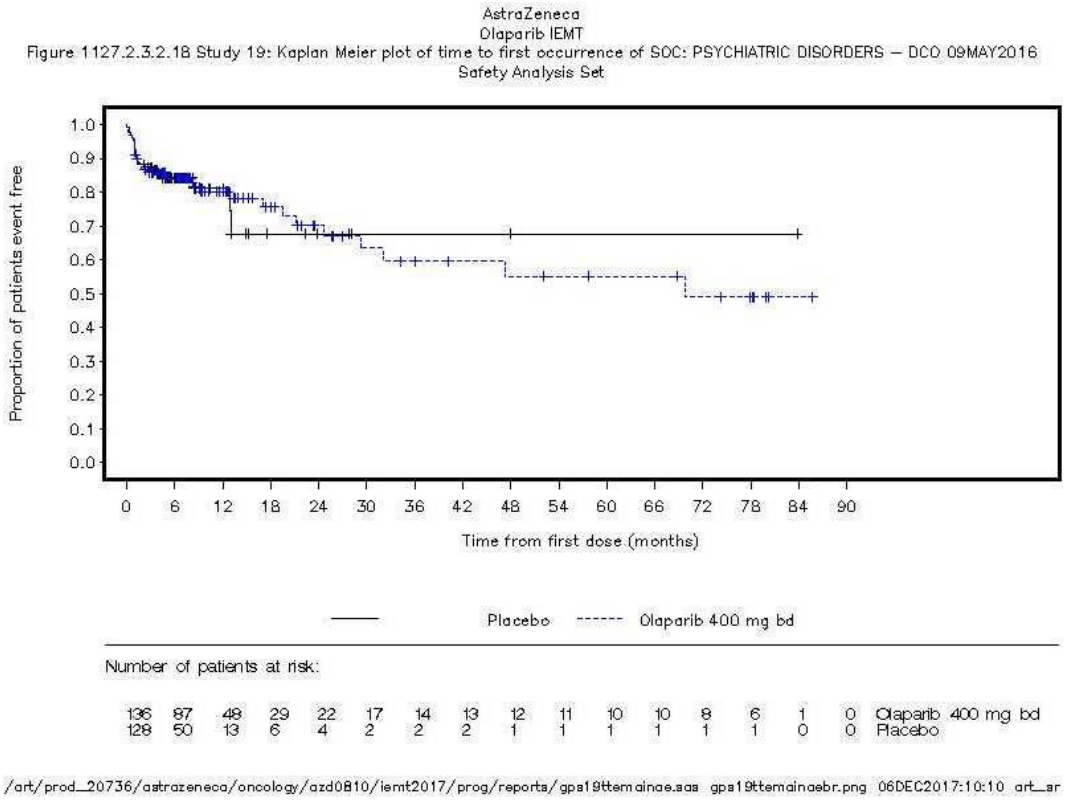


Abbildung 4G-145: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

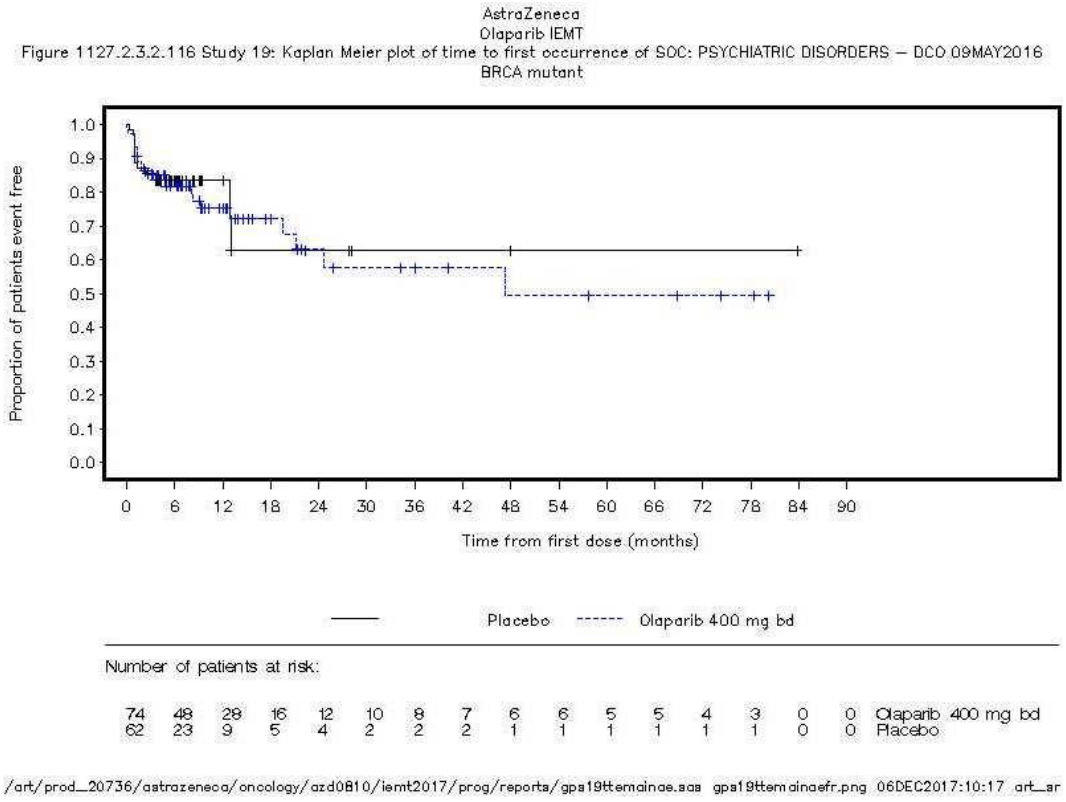


Abbildung 4G-146: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

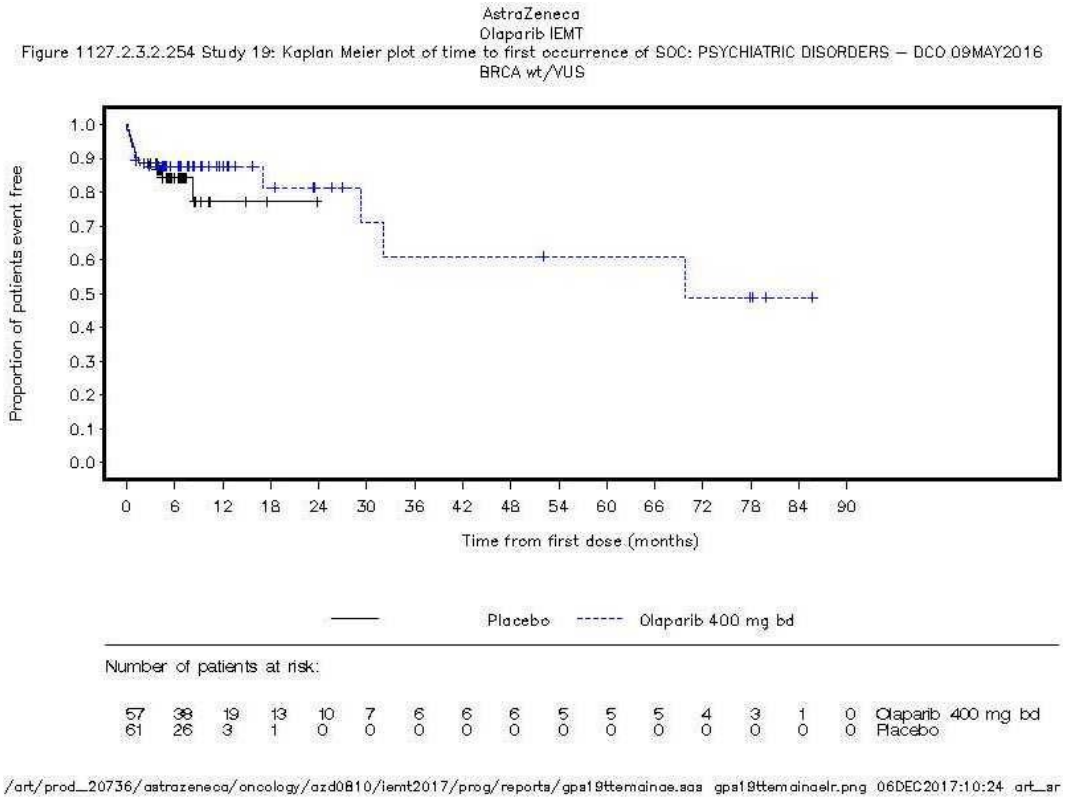


Abbildung 4G-147: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

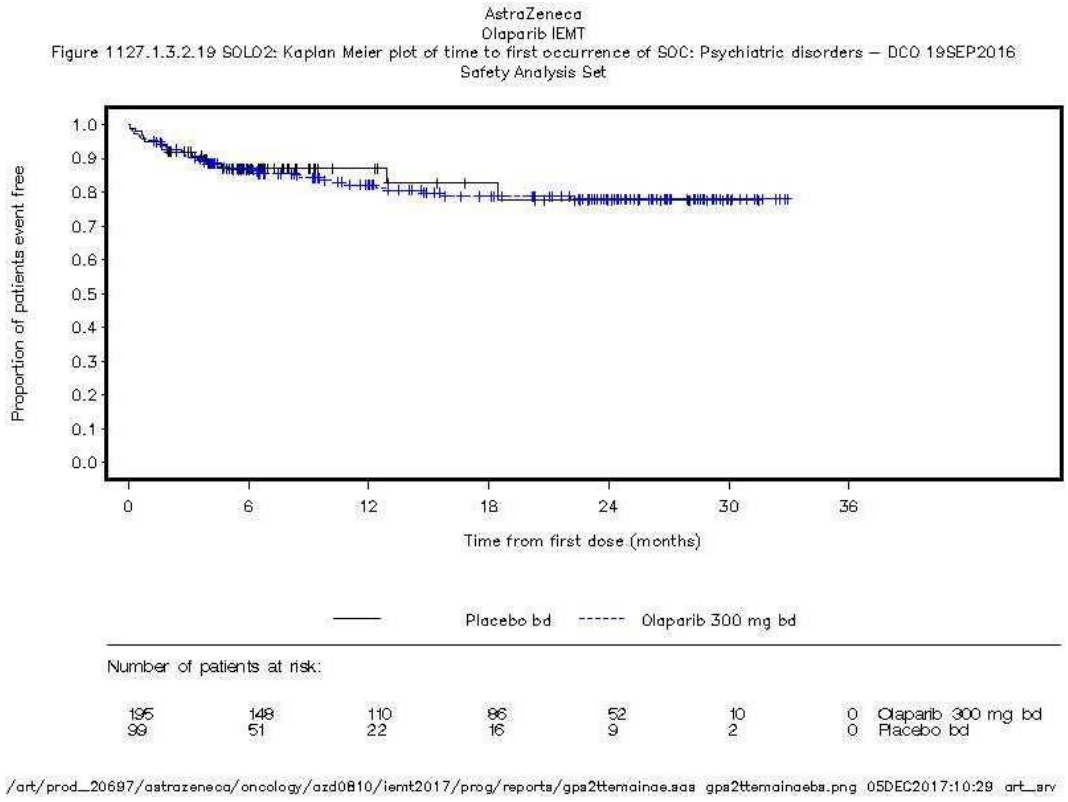


Abbildung 4G-148: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

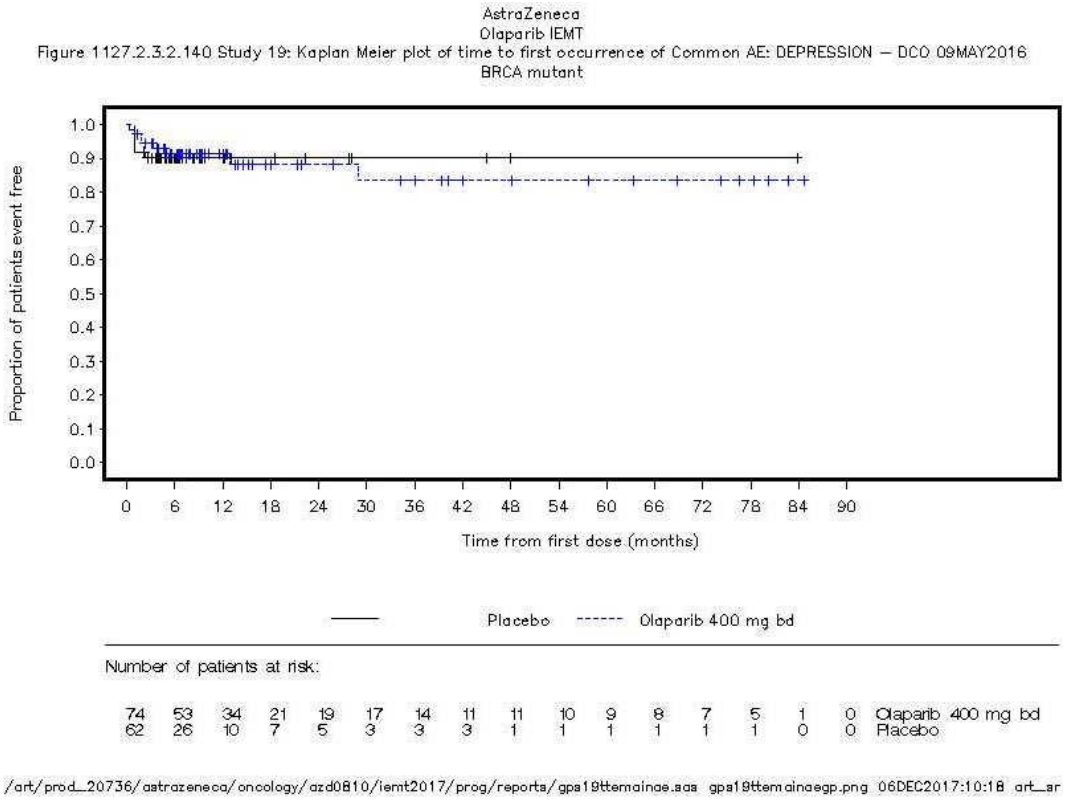


Abbildung 4G-149: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Depression aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

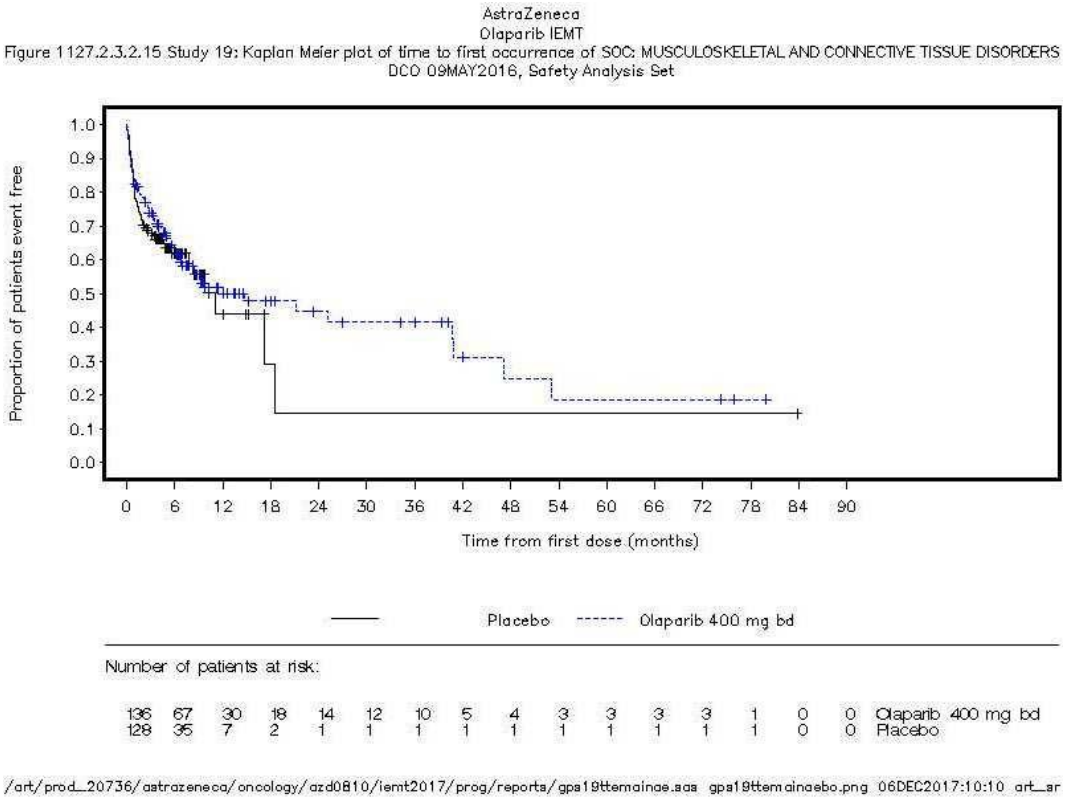


Abbildung 4G-150: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

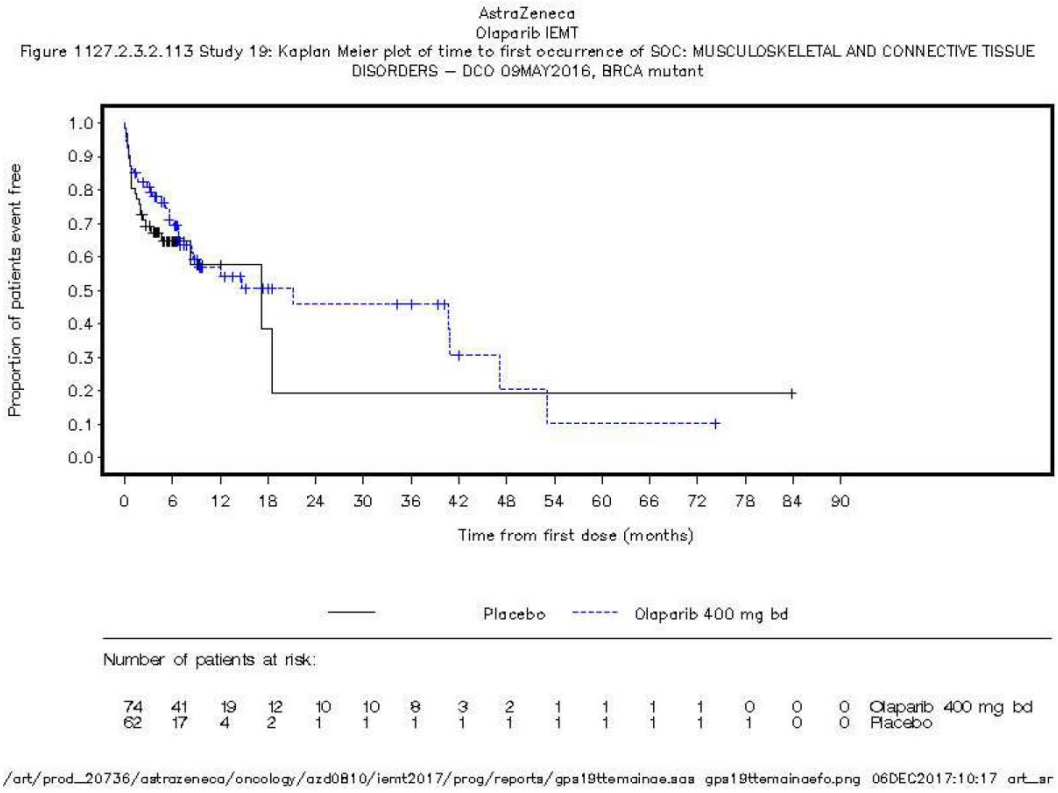


Abbildung 4G-151: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

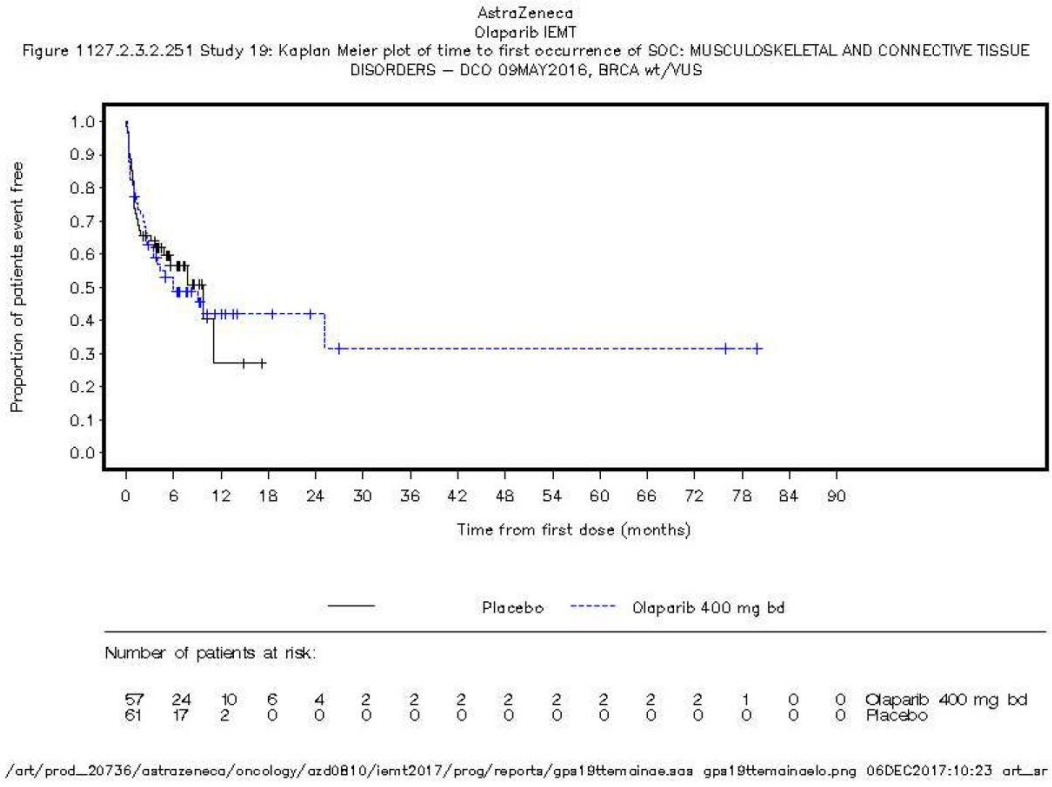


Abbildung 4G-152: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

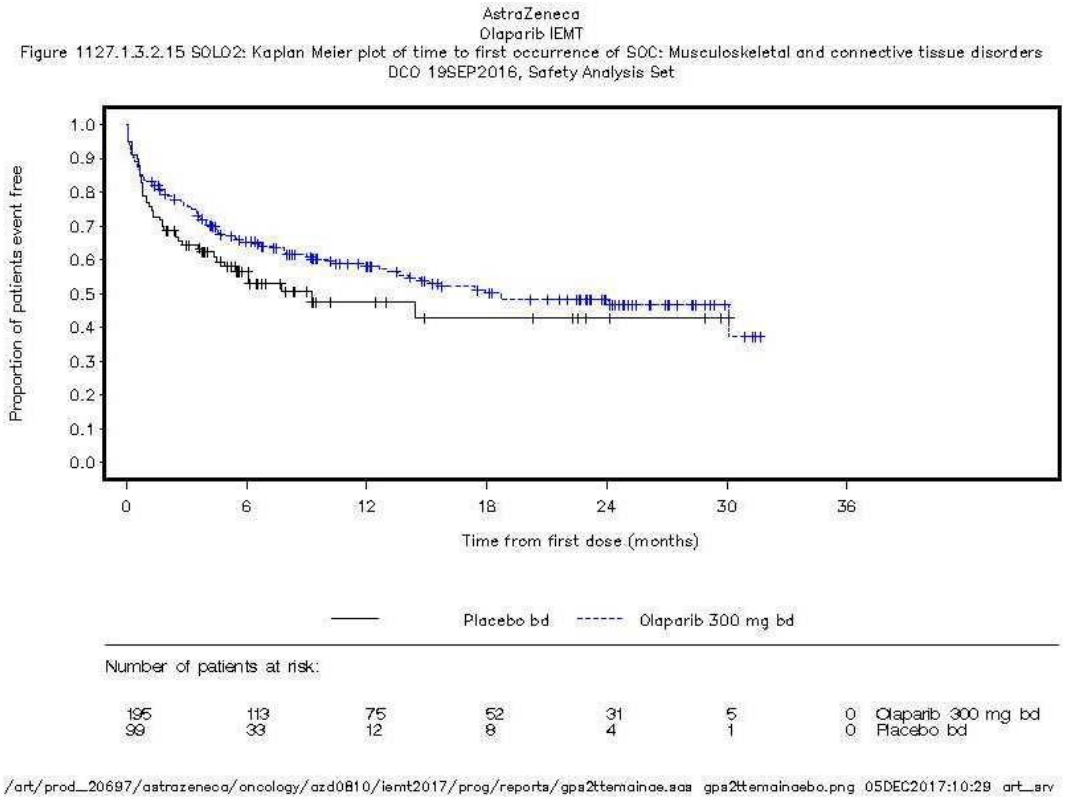


Abbildung 4G-153: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

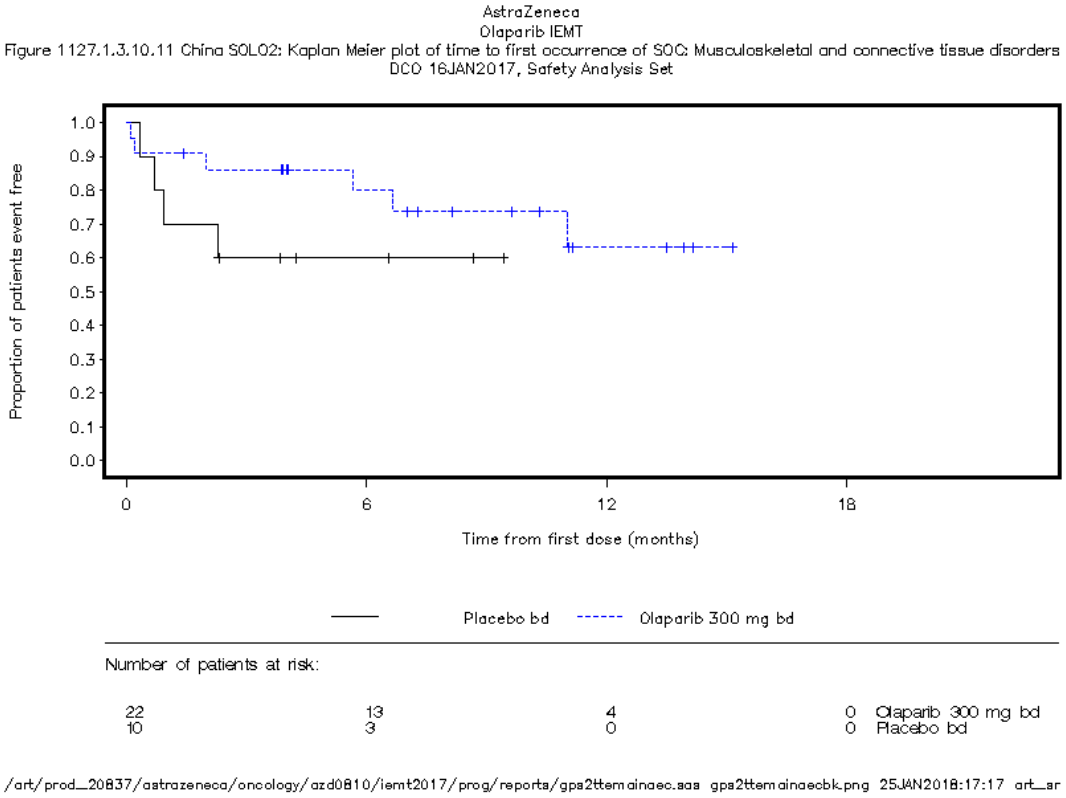


Abbildung 4G-154: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

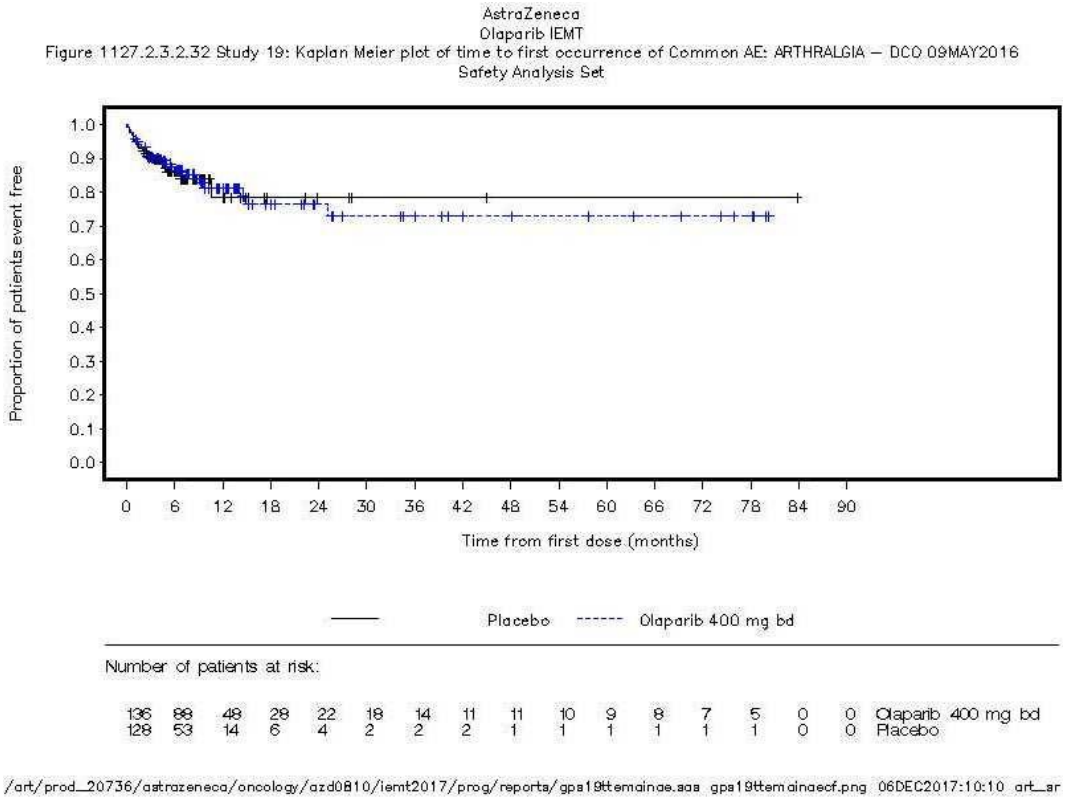


Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

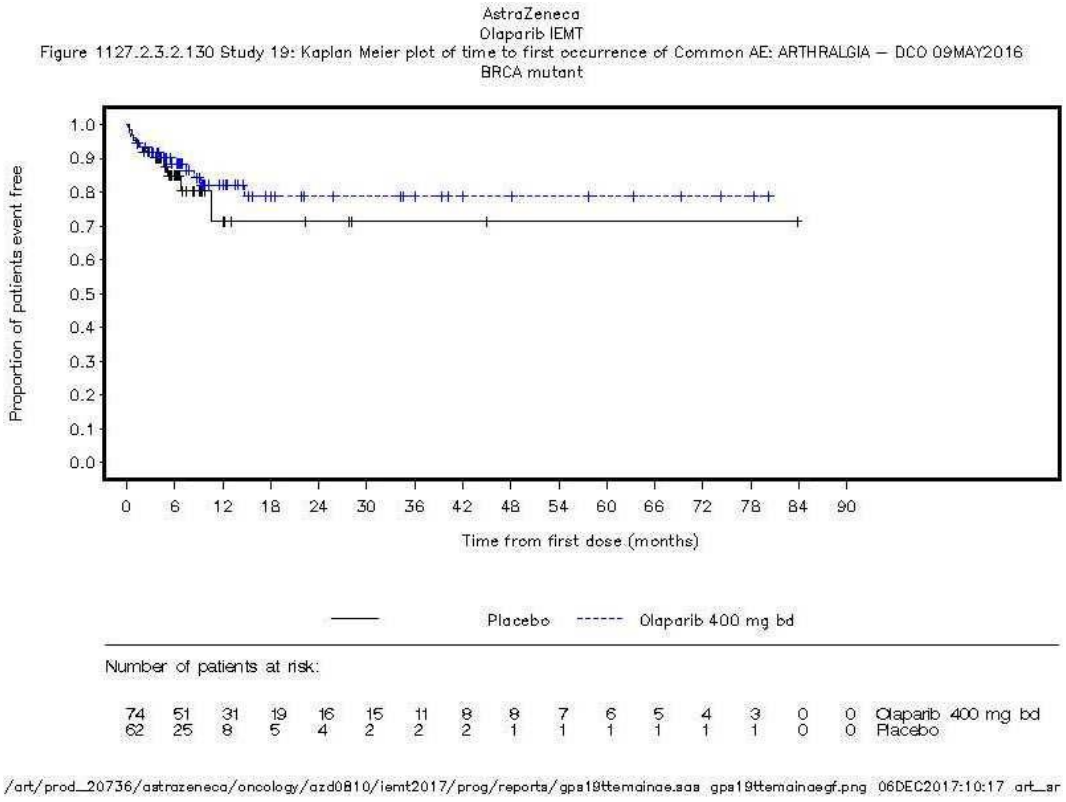


Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

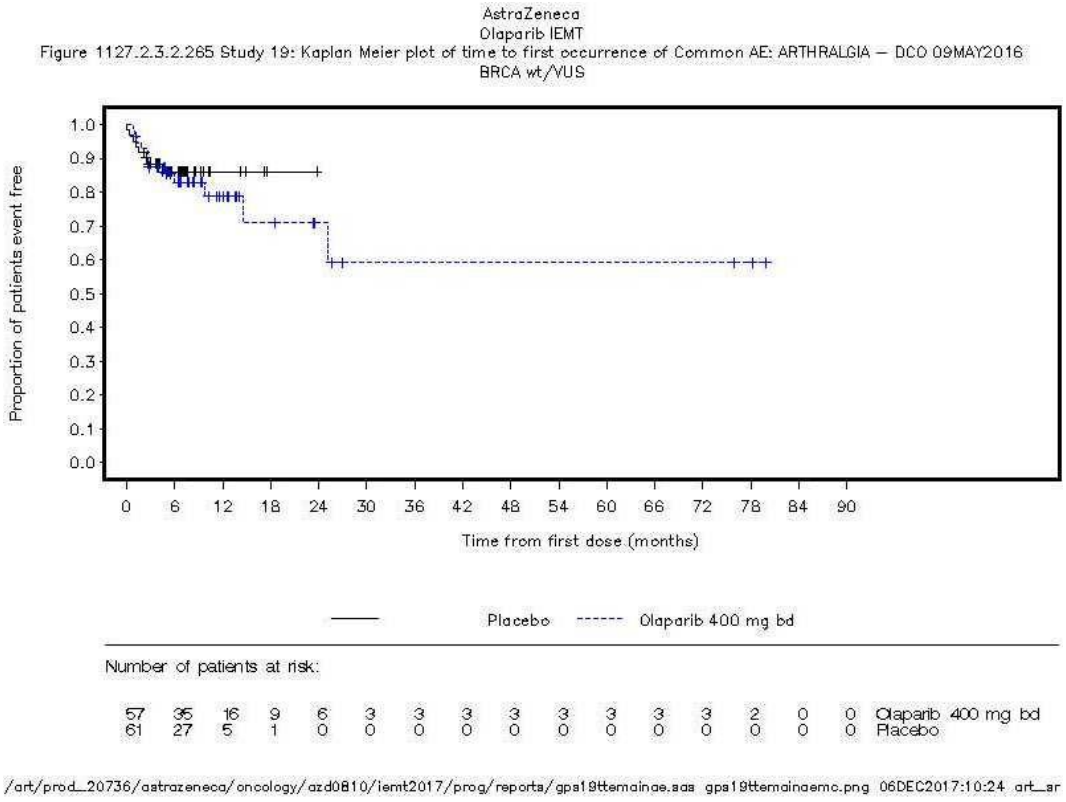


Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

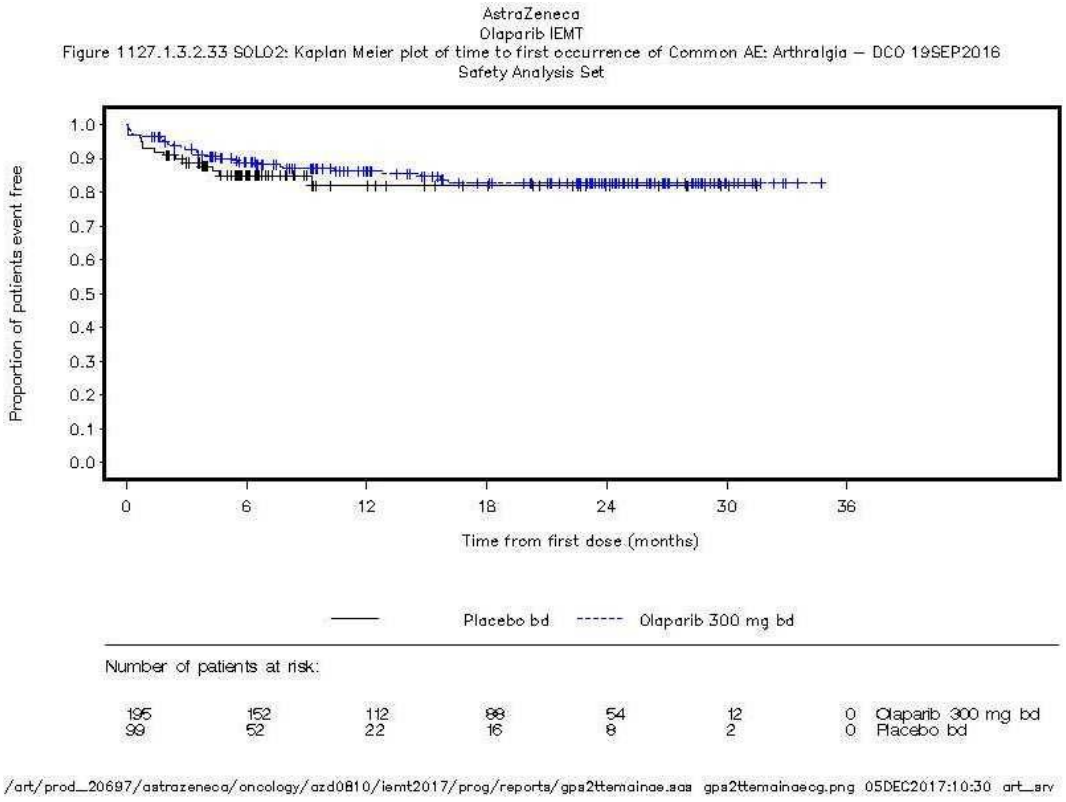


Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

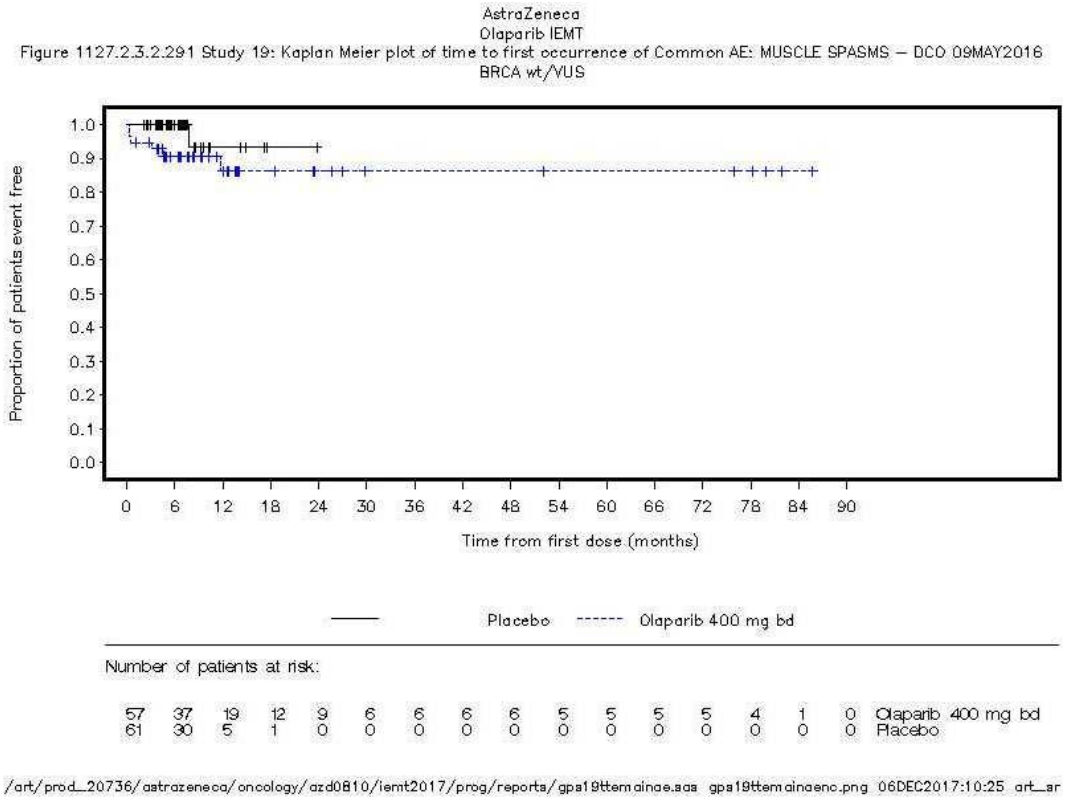


Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Muskelkrämpfe aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

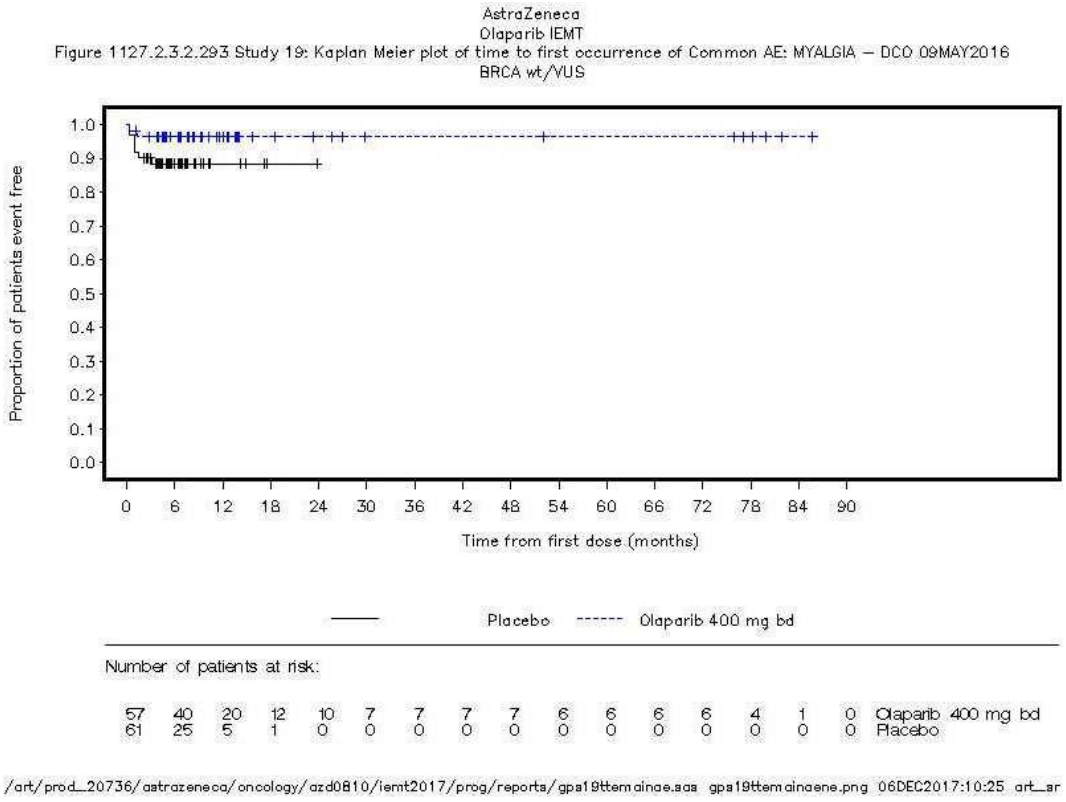


Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Muskelschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

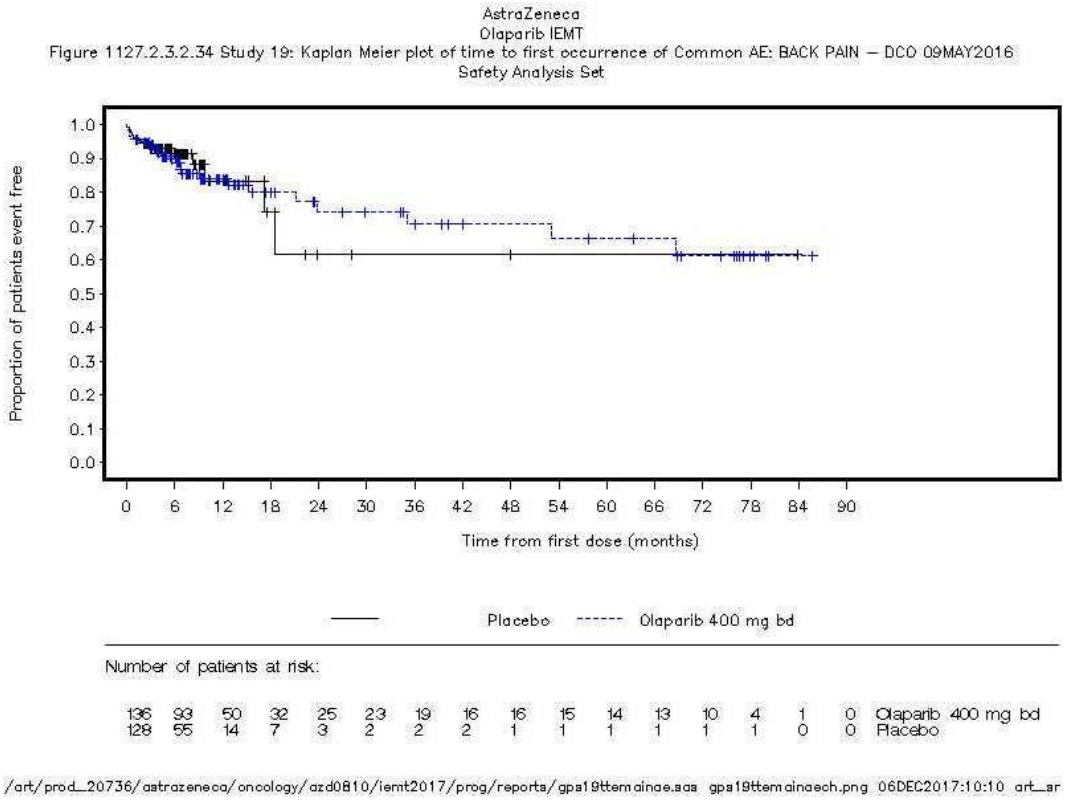


Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

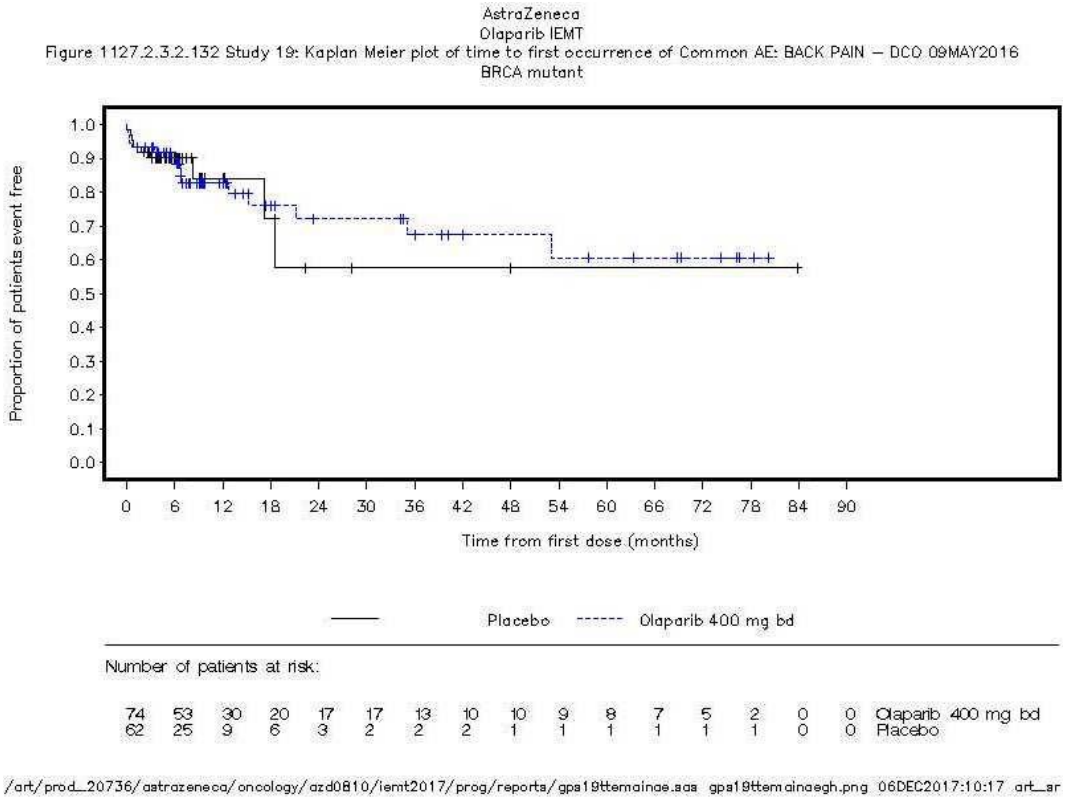


Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

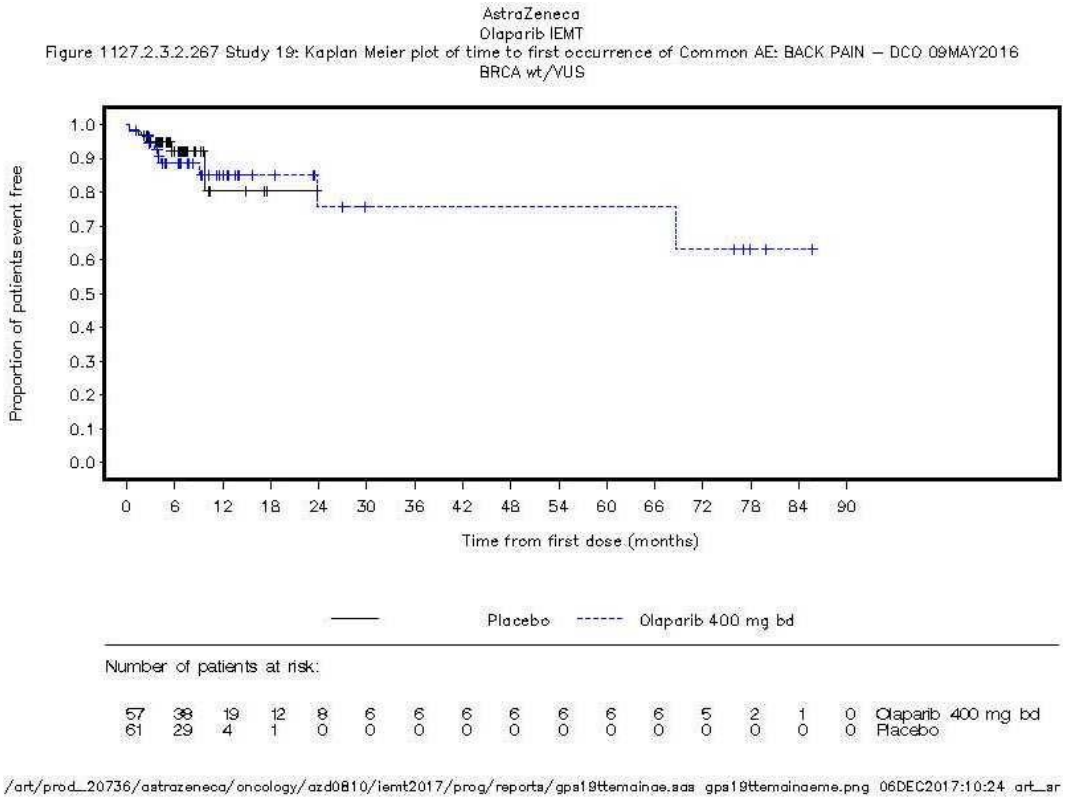


Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

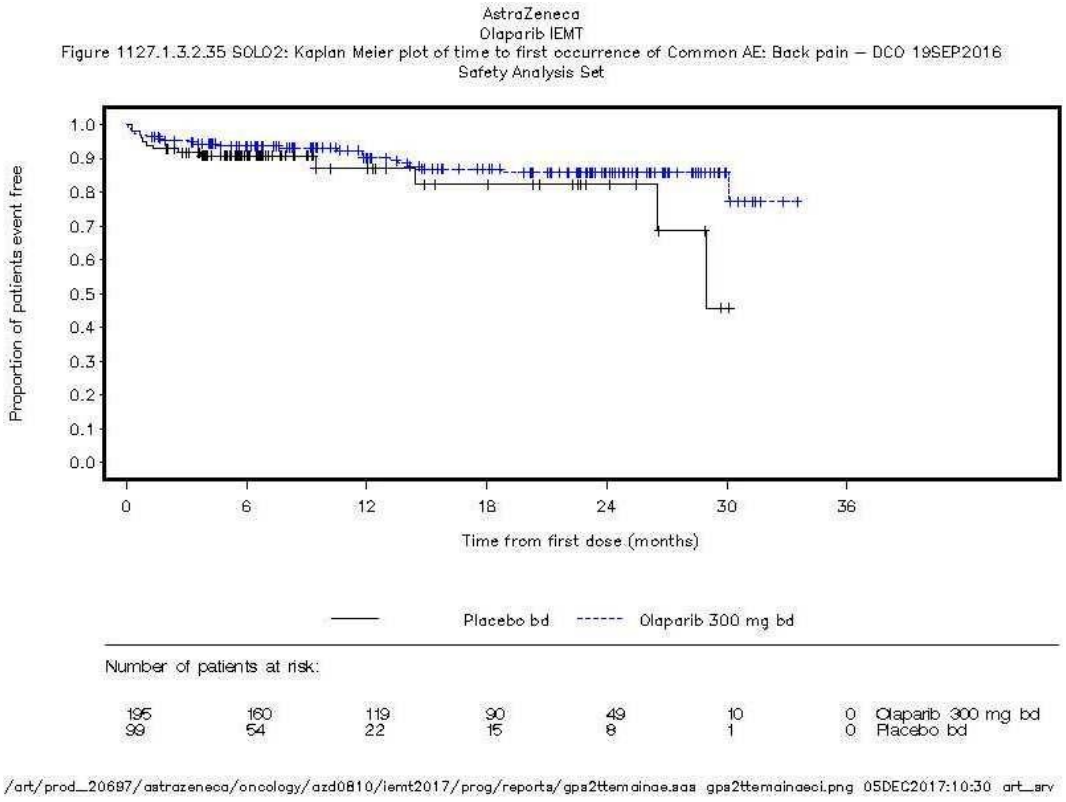


Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

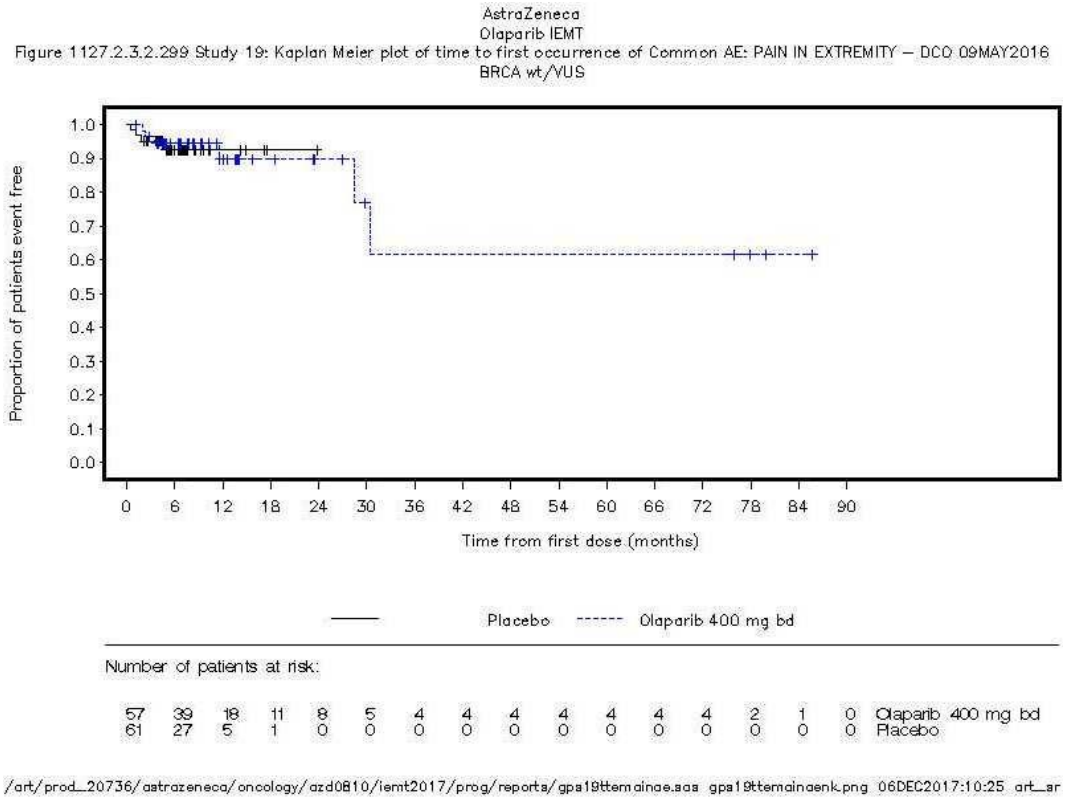


Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Schmerzen in einer Extremität aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

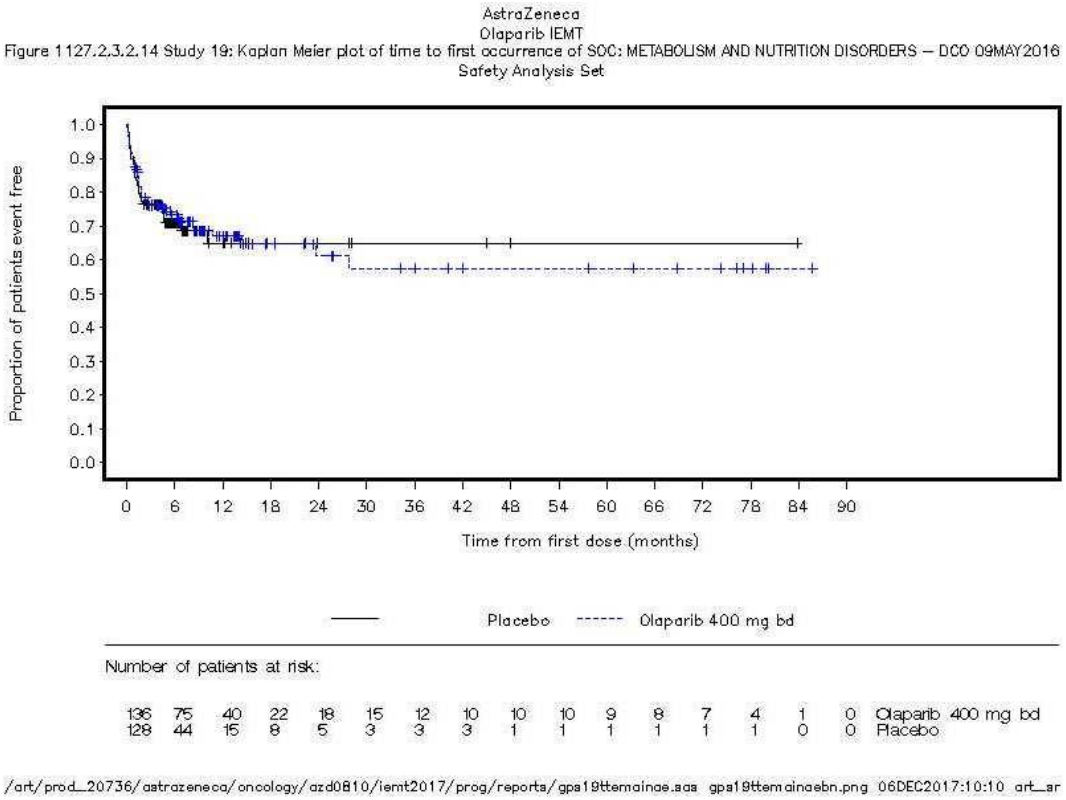


Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

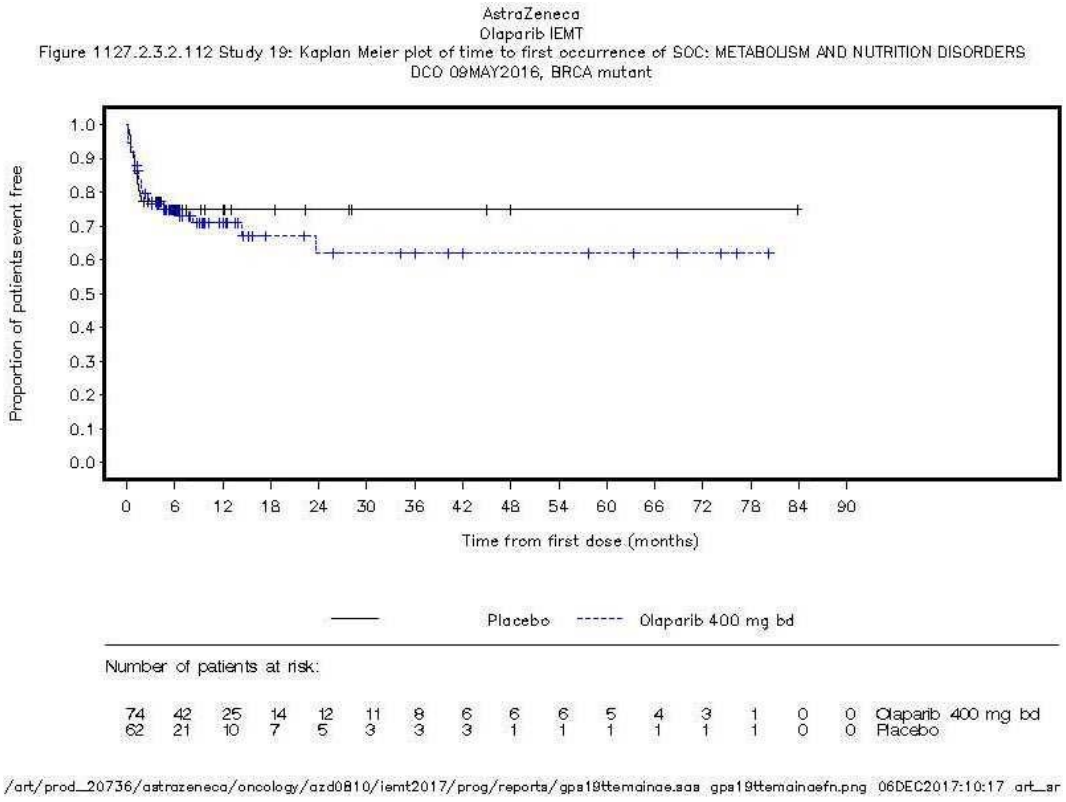


Abbildung 4G-167: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

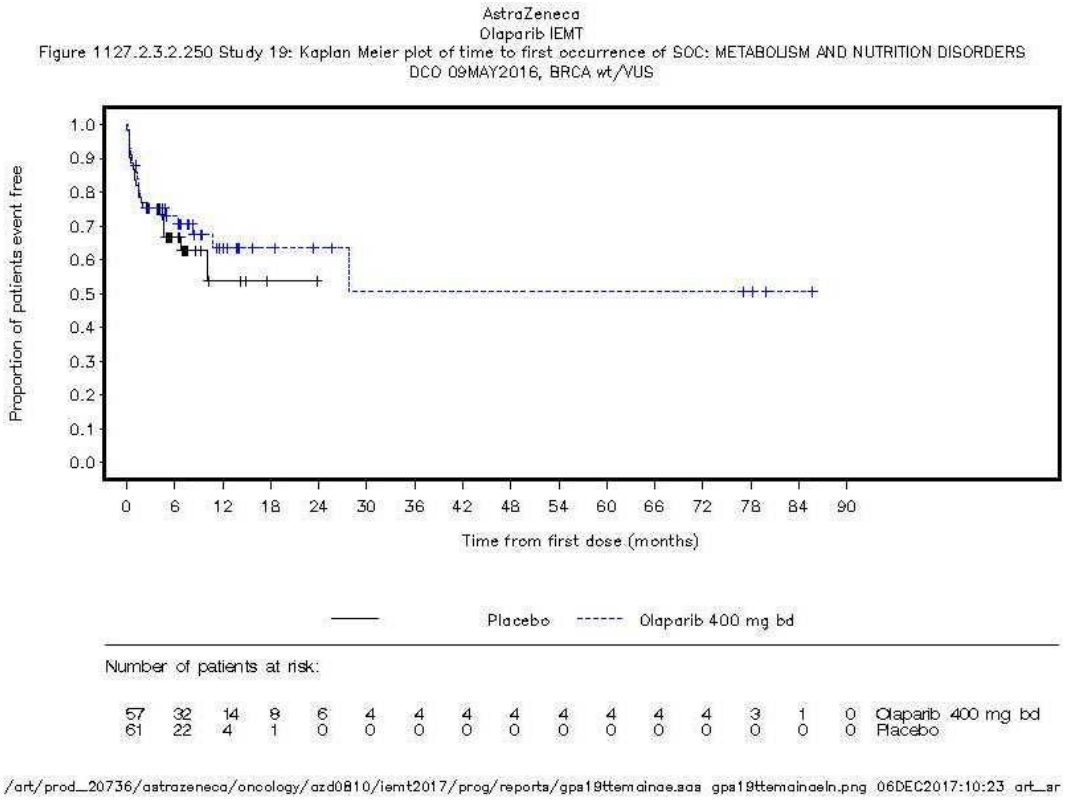


Abbildung 4G-168: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

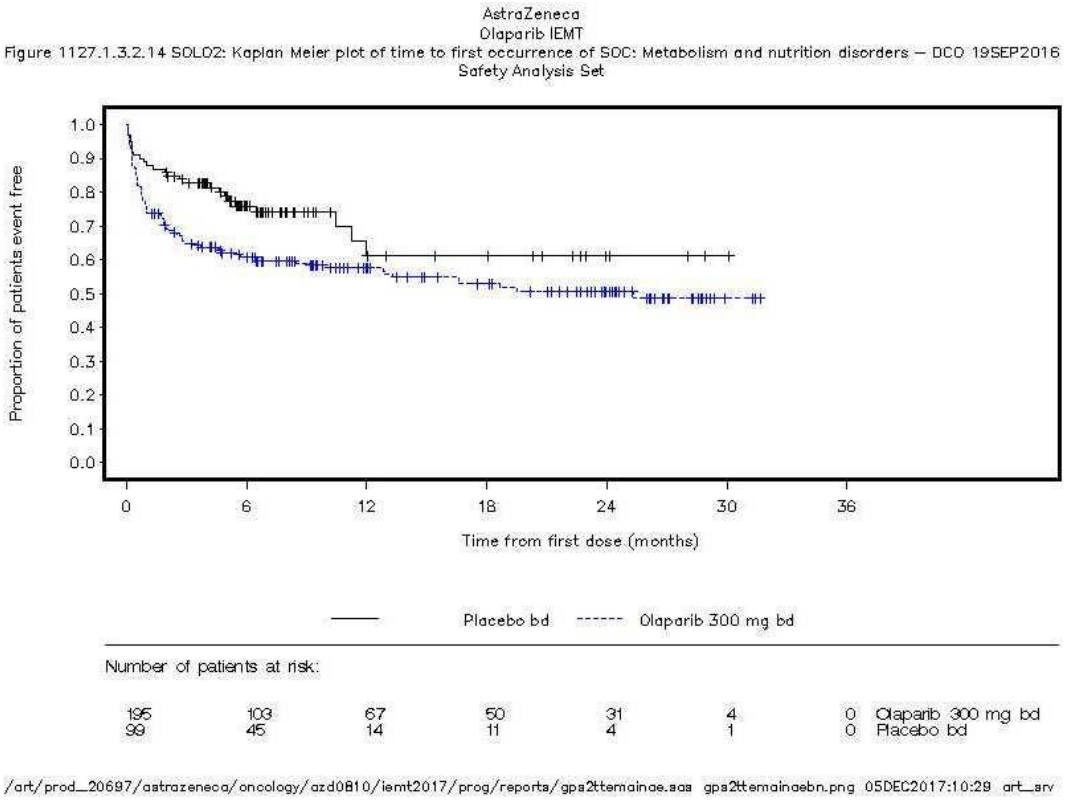


Abbildung 4G-169: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

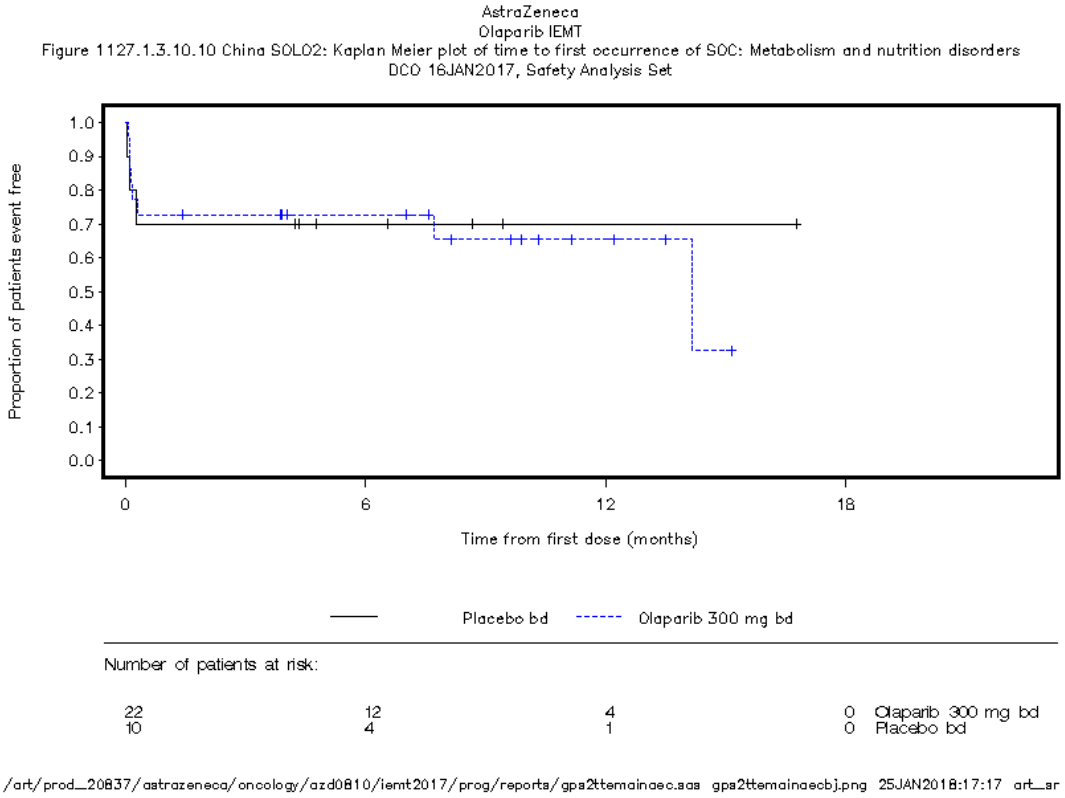


Abbildung 4G-170: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

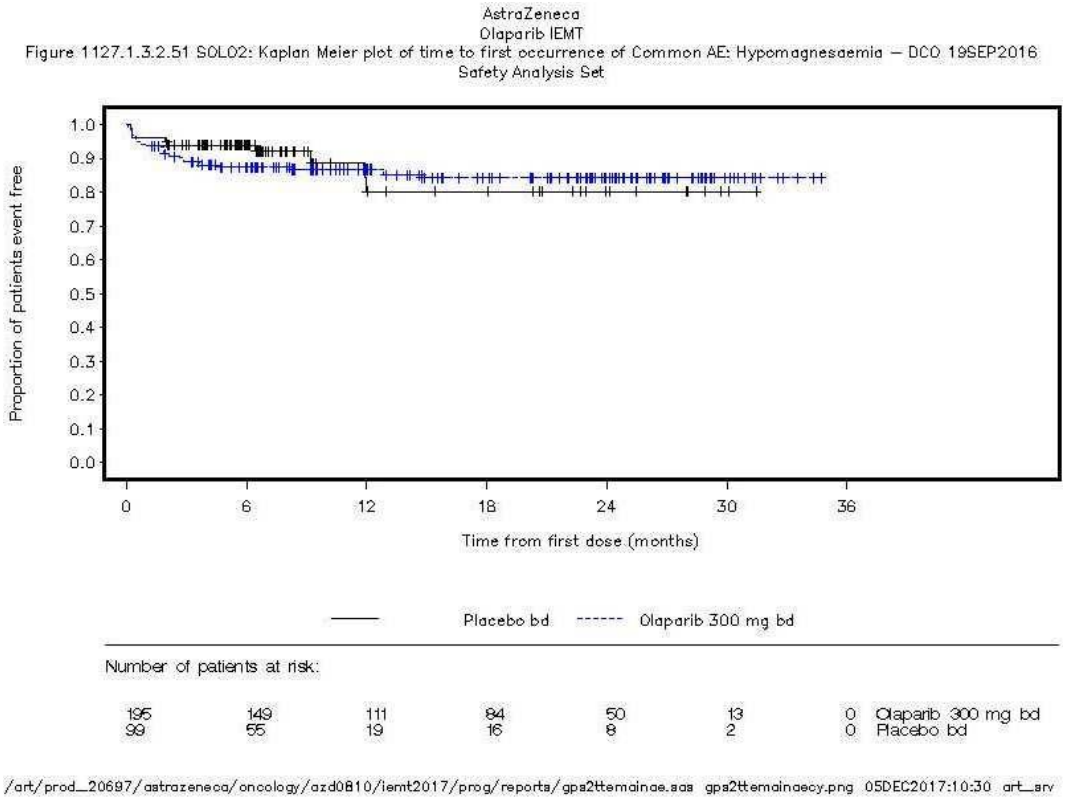


Abbildung 4G-171: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypomagnesiämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

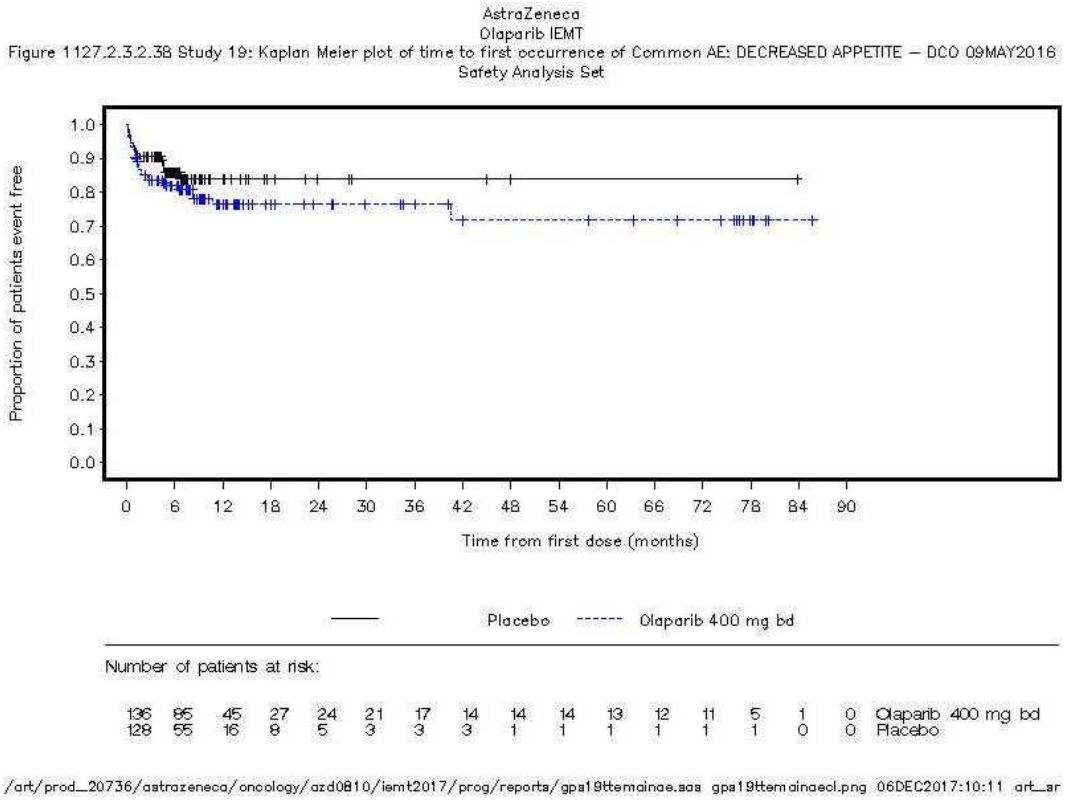


Abbildung 4G-172: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

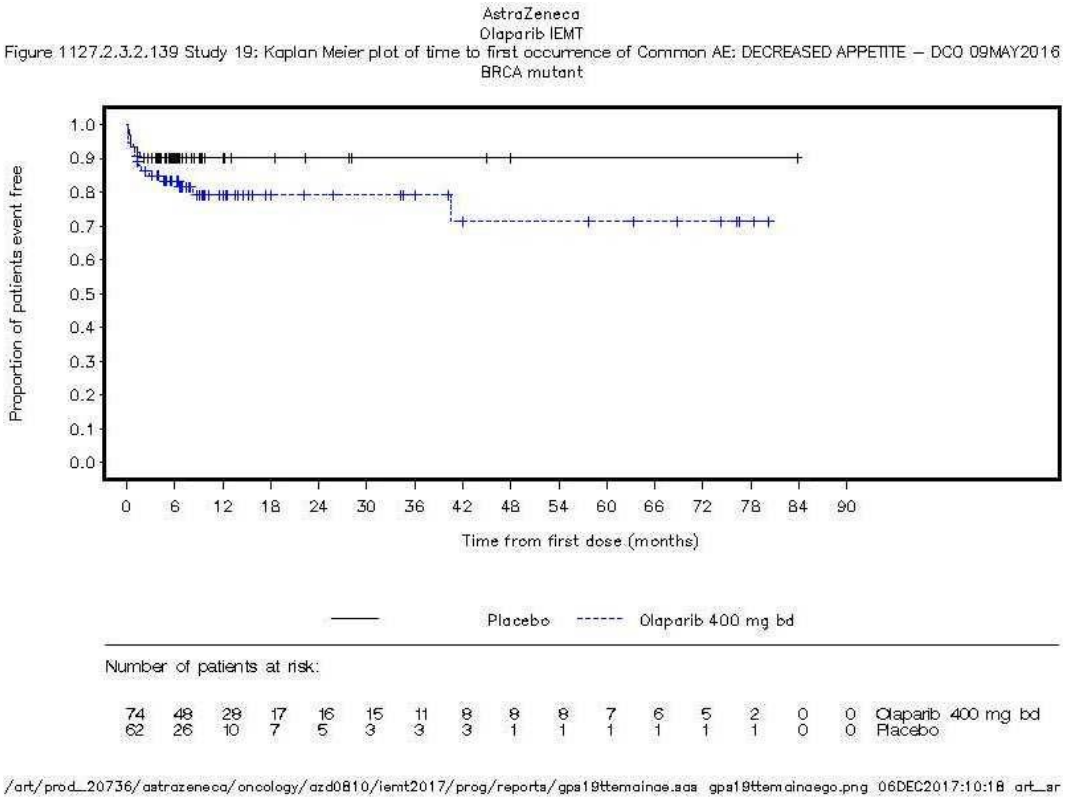


Abbildung 4G-173: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

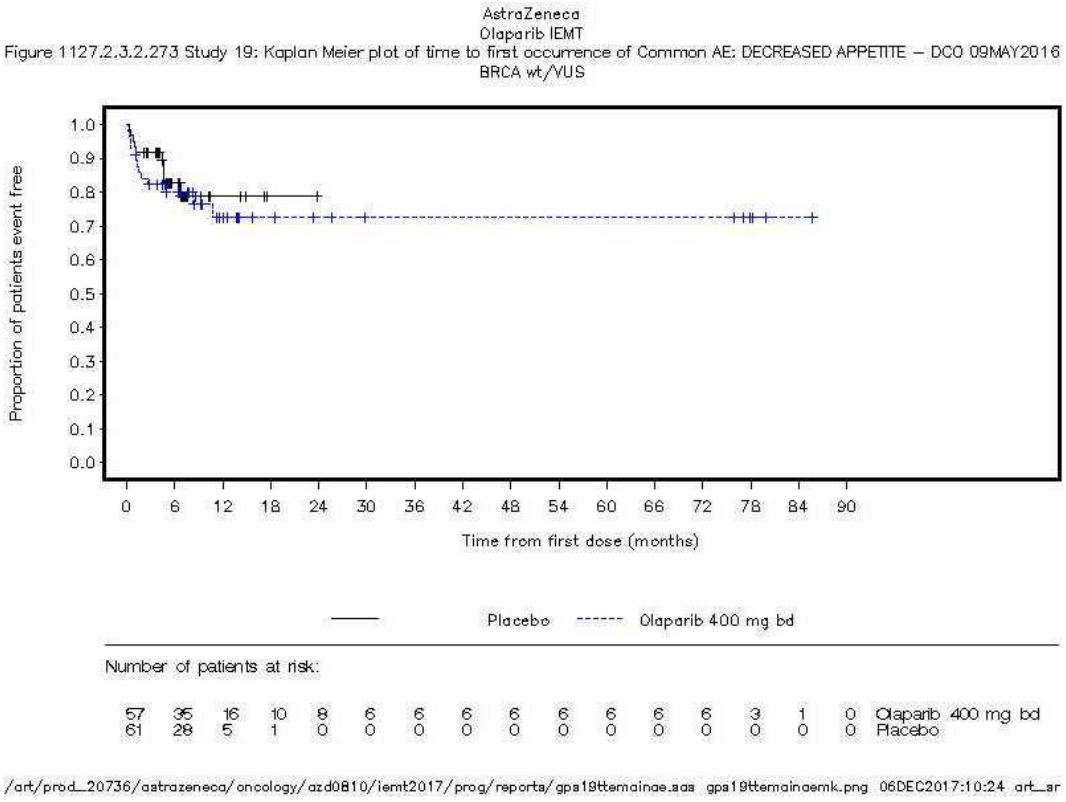


Abbildung 4G-174: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

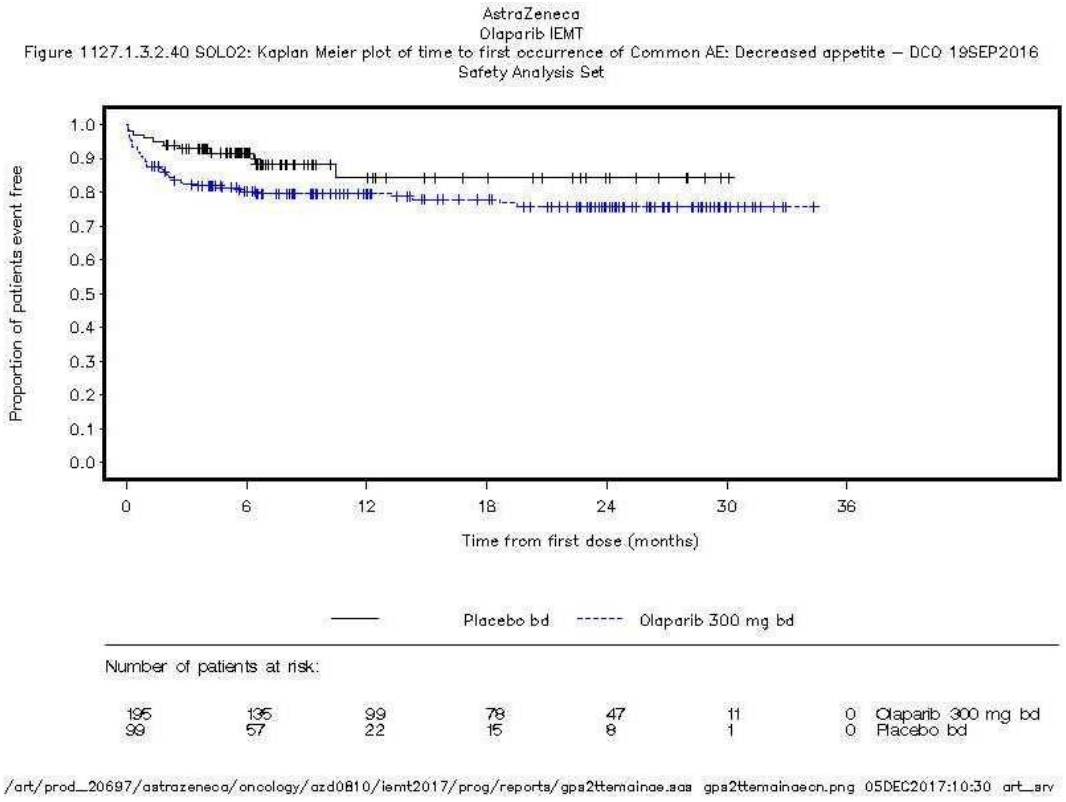


Abbildung 4G-175: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

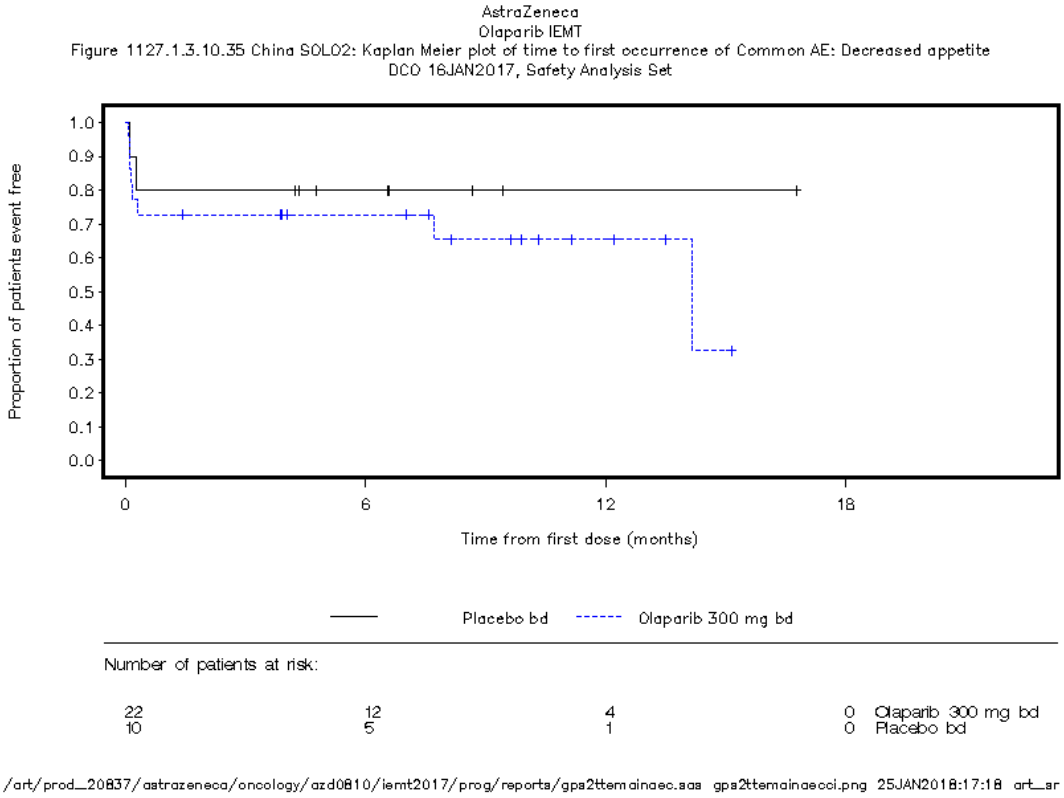


Abbildung 4G-176: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verminderter Appetit aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

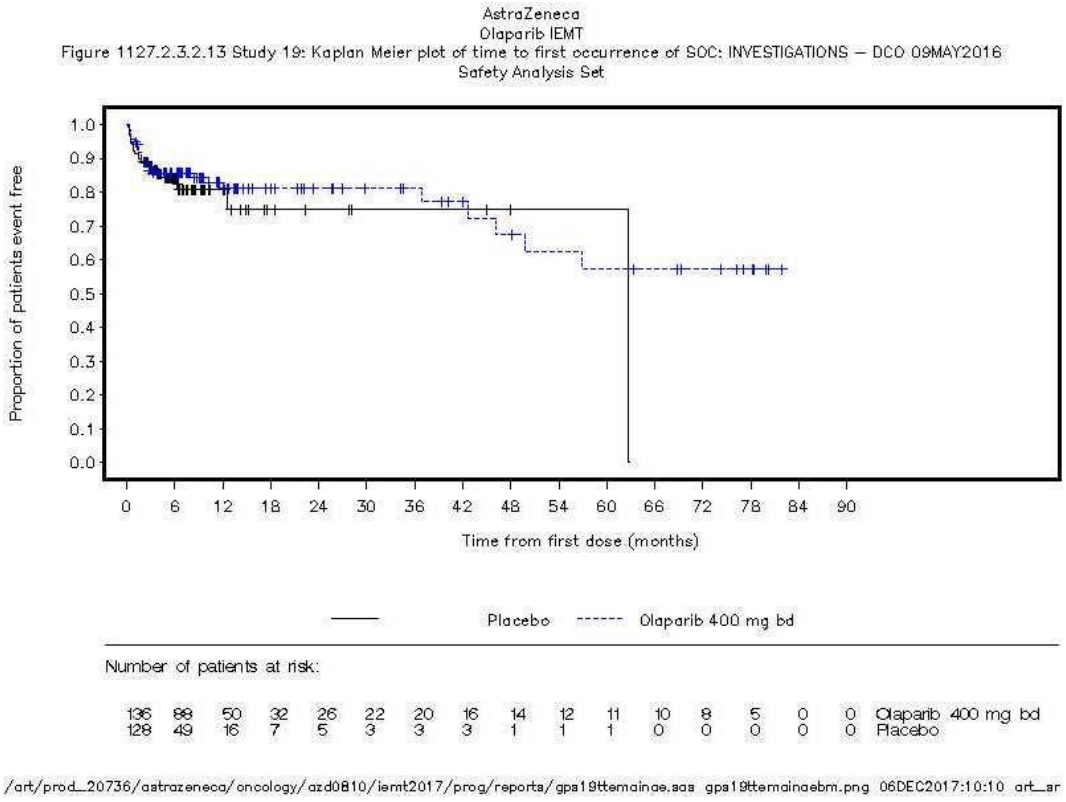


Abbildung 4G-177: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

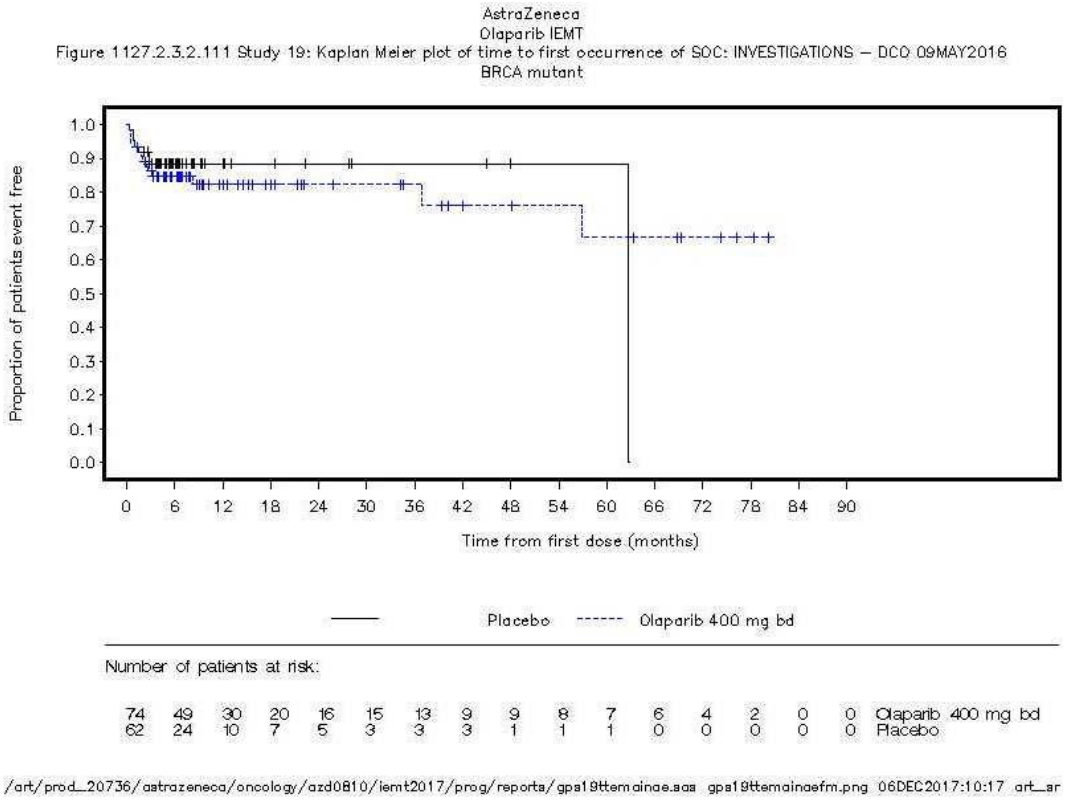


Abbildung 4G-178: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

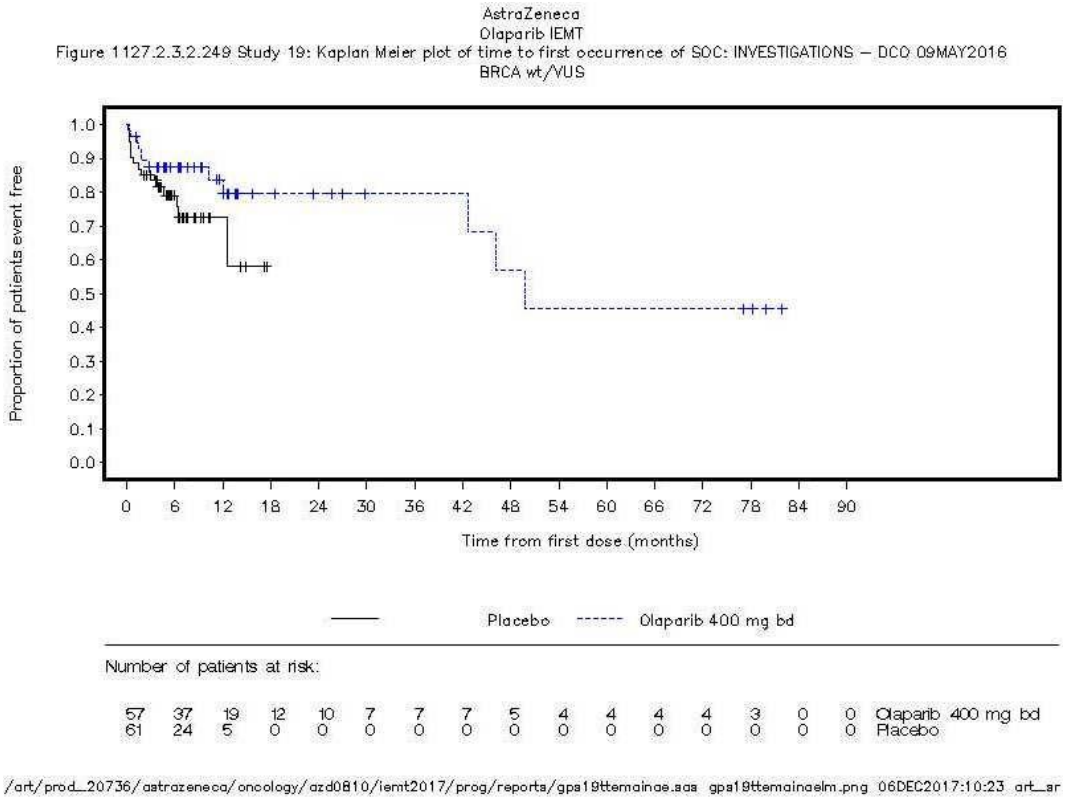


Abbildung 4G-179: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

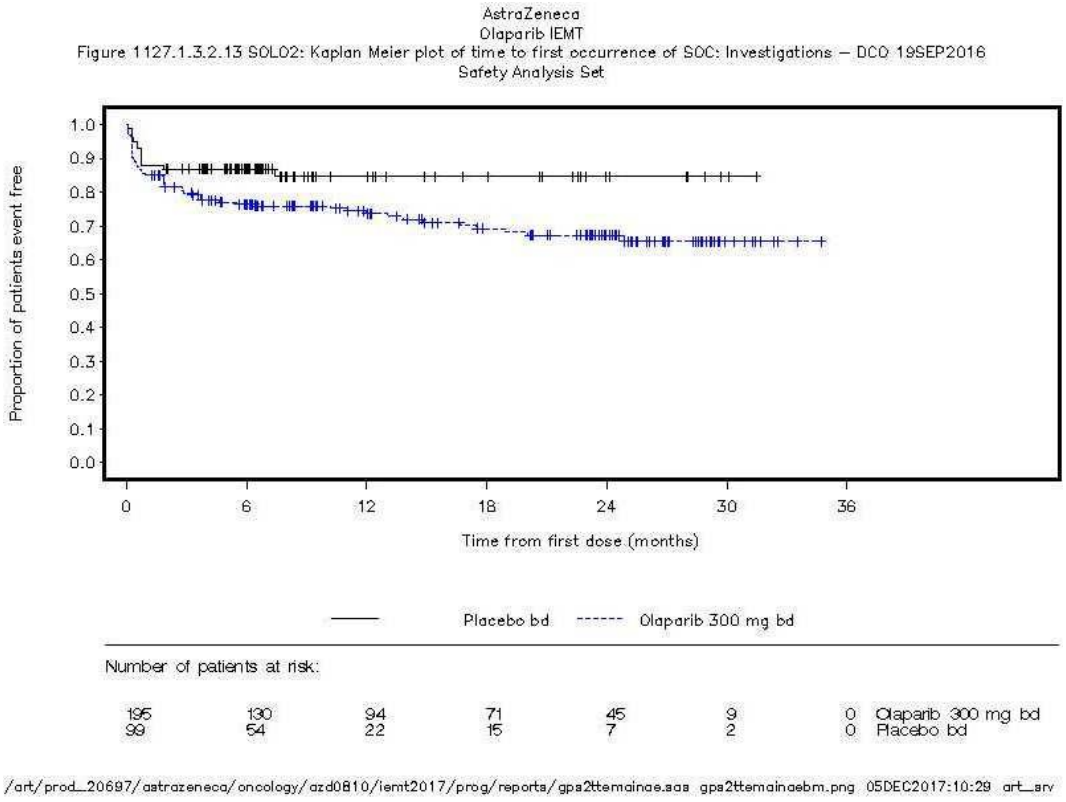


Abbildung 4G-180: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

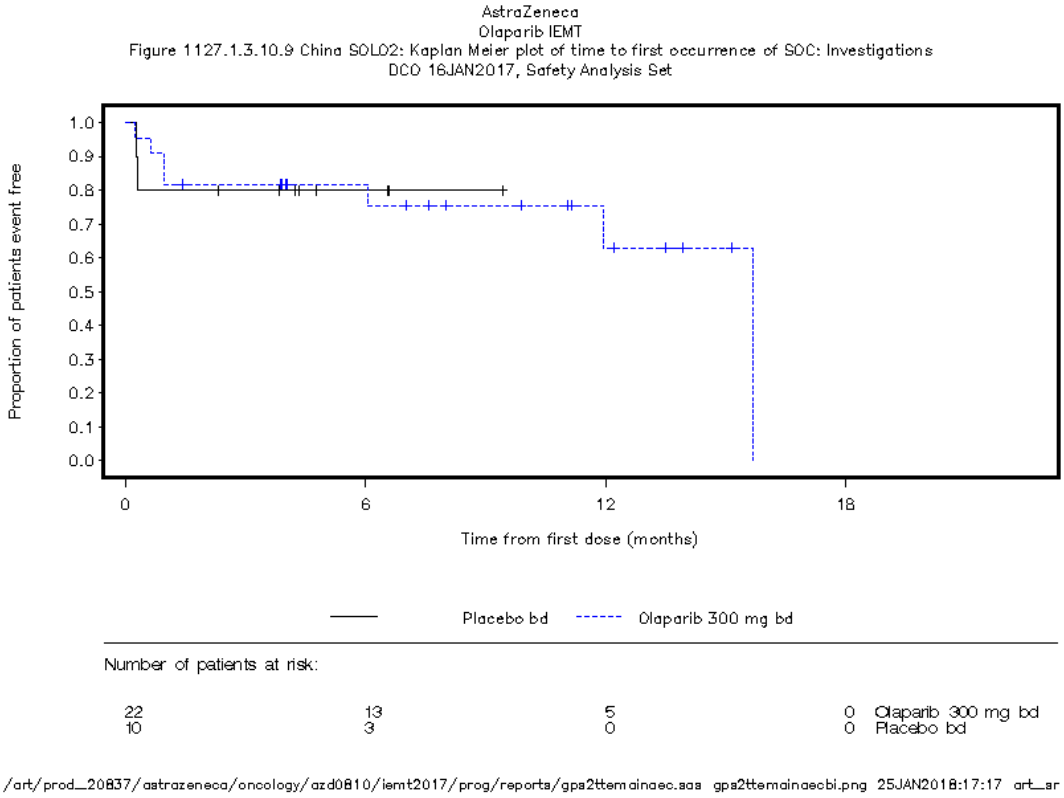


Abbildung 4G-181: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

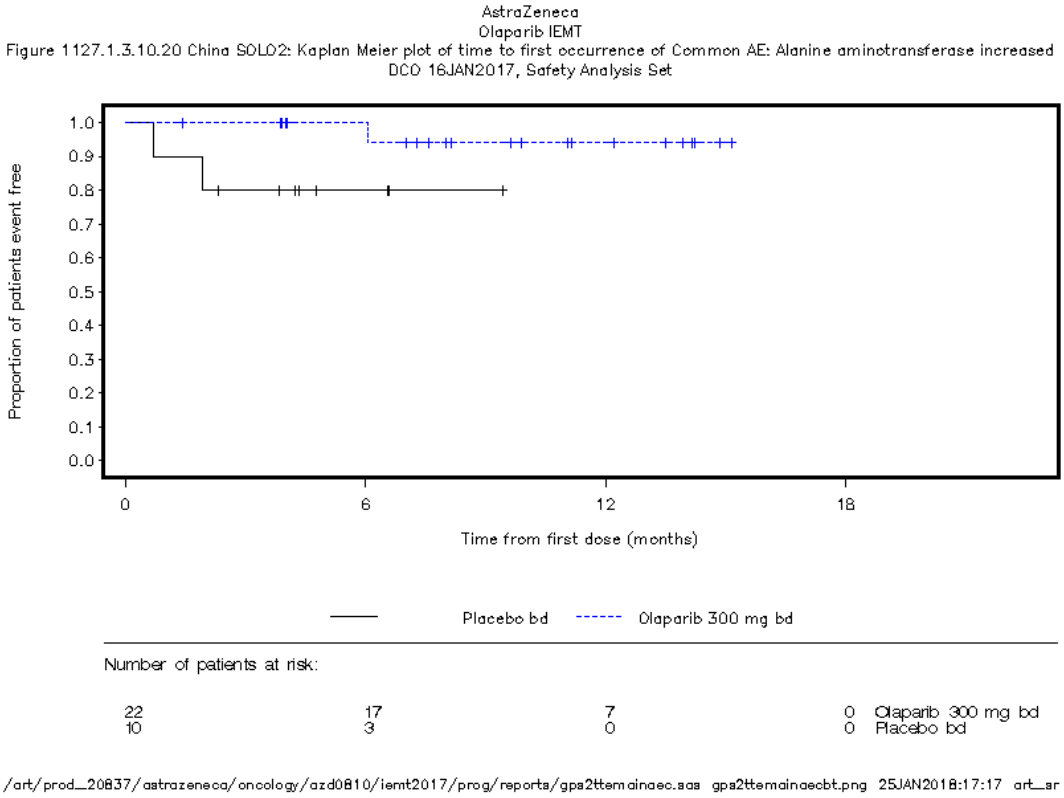


Abbildung 4G-182: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erhöhte Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

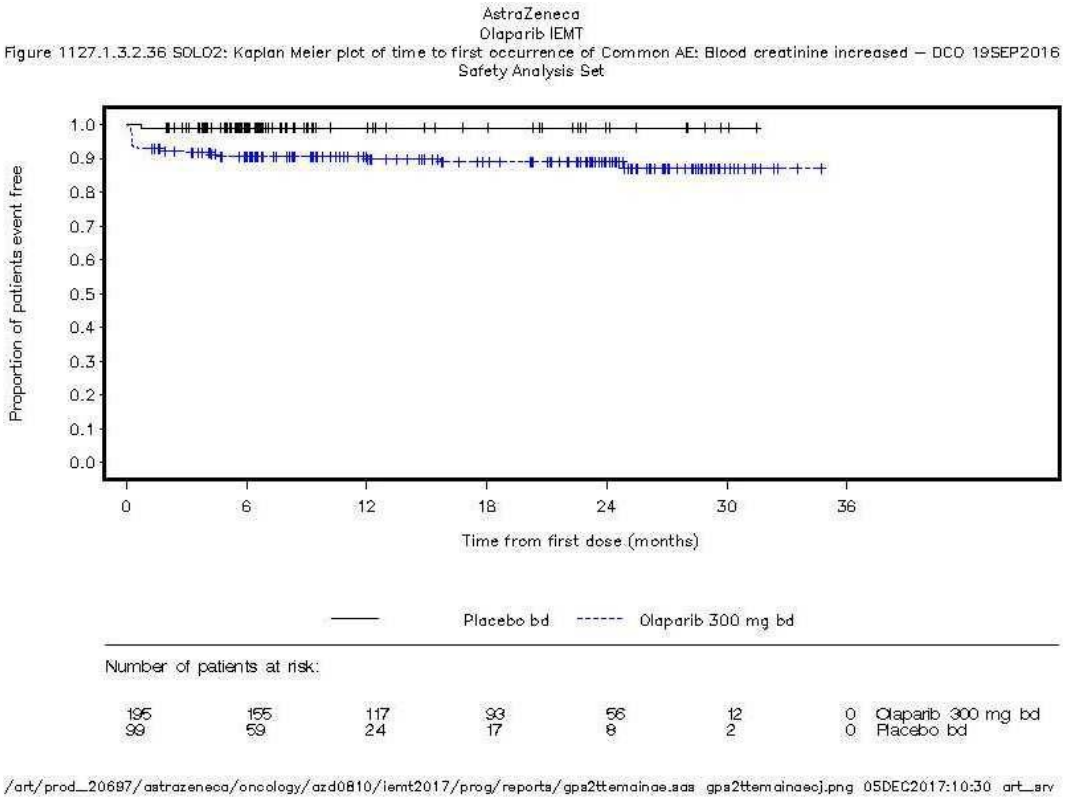


Abbildung 4G-183: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

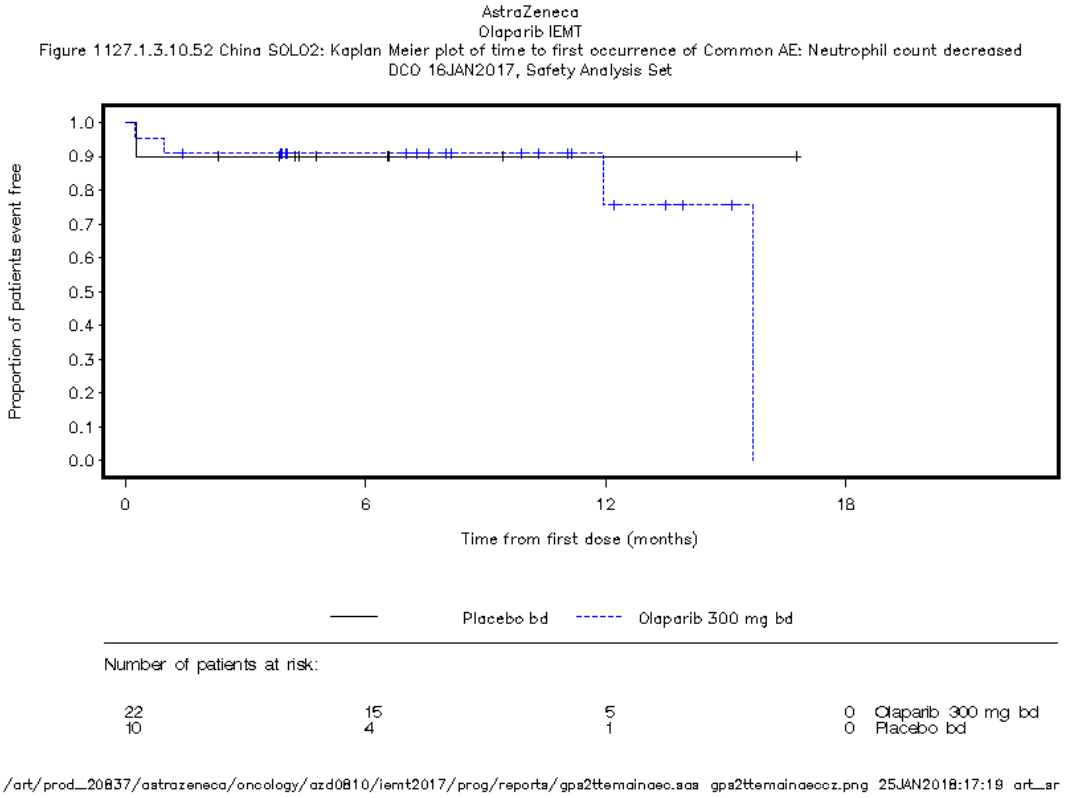


Abbildung 4G-184: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

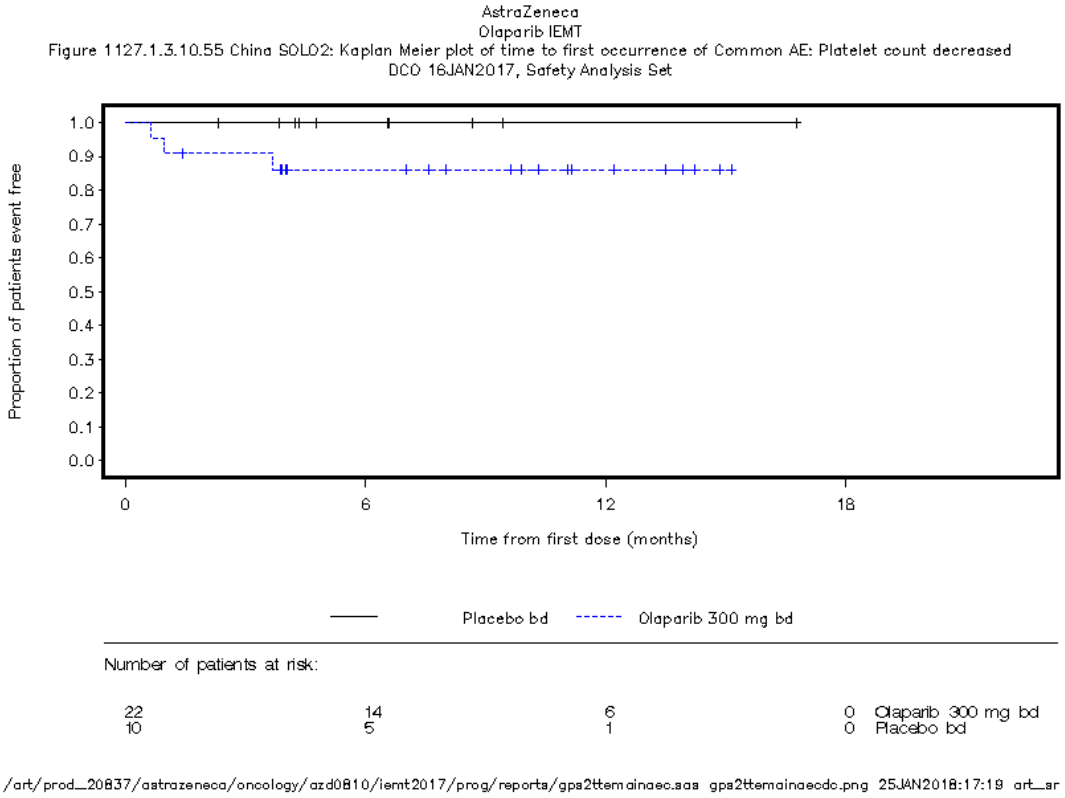


Abbildung 4G-185: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

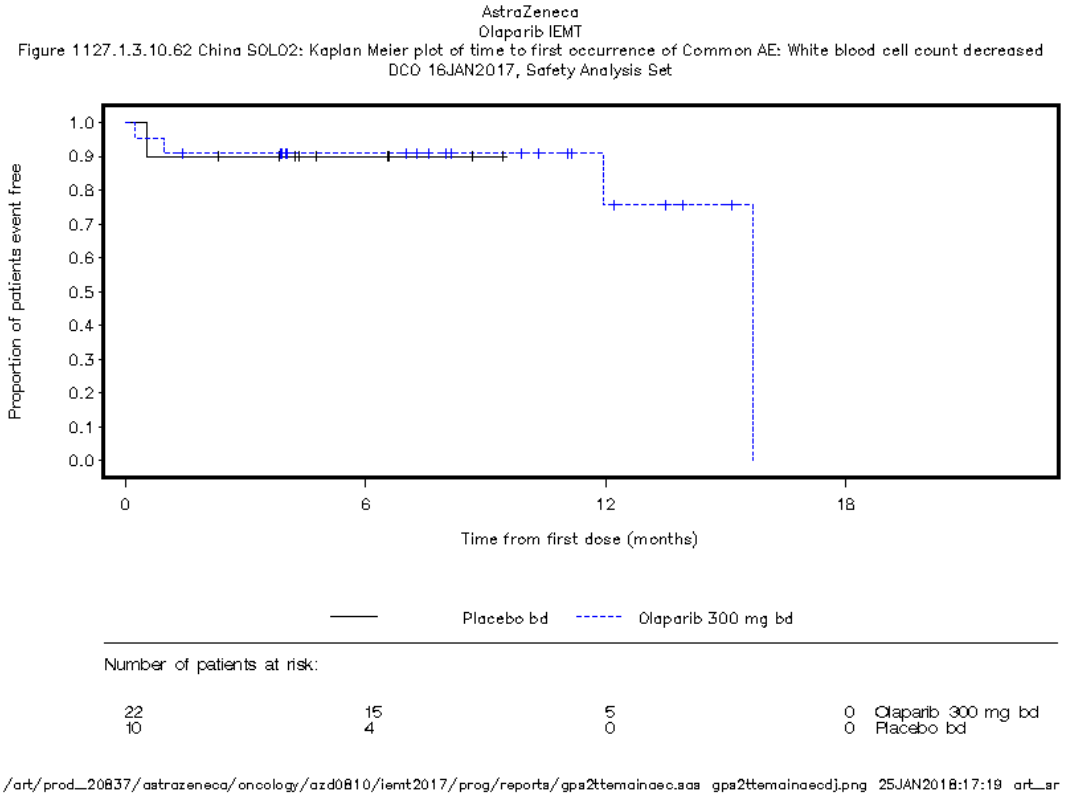


Abbildung 4G-186: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

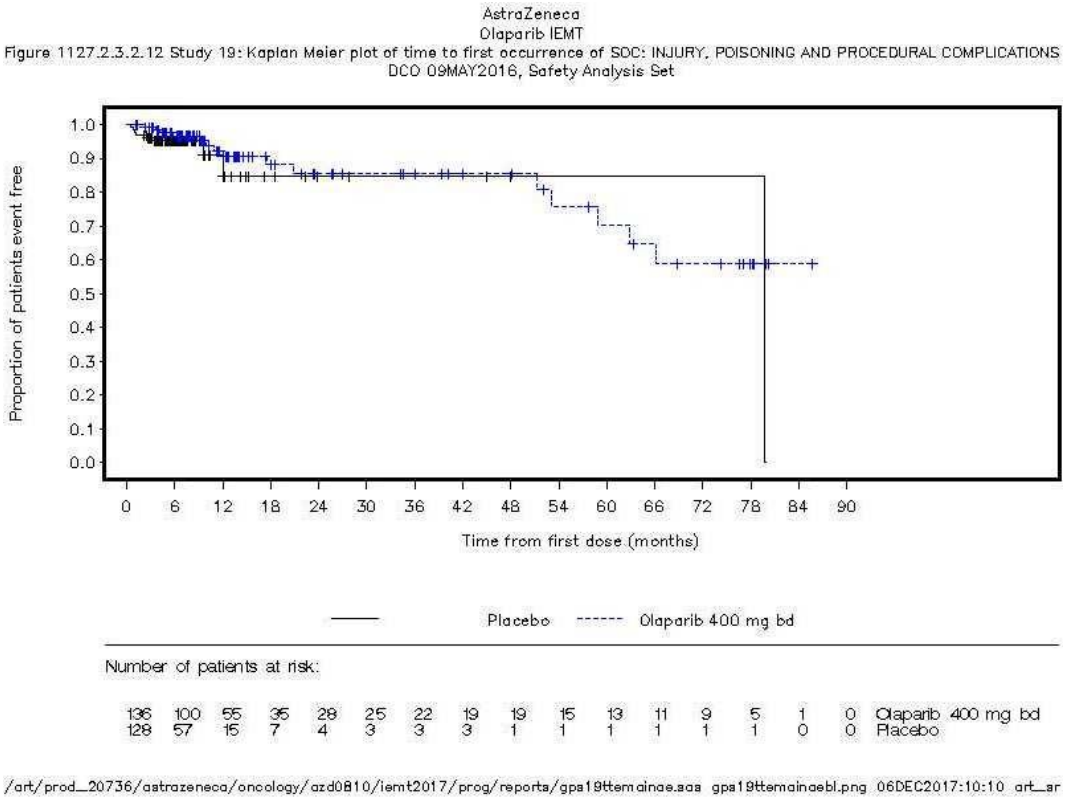


Abbildung 4G-187: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

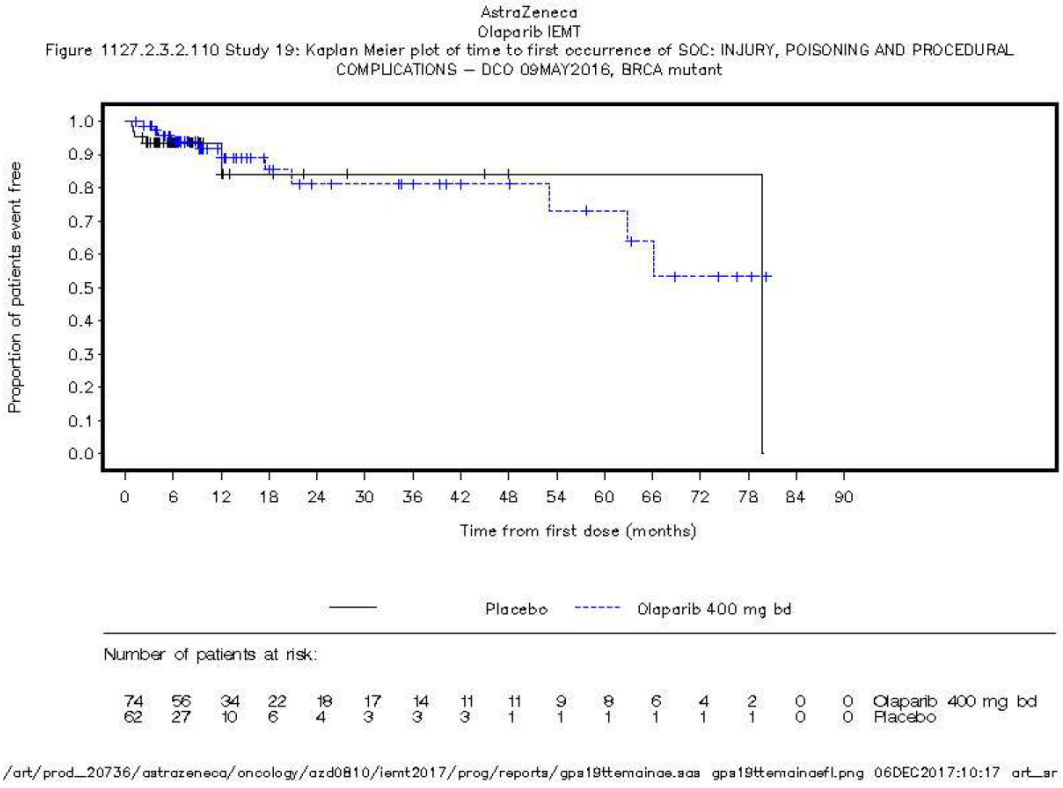


Abbildung 4G-188: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

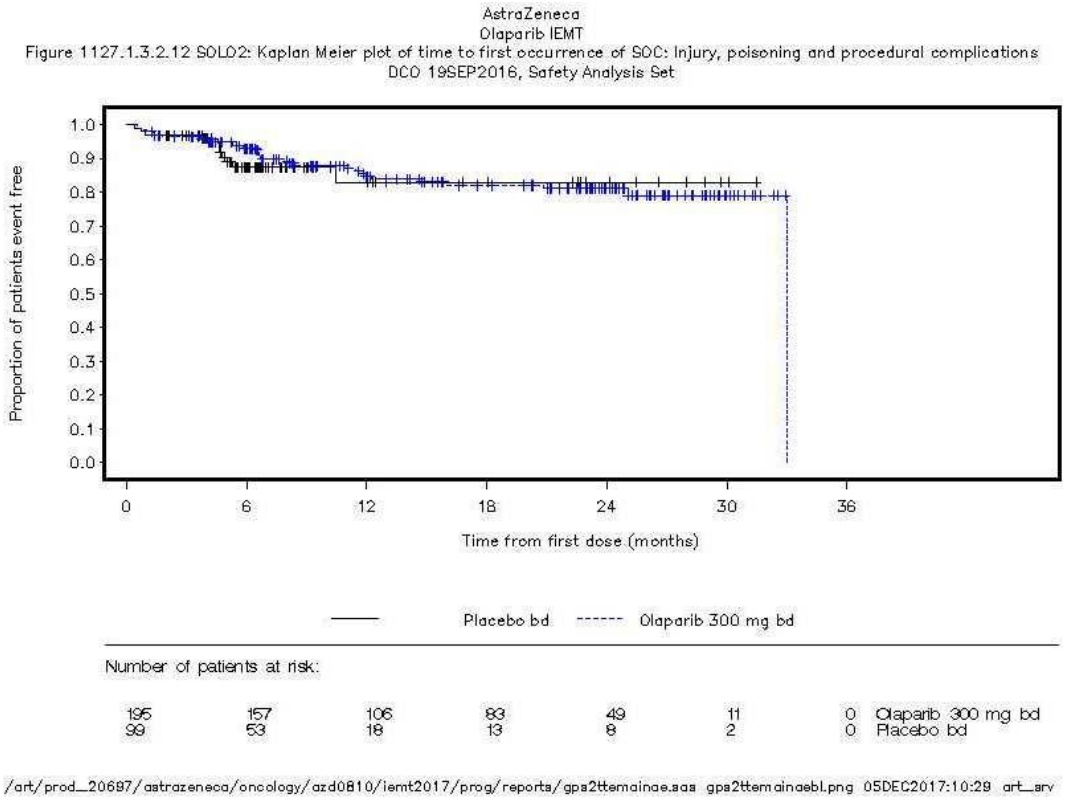


Abbildung 4G-189: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

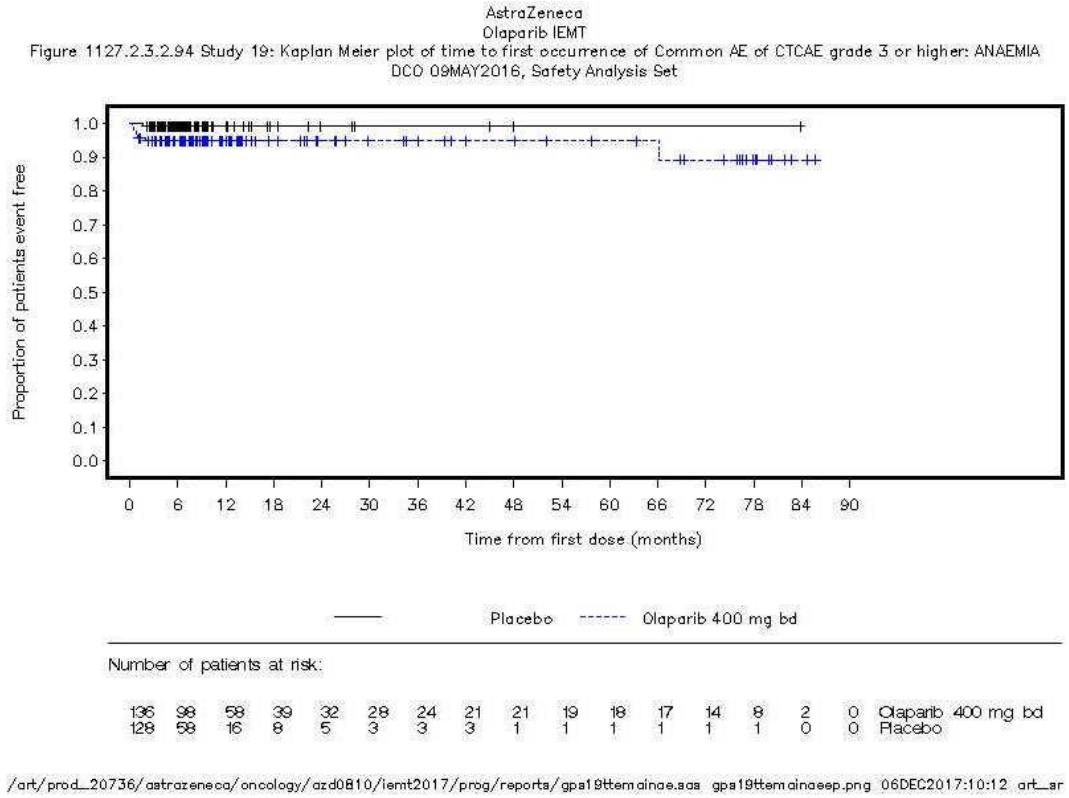


Abbildung 4G-190: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

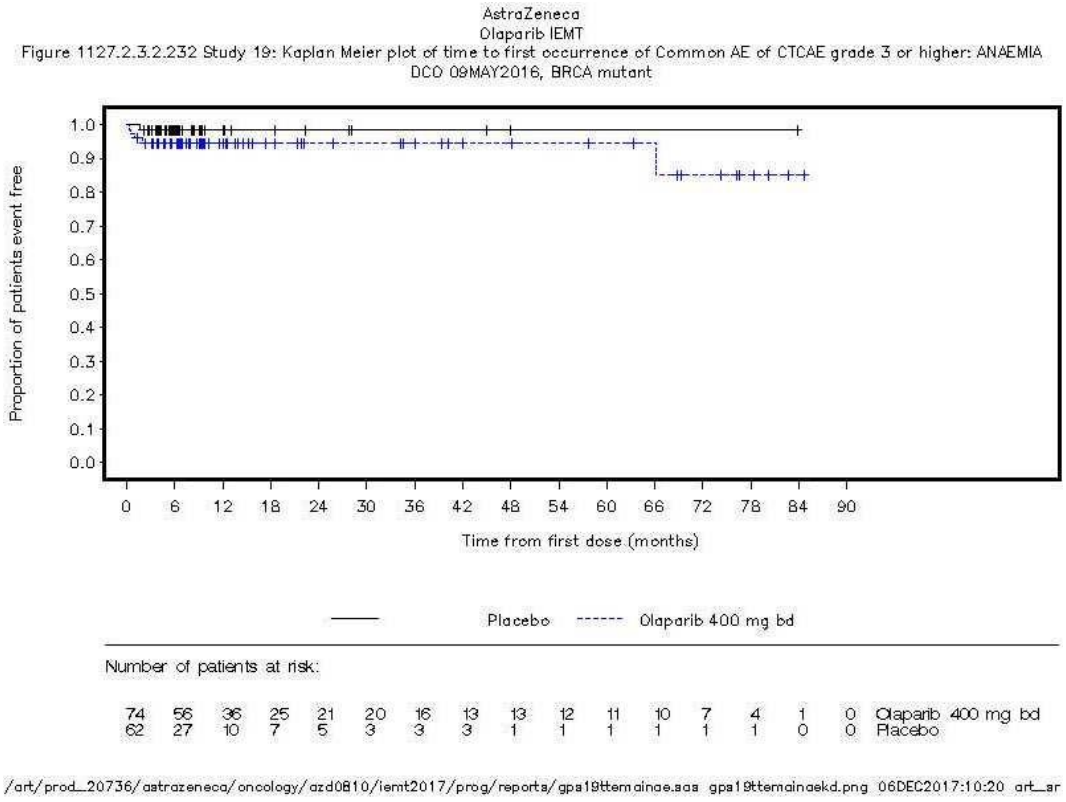


Abbildung 4G-191: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

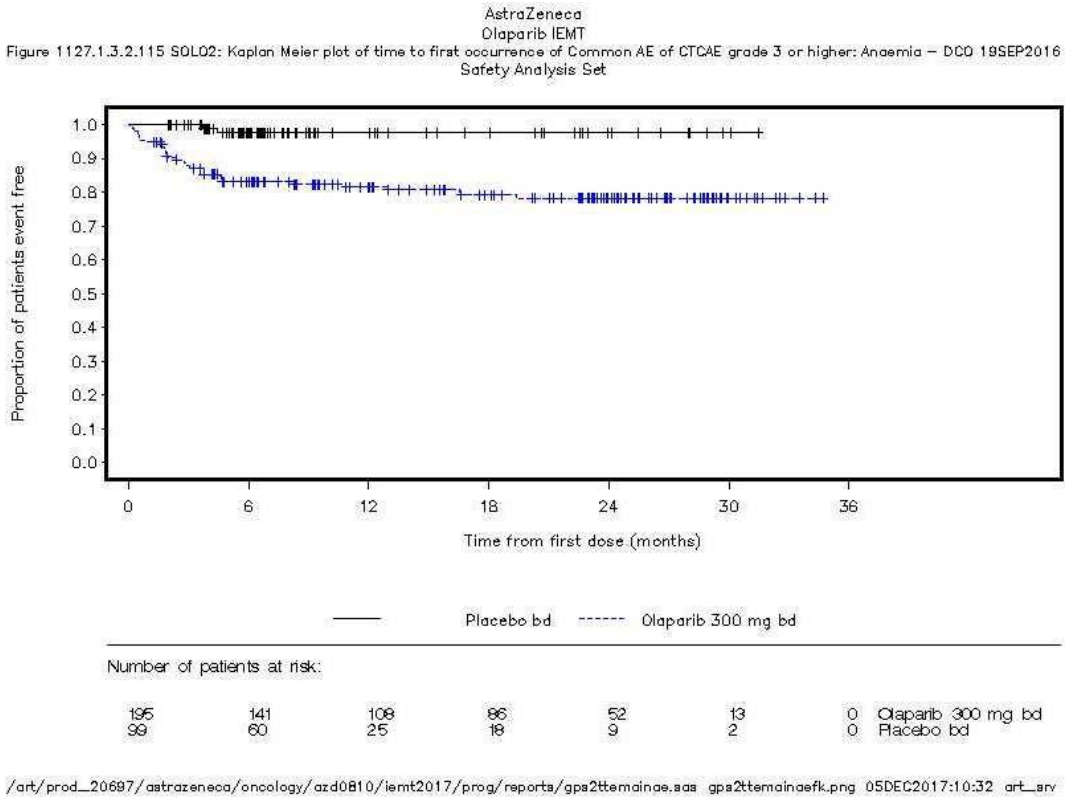


Abbildung 4G-192: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

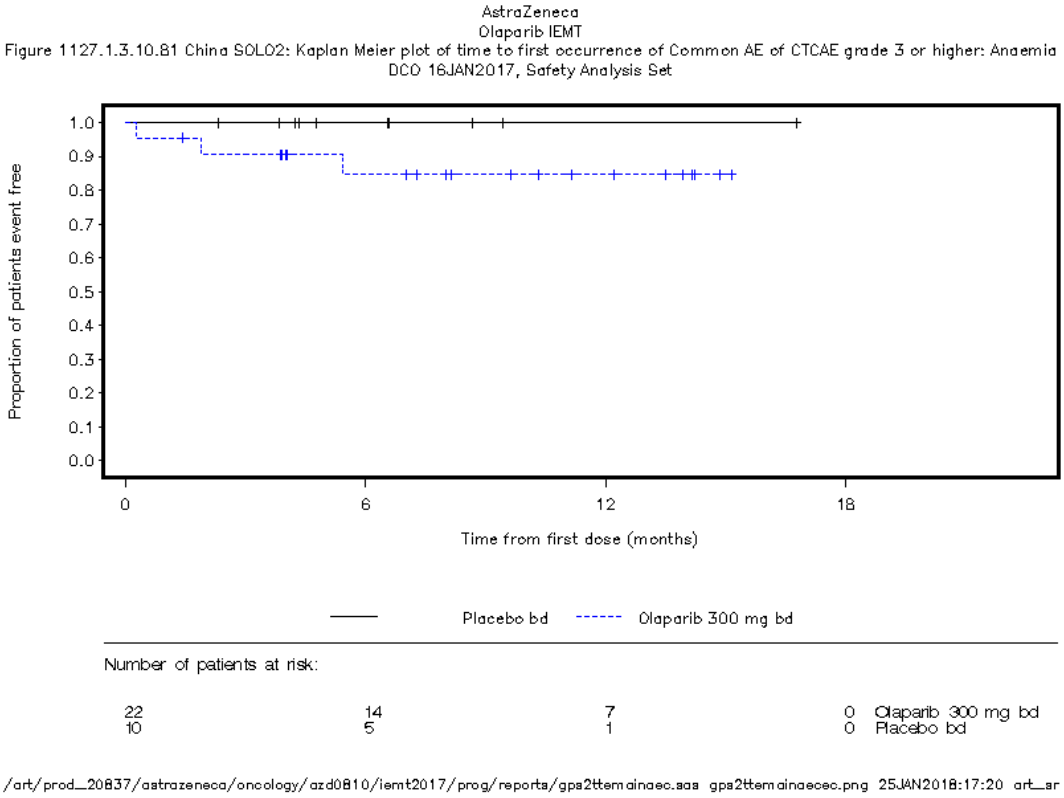


Abbildung 4G-193: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

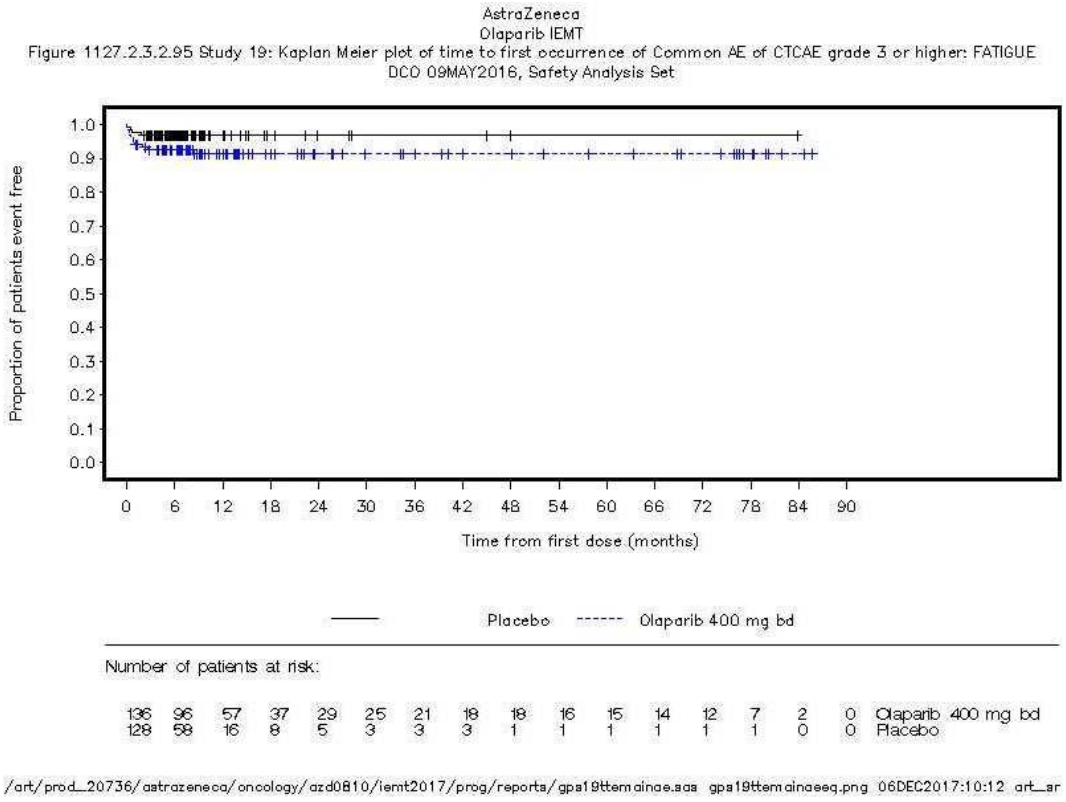


Abbildung 4G-194: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

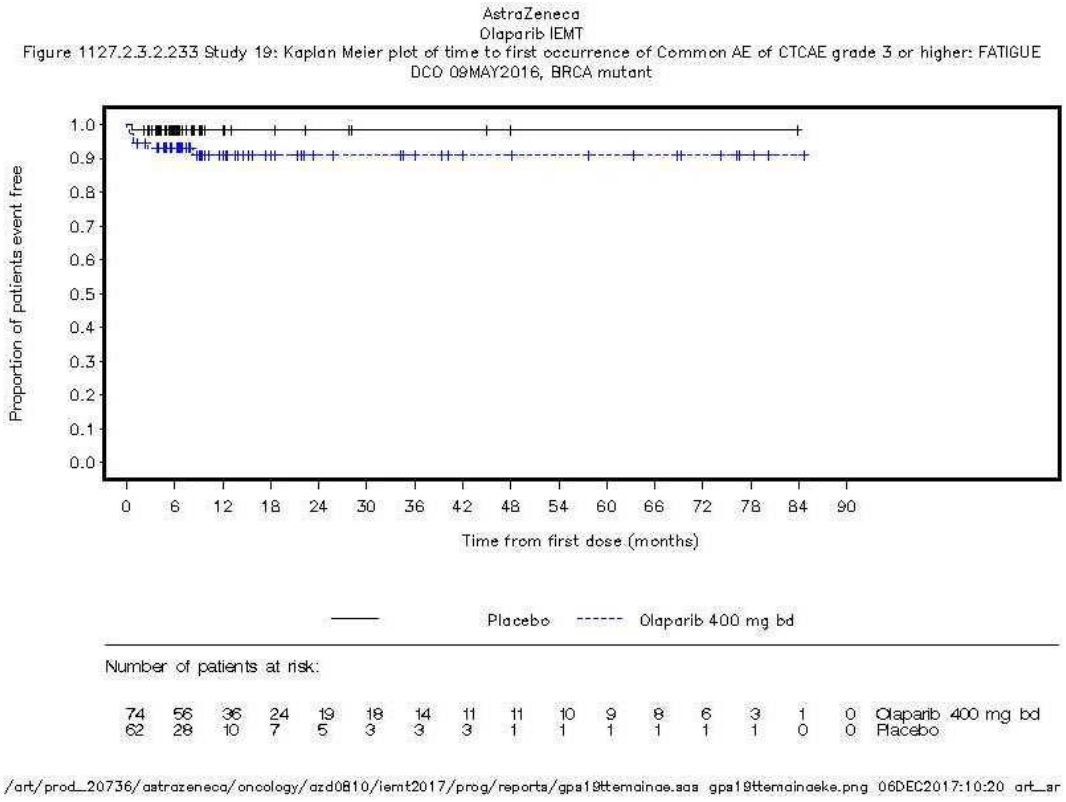


Abbildung 4G-195: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

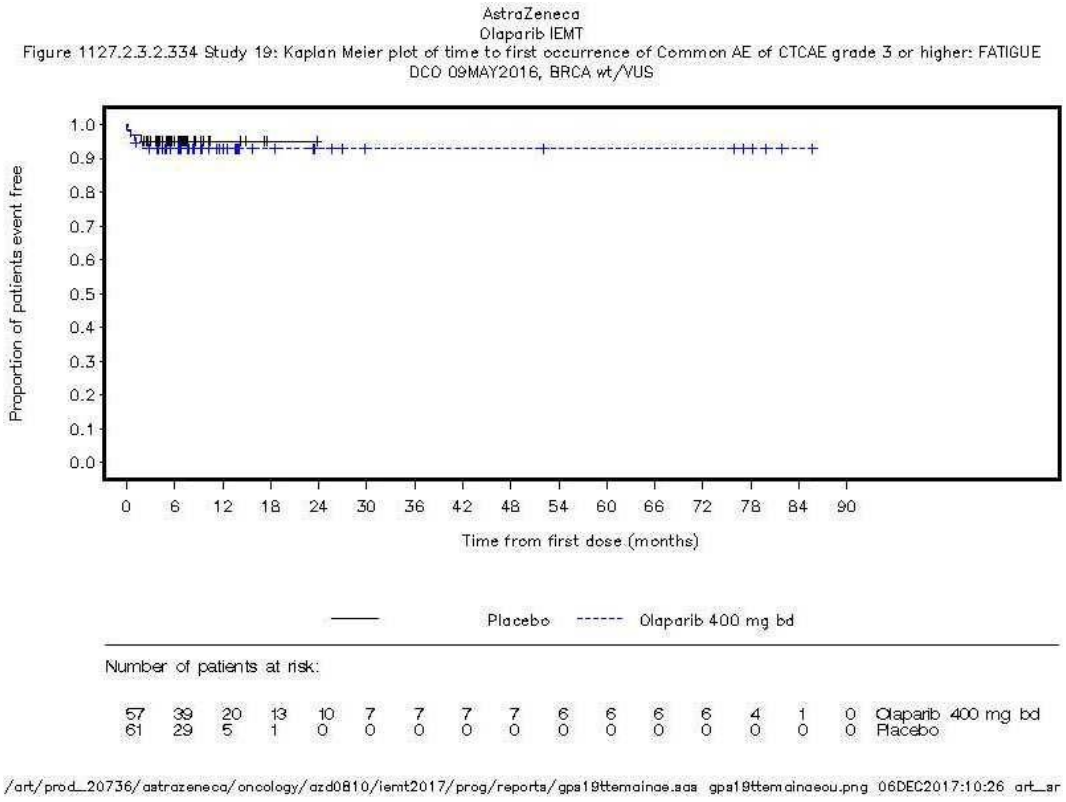


Abbildung 4G-196: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fatigue aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

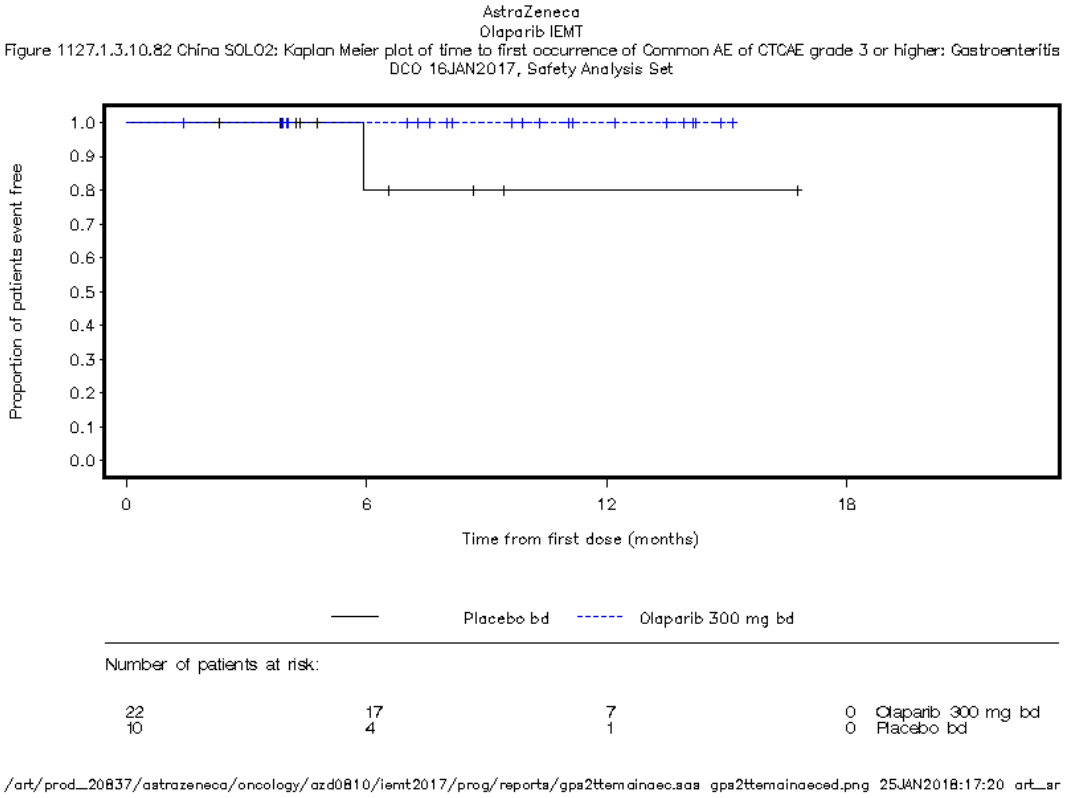


Abbildung 4G-197: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastroenteritis aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

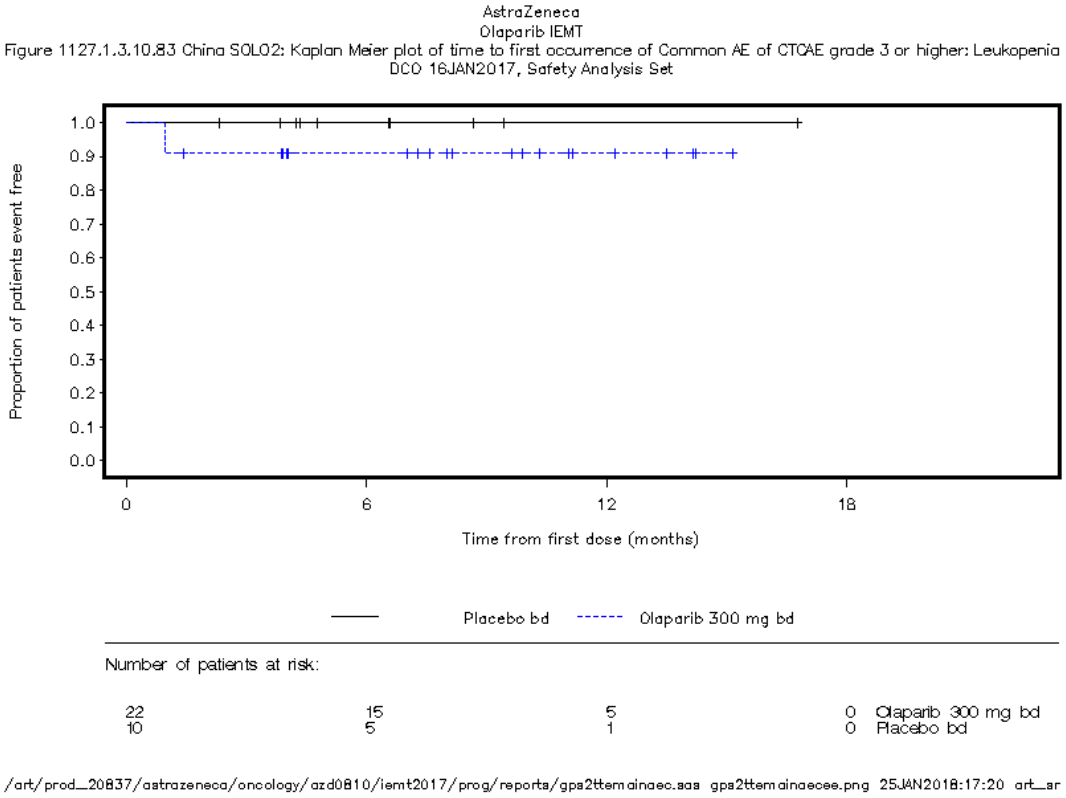


Abbildung 4G-198: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

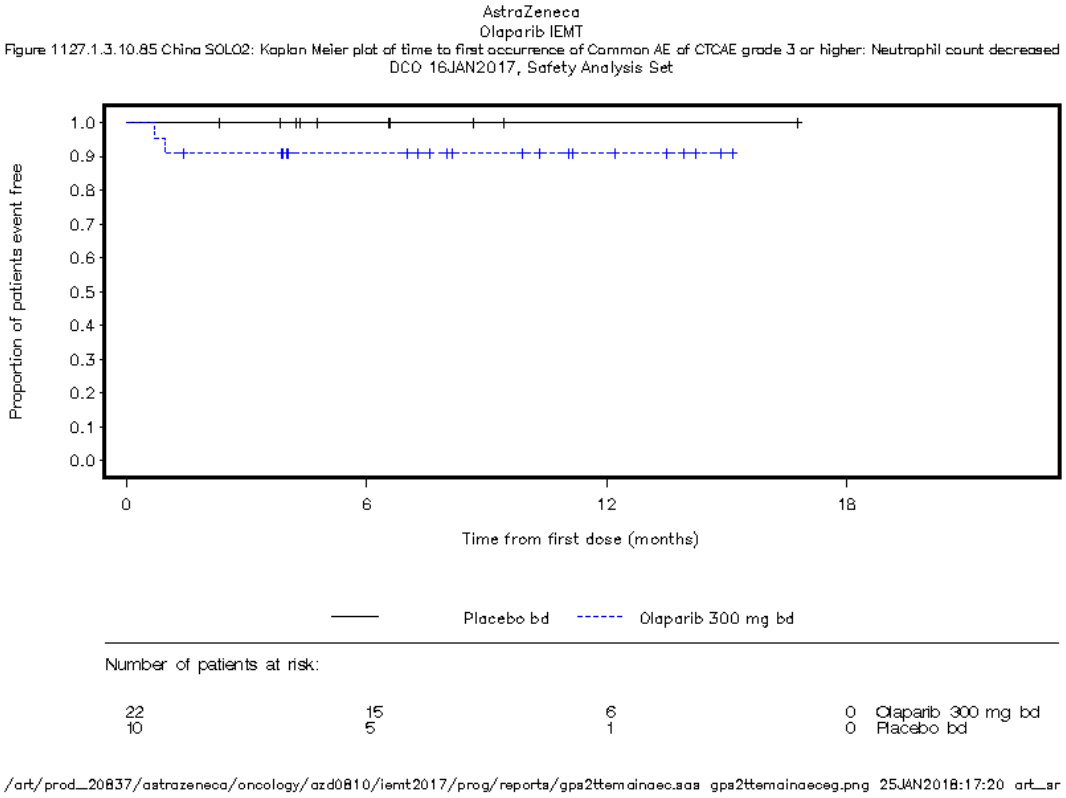


Abbildung 4G-199: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutrophilenzahl erniedrigt aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

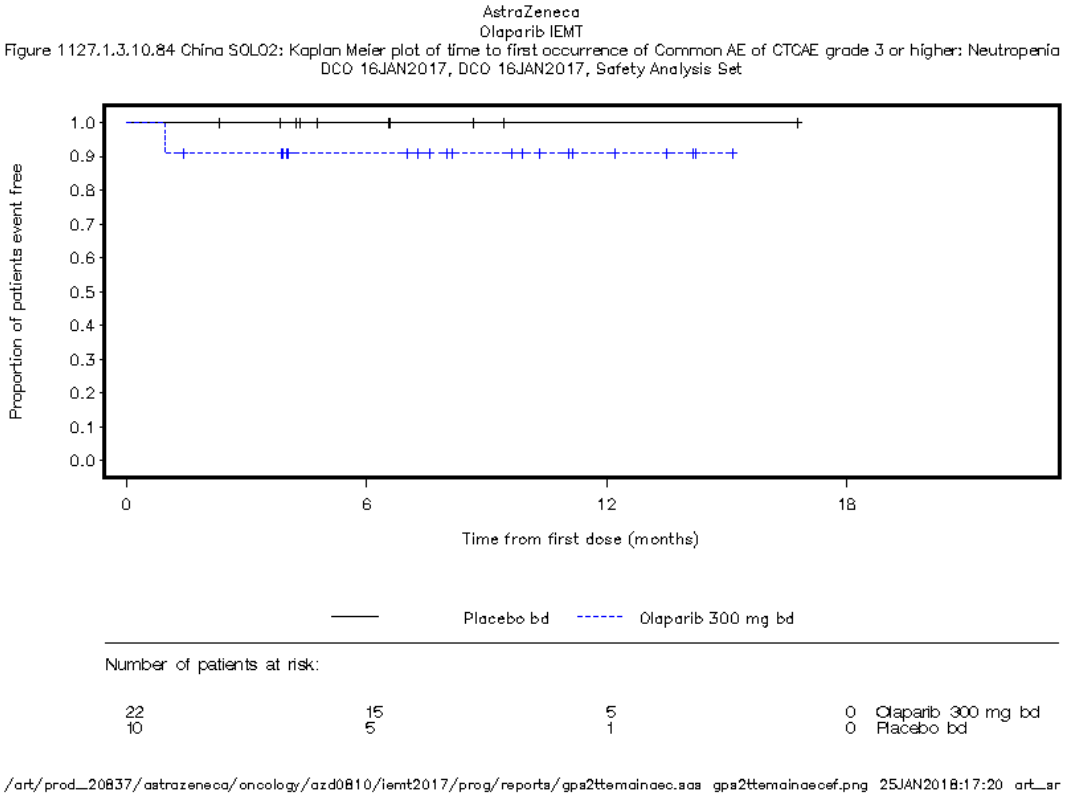


Abbildung 4G-200: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

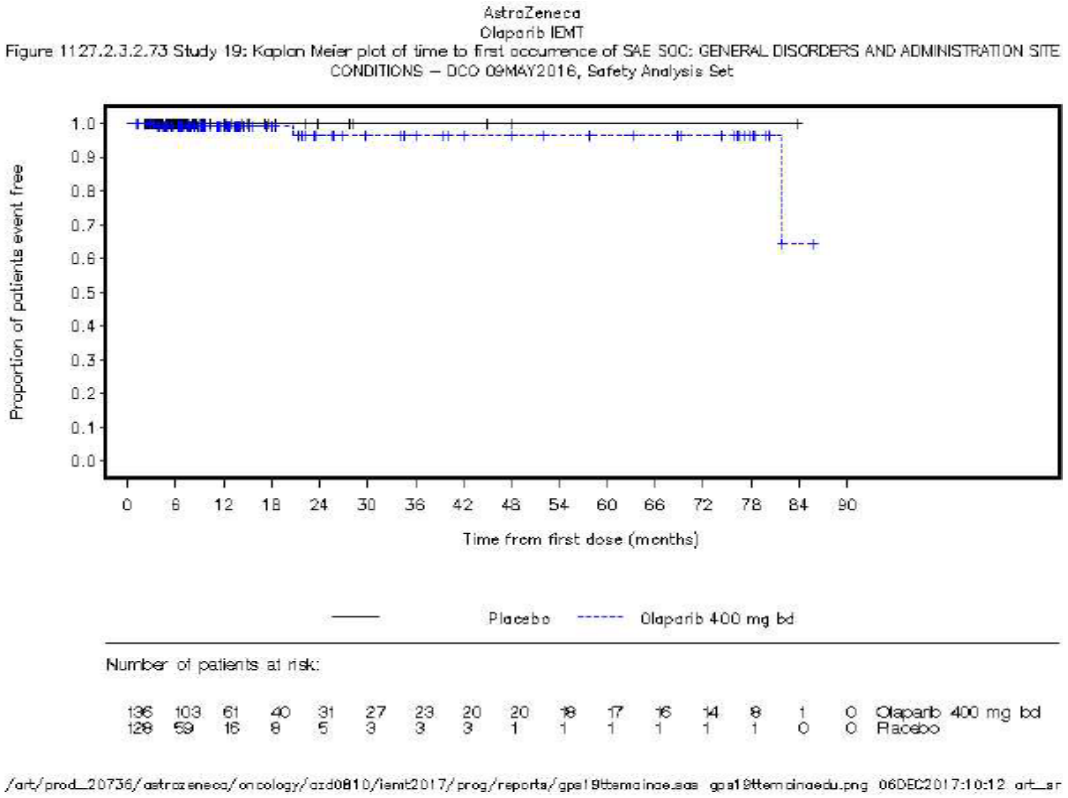


Abbildung 4G-201: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

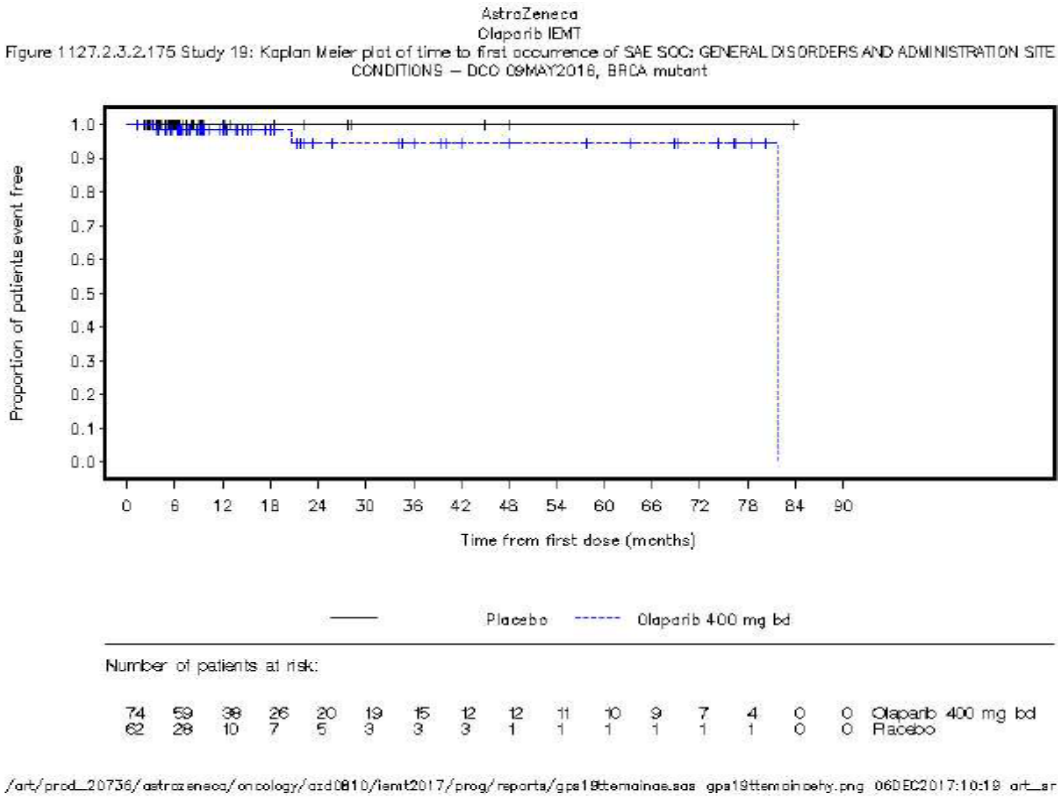


Abbildung 4G-202: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

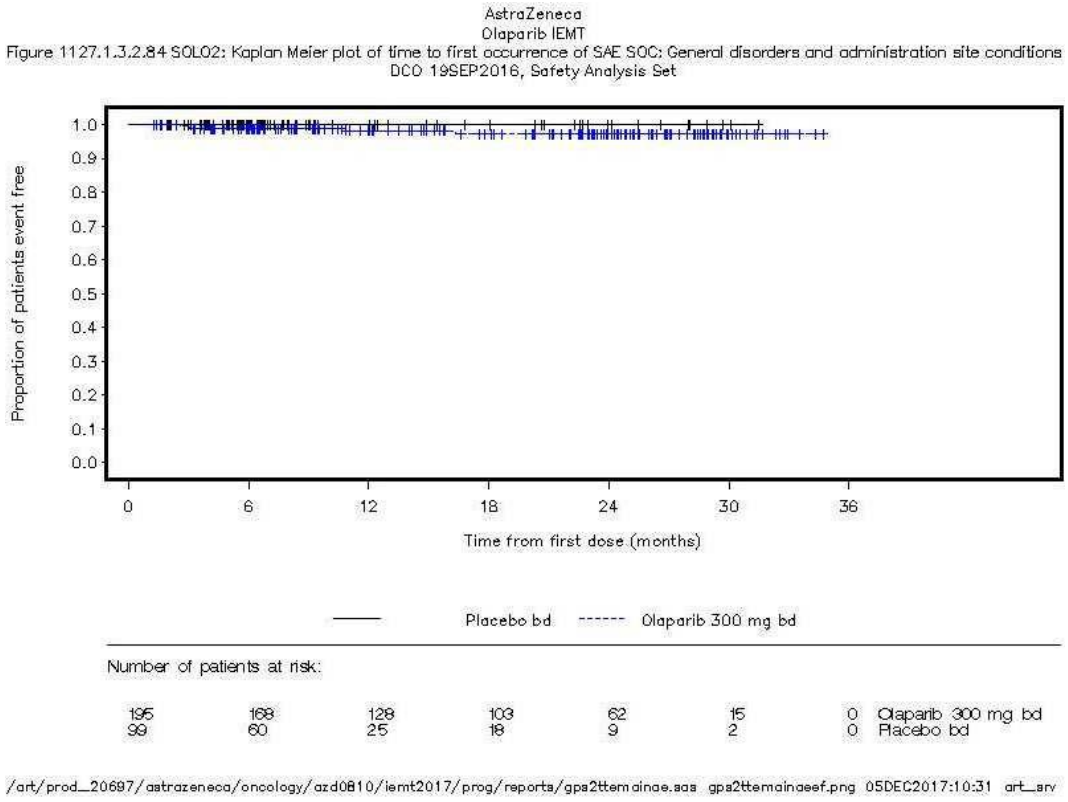


Abbildung 4G-203: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

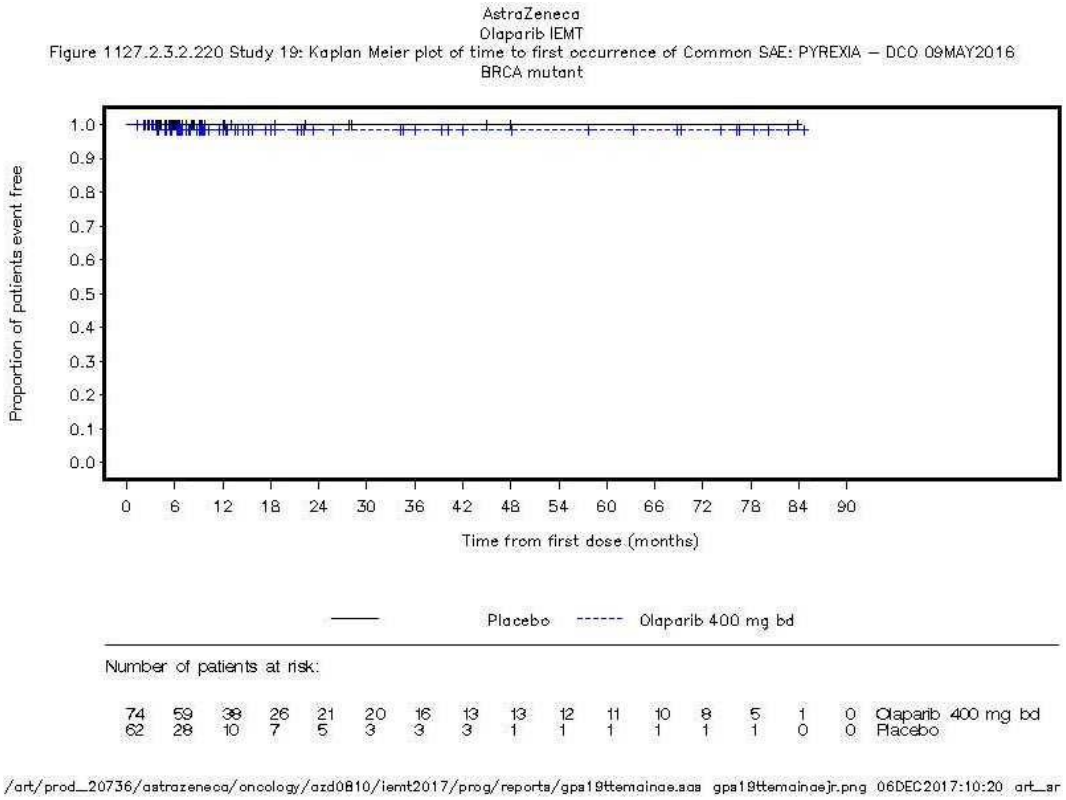


Abbildung 4G-204: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fieber (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

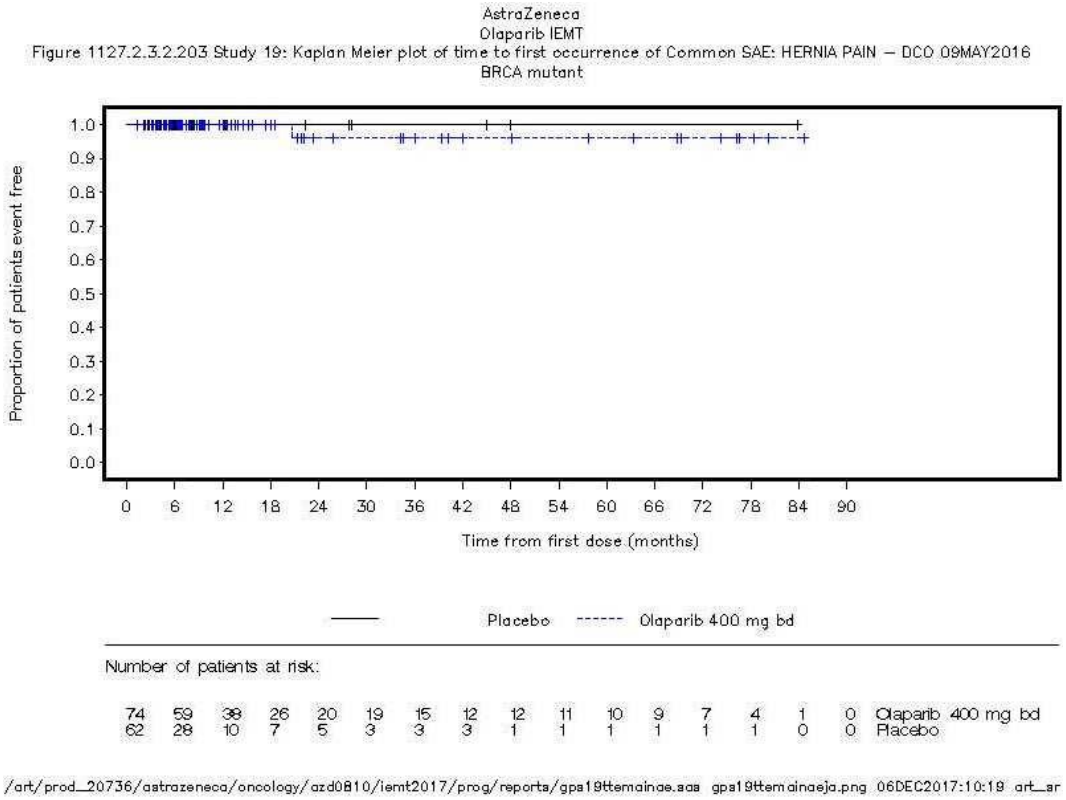


Abbildung 4G-205: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hernienschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

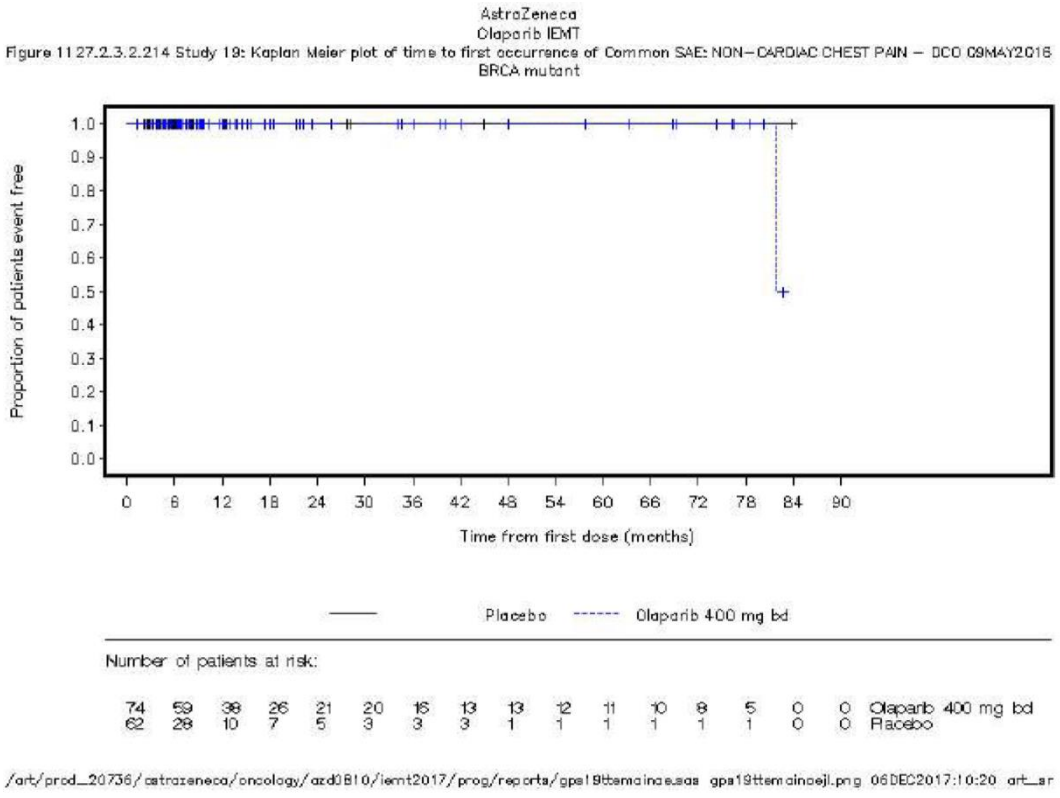


Abbildung 4G-206: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

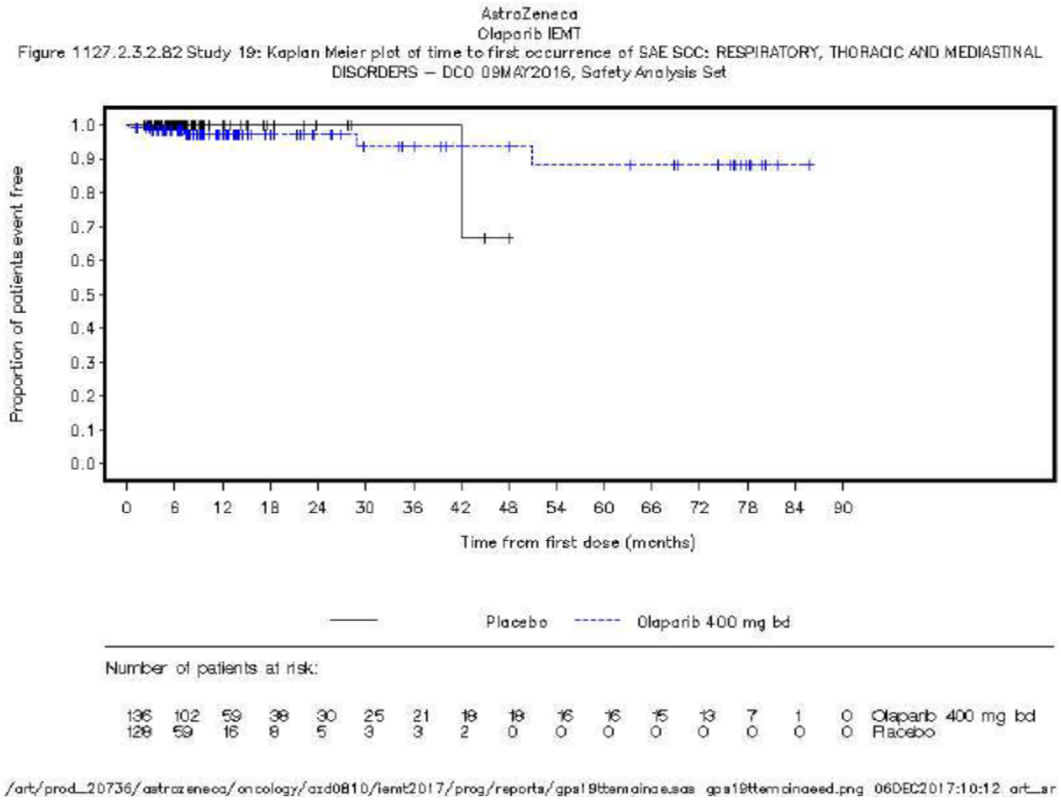


Abbildung 4G-207: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

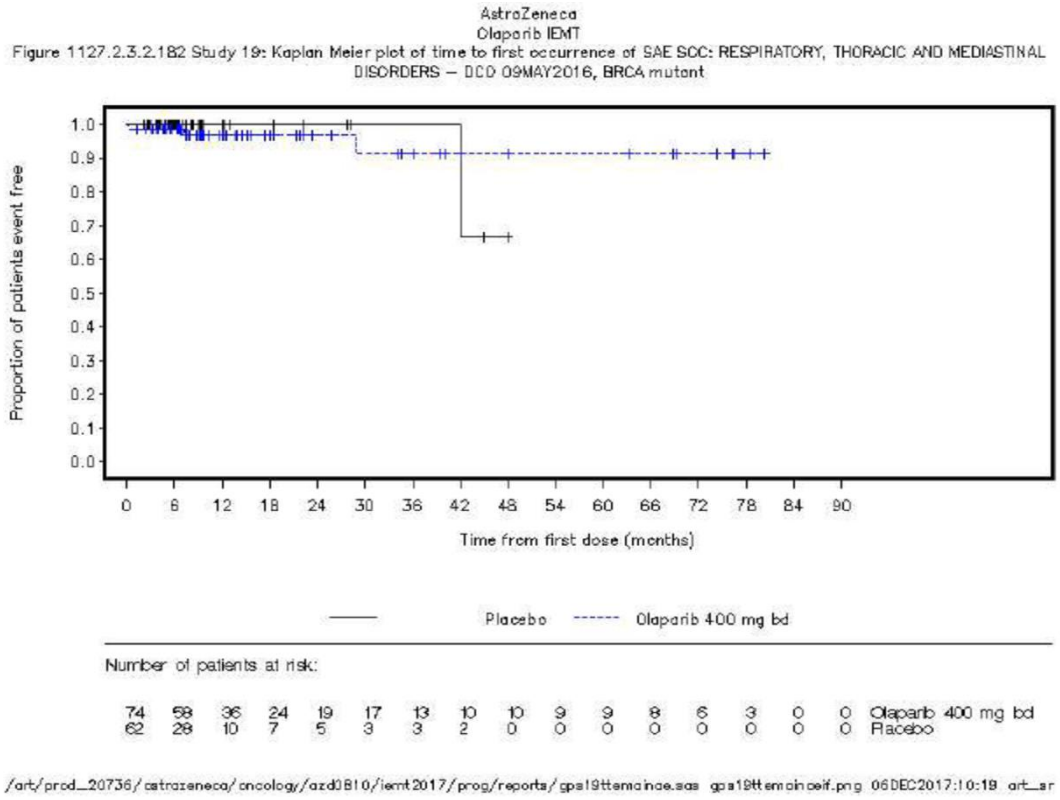


Abbildung 4G-208: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

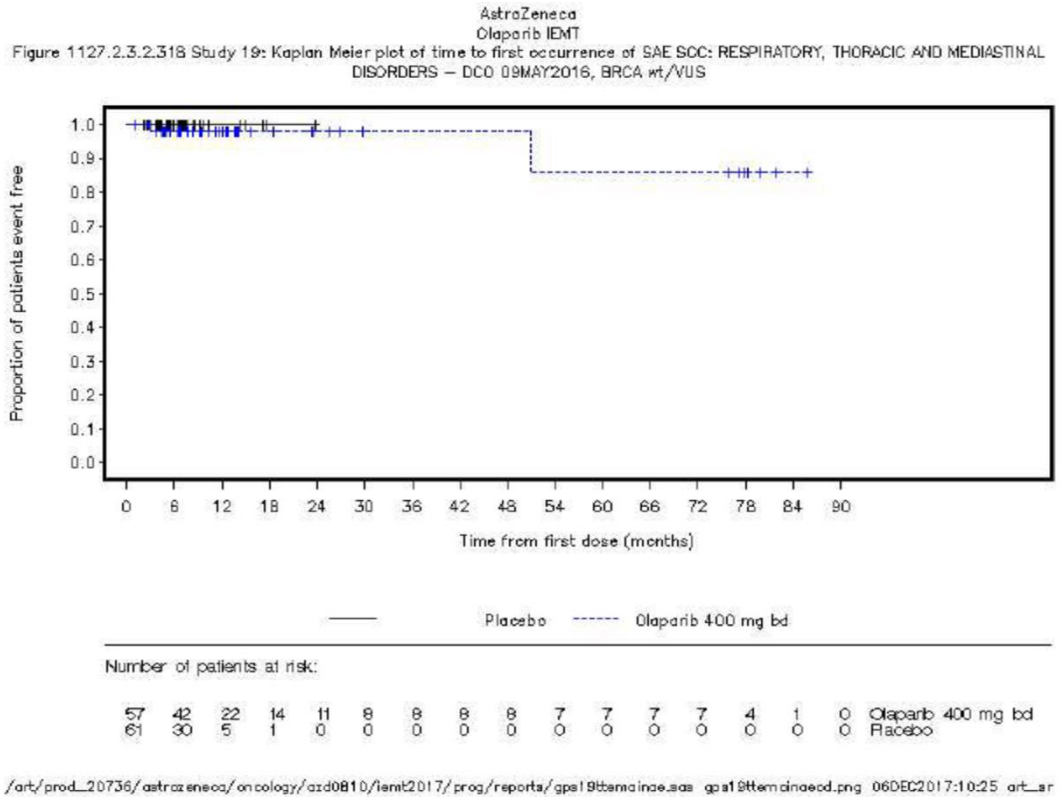


Abbildung 4G-209: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

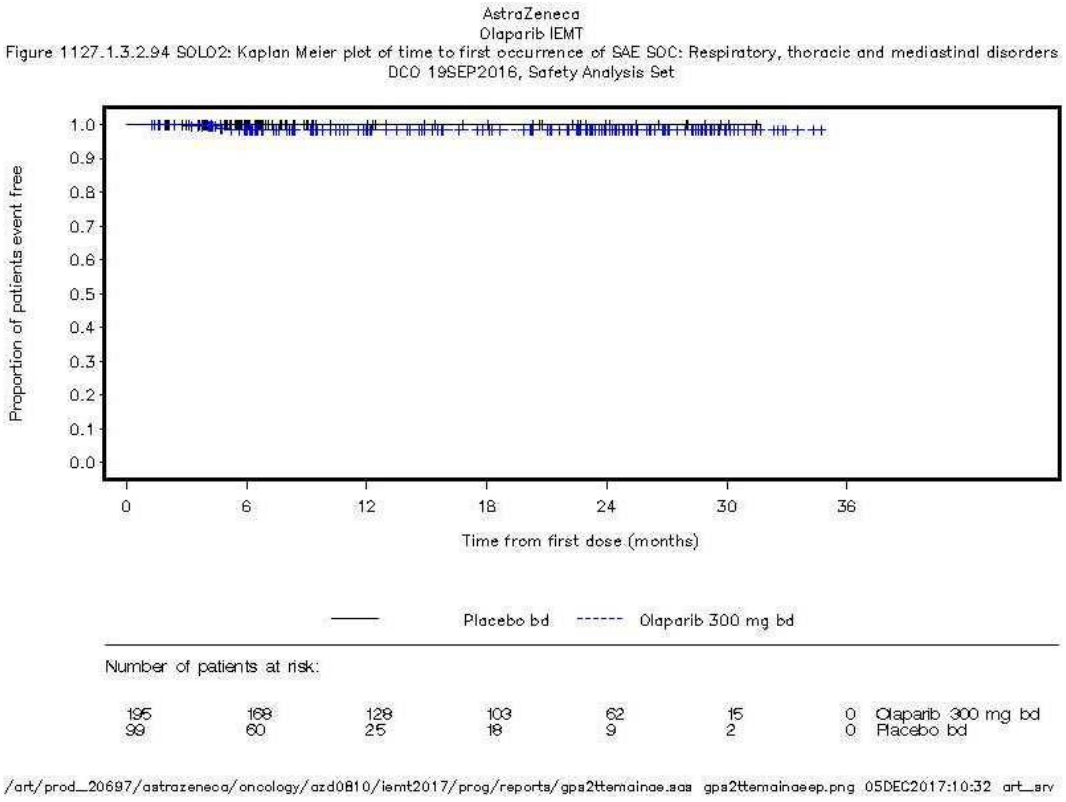


Abbildung 4G-210: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

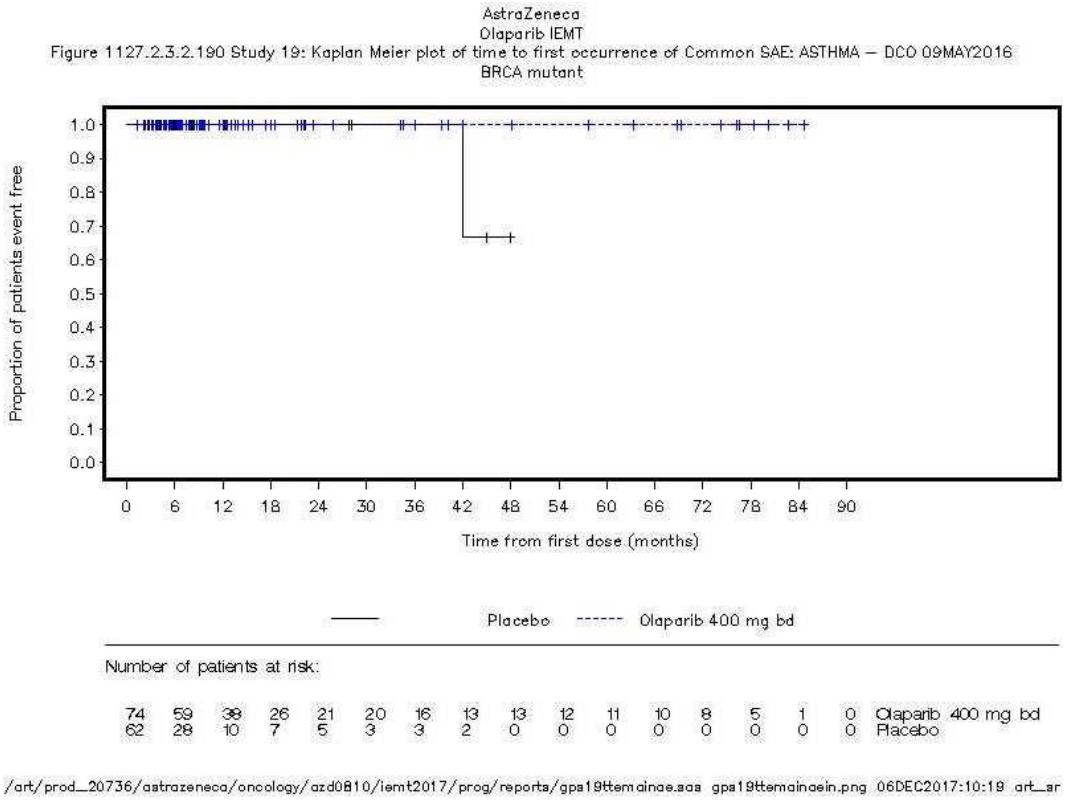


Abbildung 4G-211: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Asthma (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

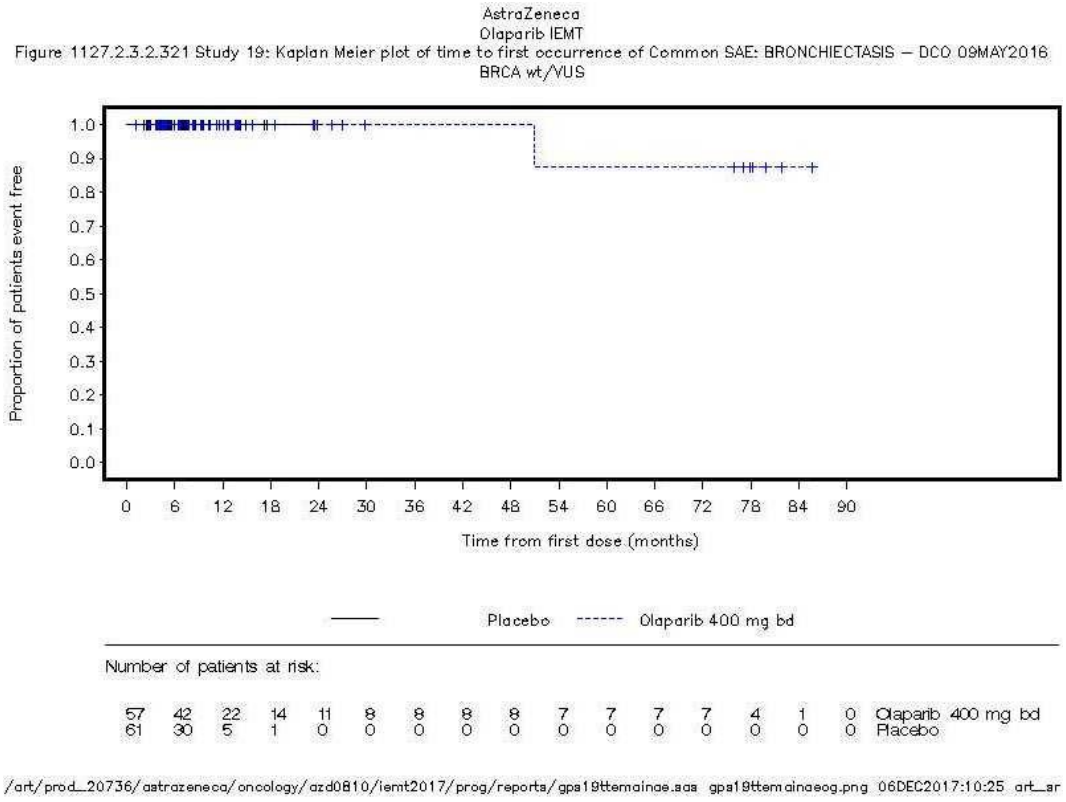


Abbildung 4G-212: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bronchiektase (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

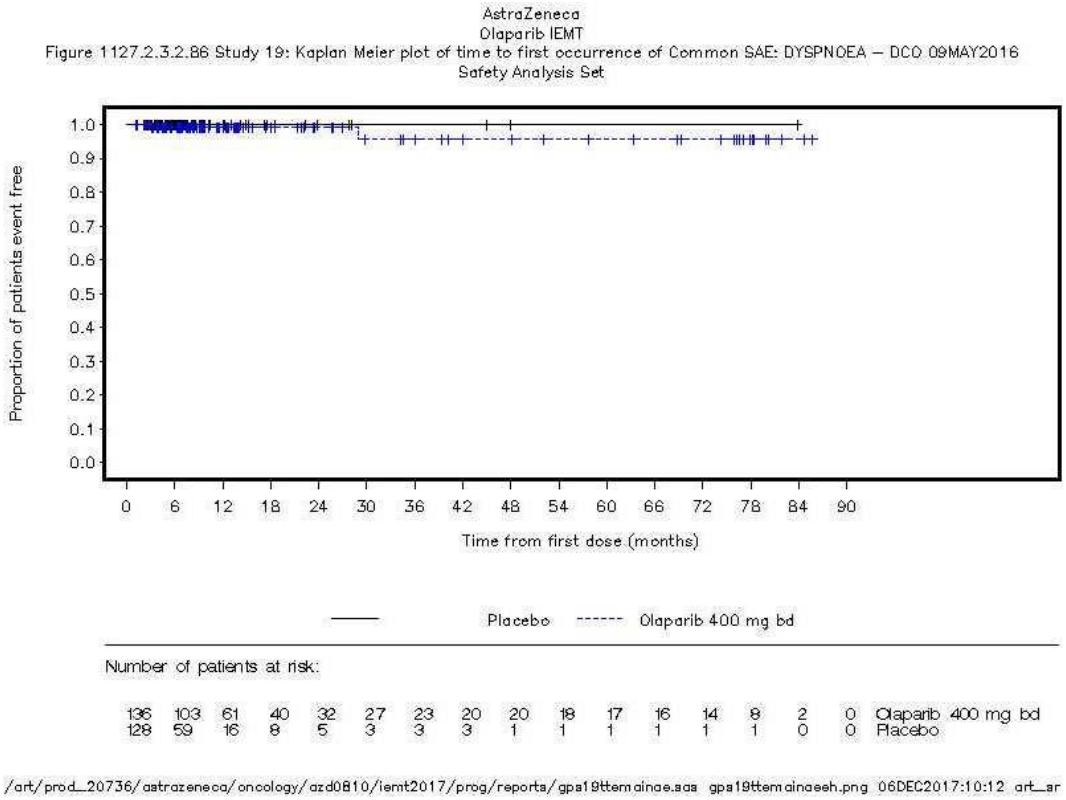


Abbildung 4G-213: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

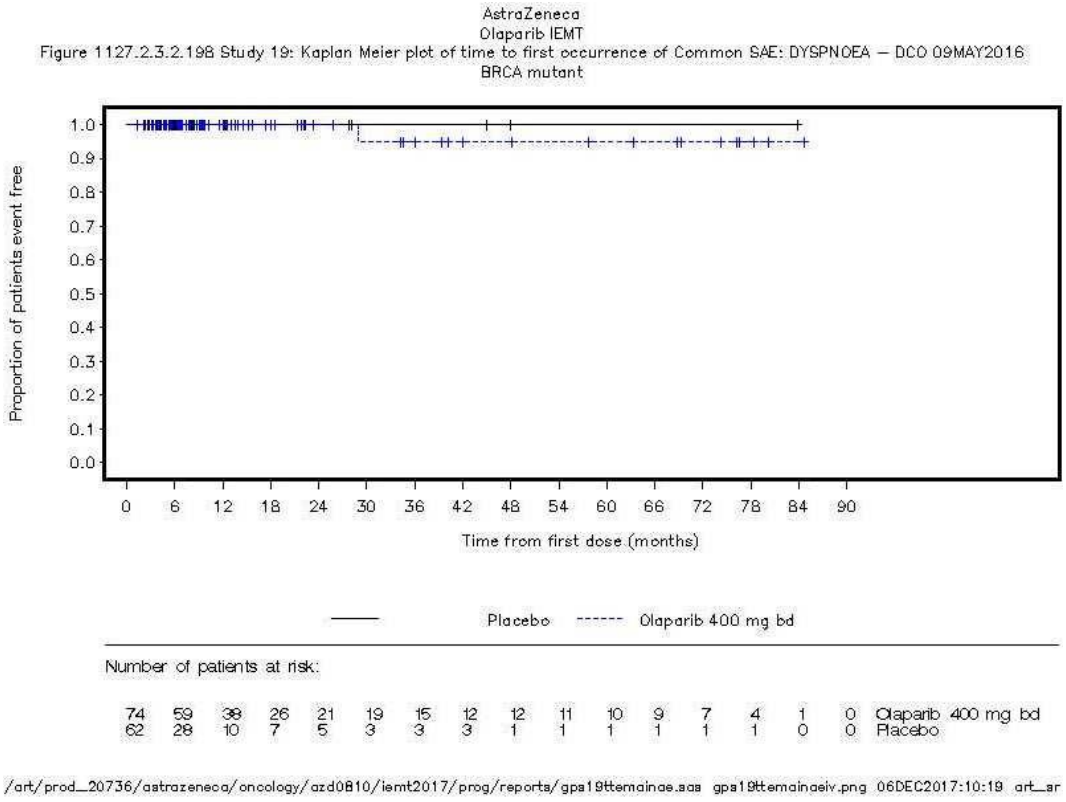


Abbildung 4G-214: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

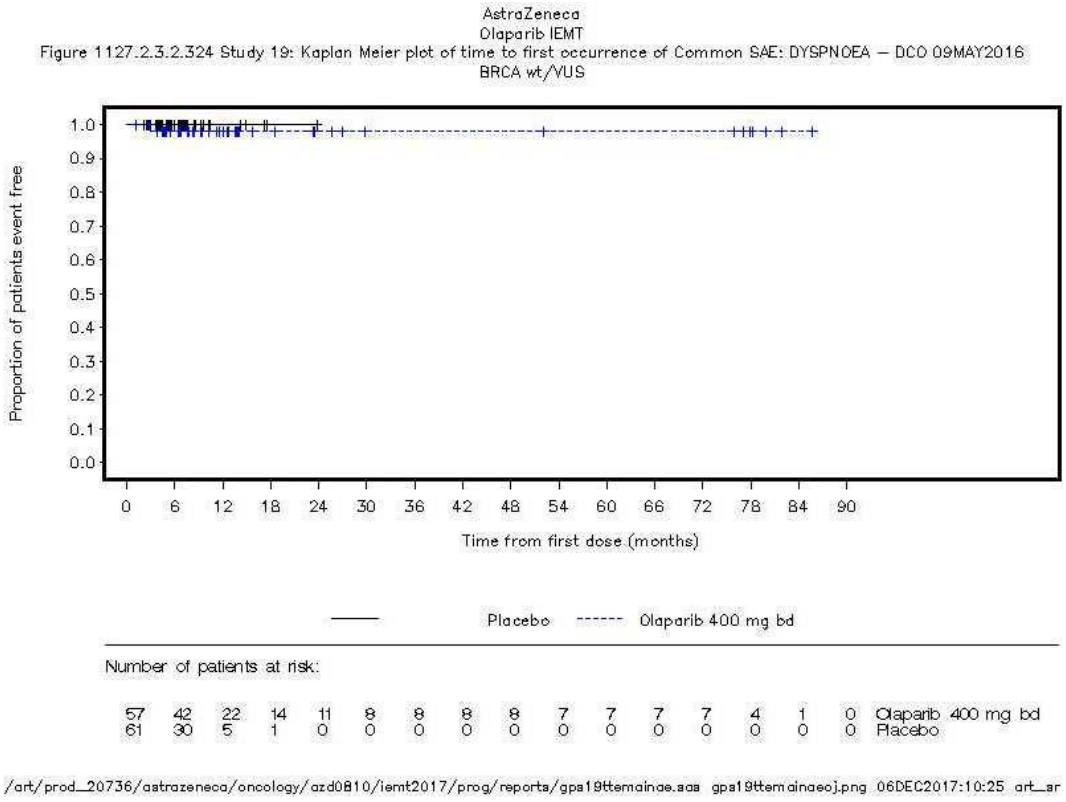


Abbildung 4G-215: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dyspnoe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

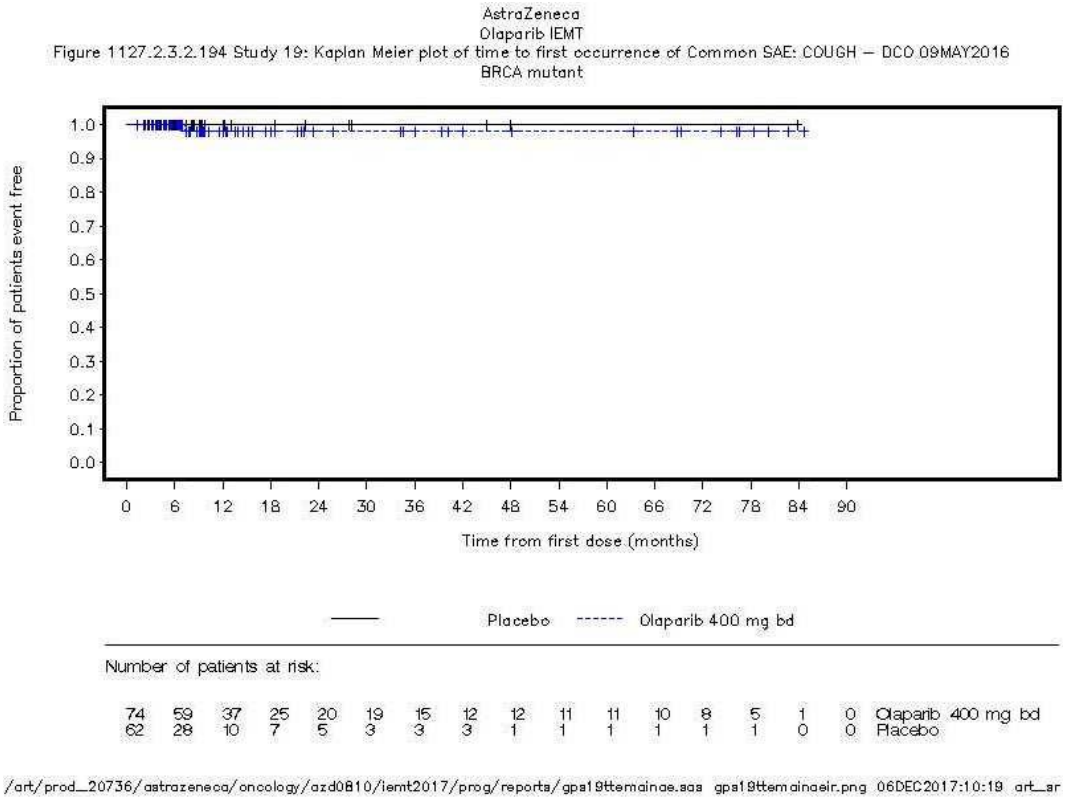


Abbildung 4G-216: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Husten (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

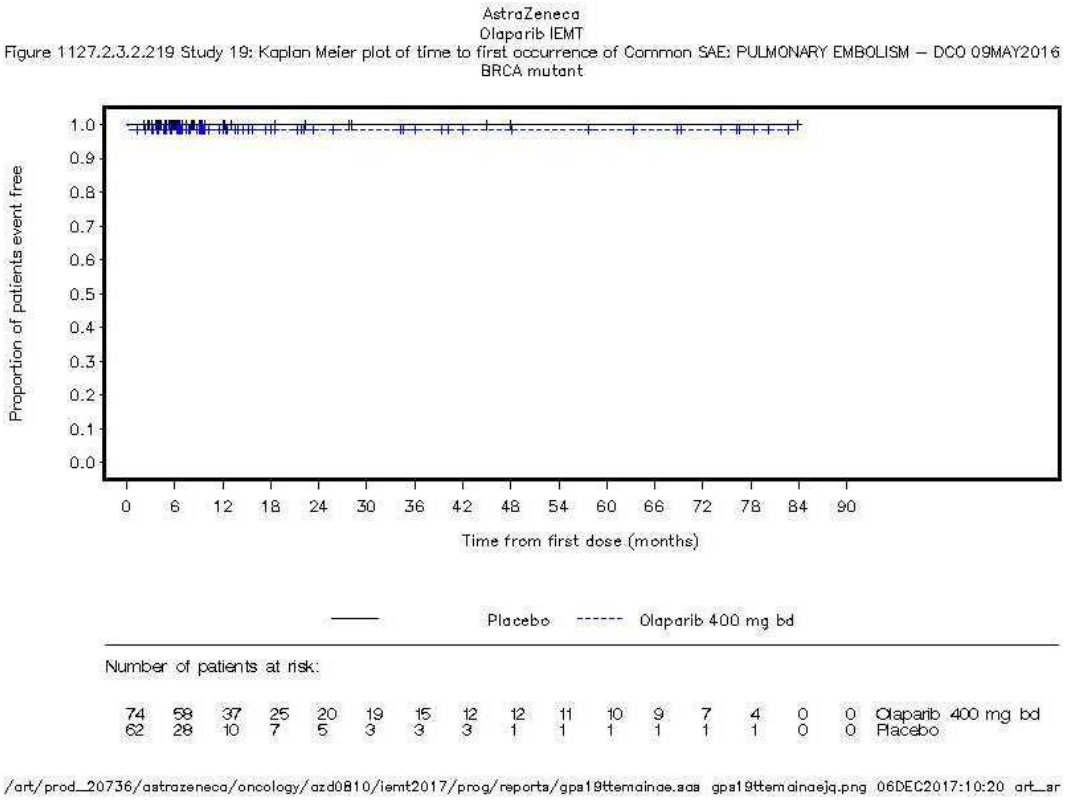


Abbildung 4G-217: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lungenembolie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

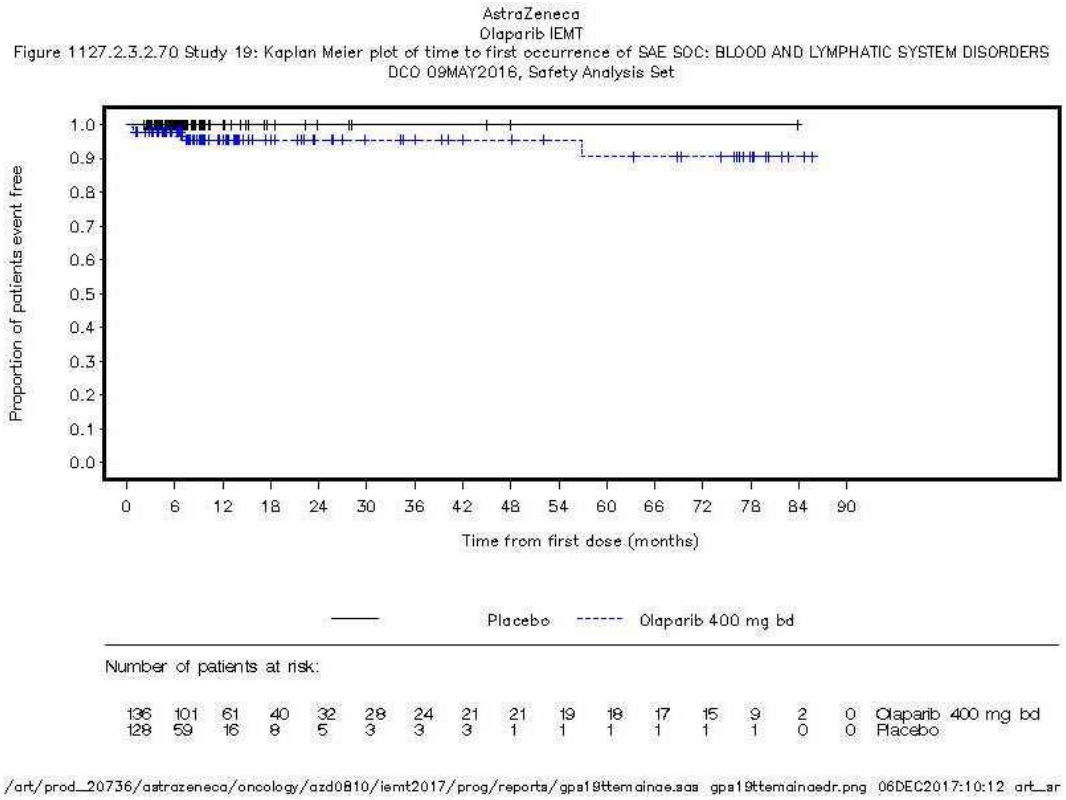


Abbildung 4G-218: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

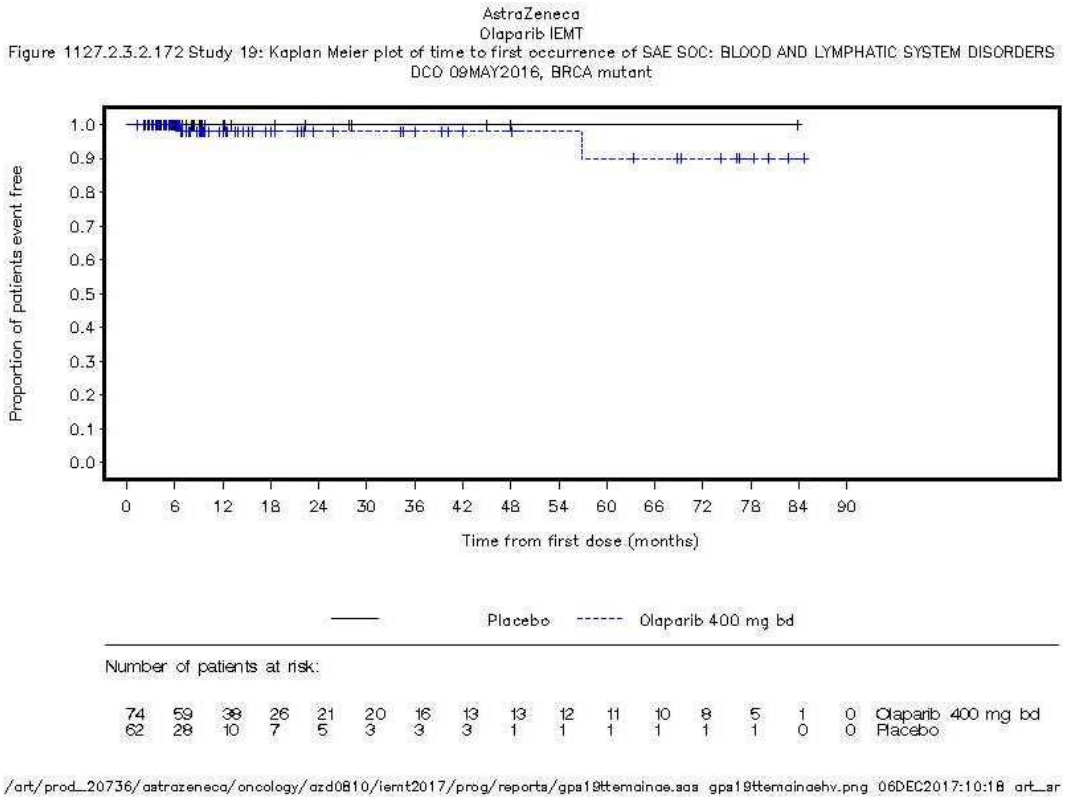


Abbildung 4G-219: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

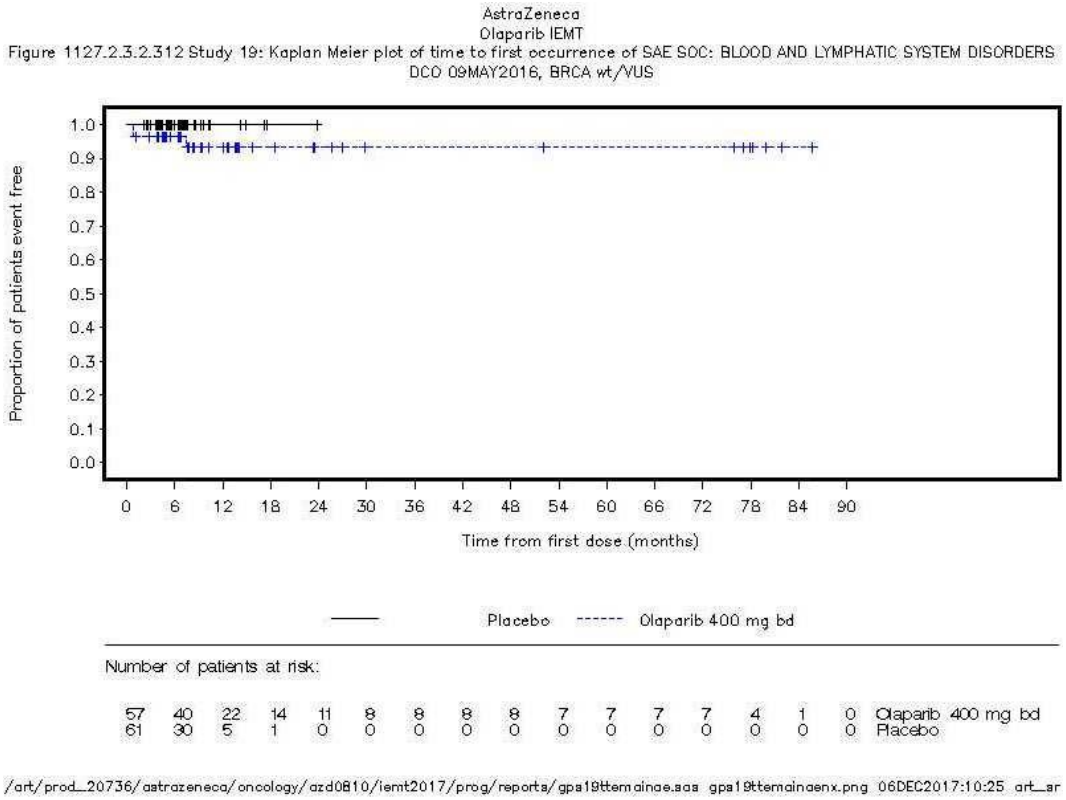


Abbildung 4G-220: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

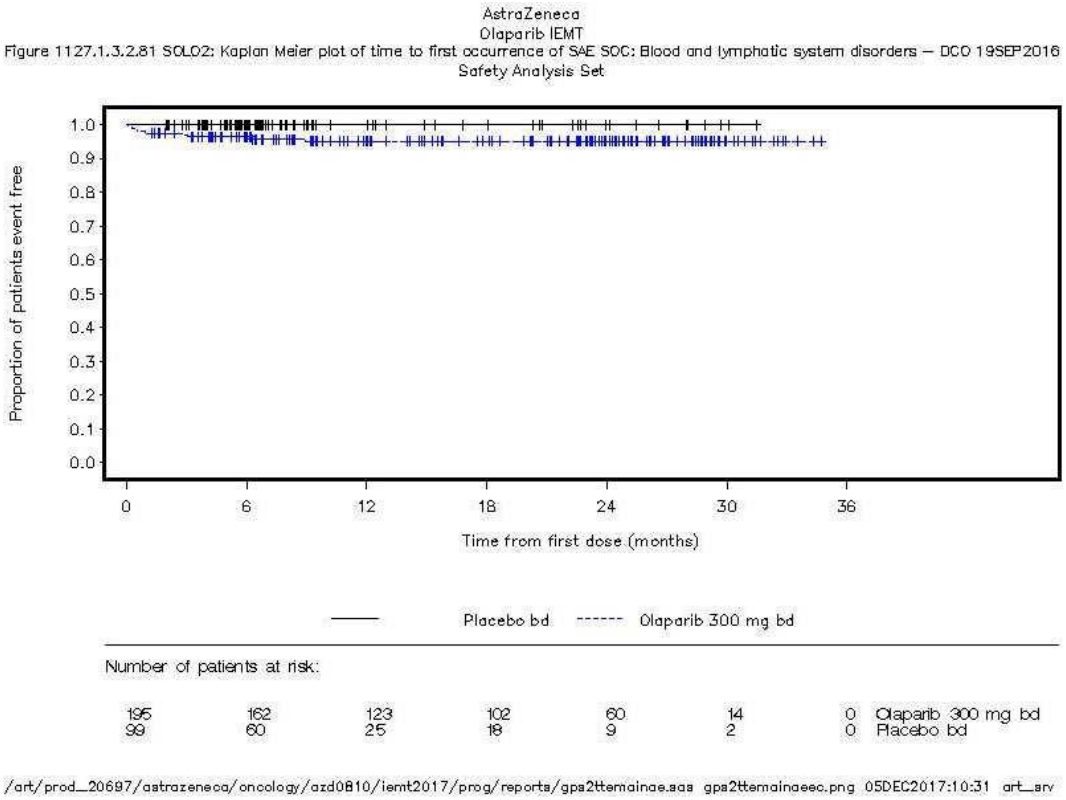


Abbildung 4G-221: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

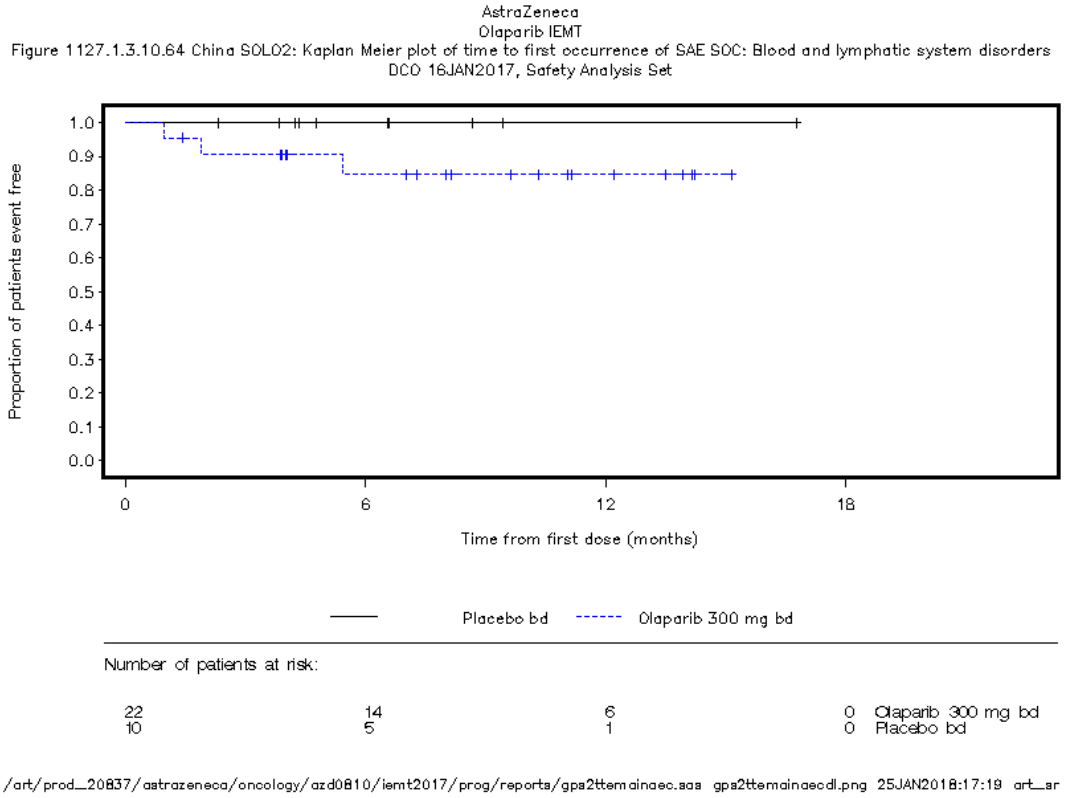


Abbildung 4G-222: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

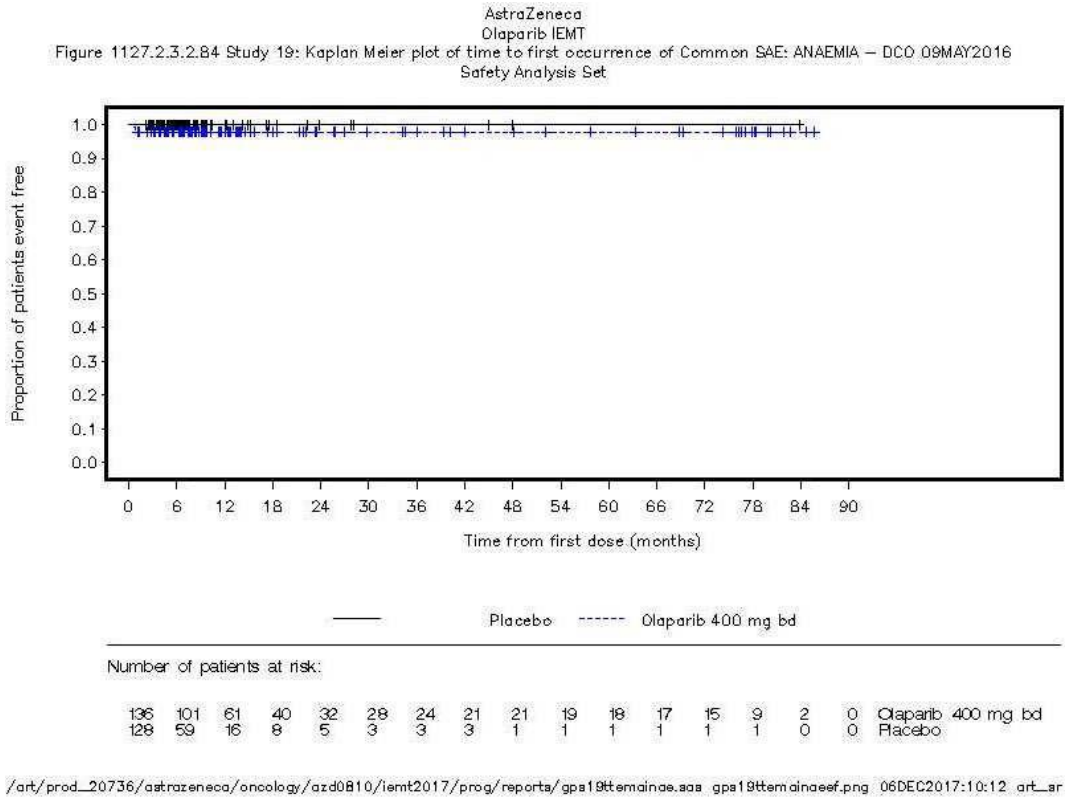


Abbildung 4G-223: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

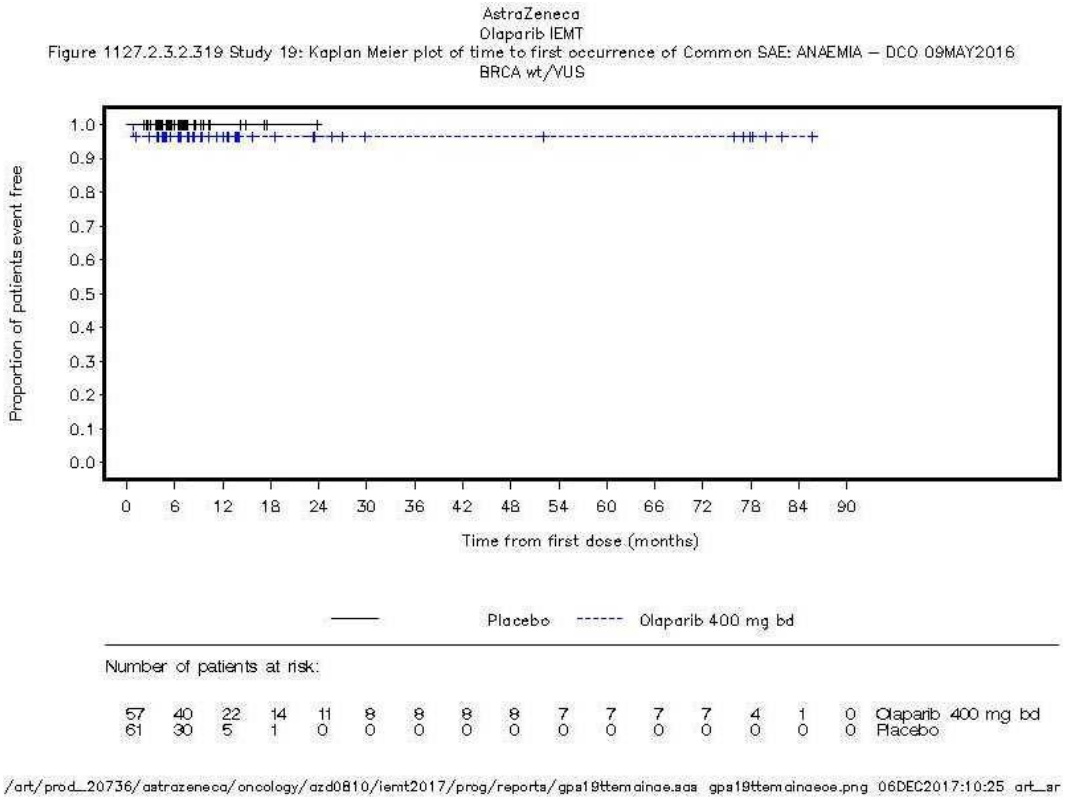


Abbildung 4G-224: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

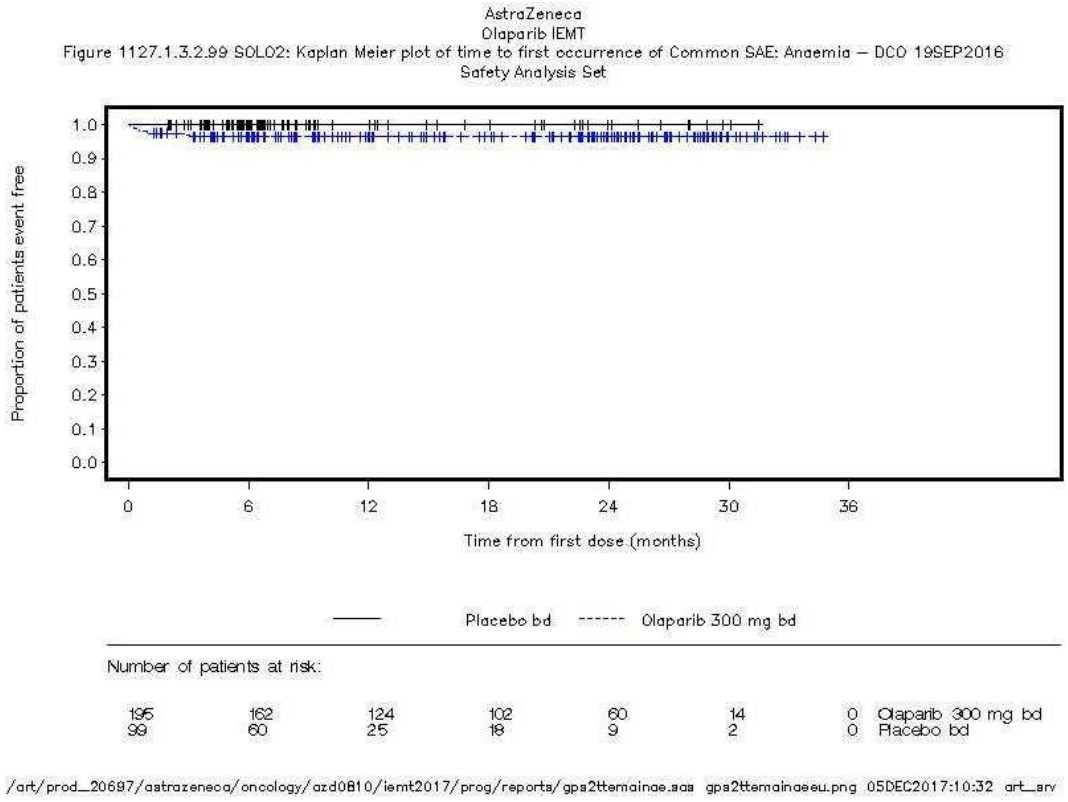


Abbildung 4G-225: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

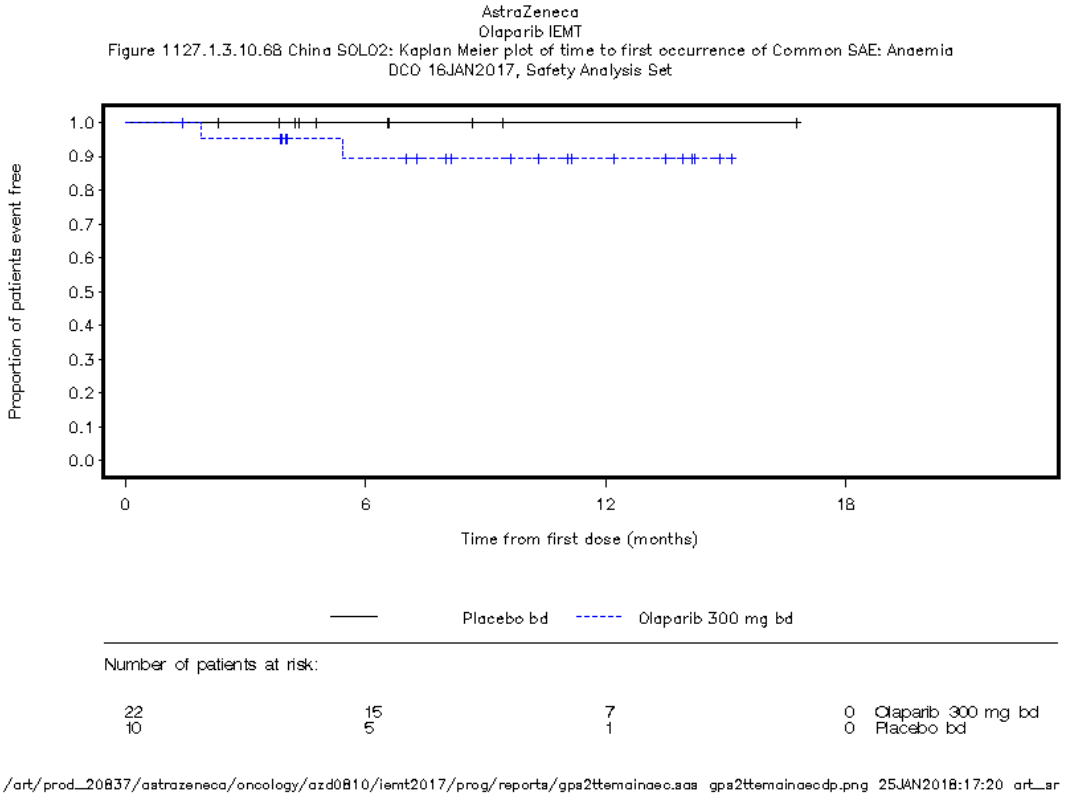


Abbildung 4G-226: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Anämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

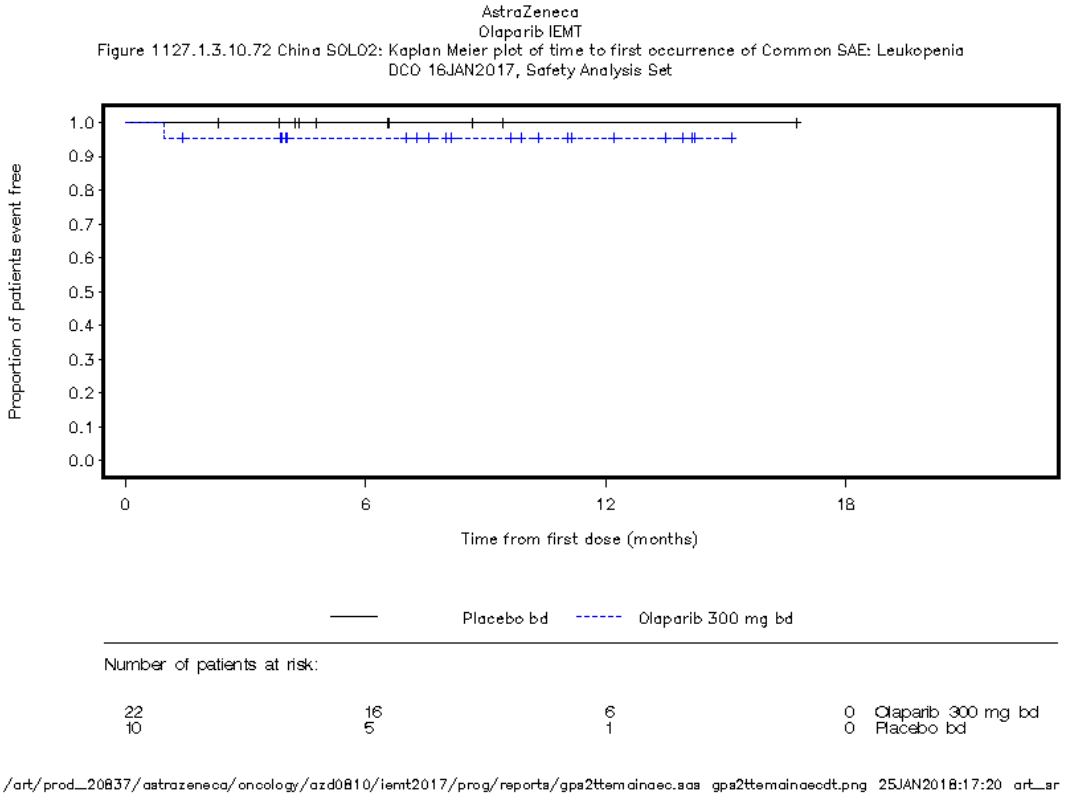


Abbildung 4G-227: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leukopenie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

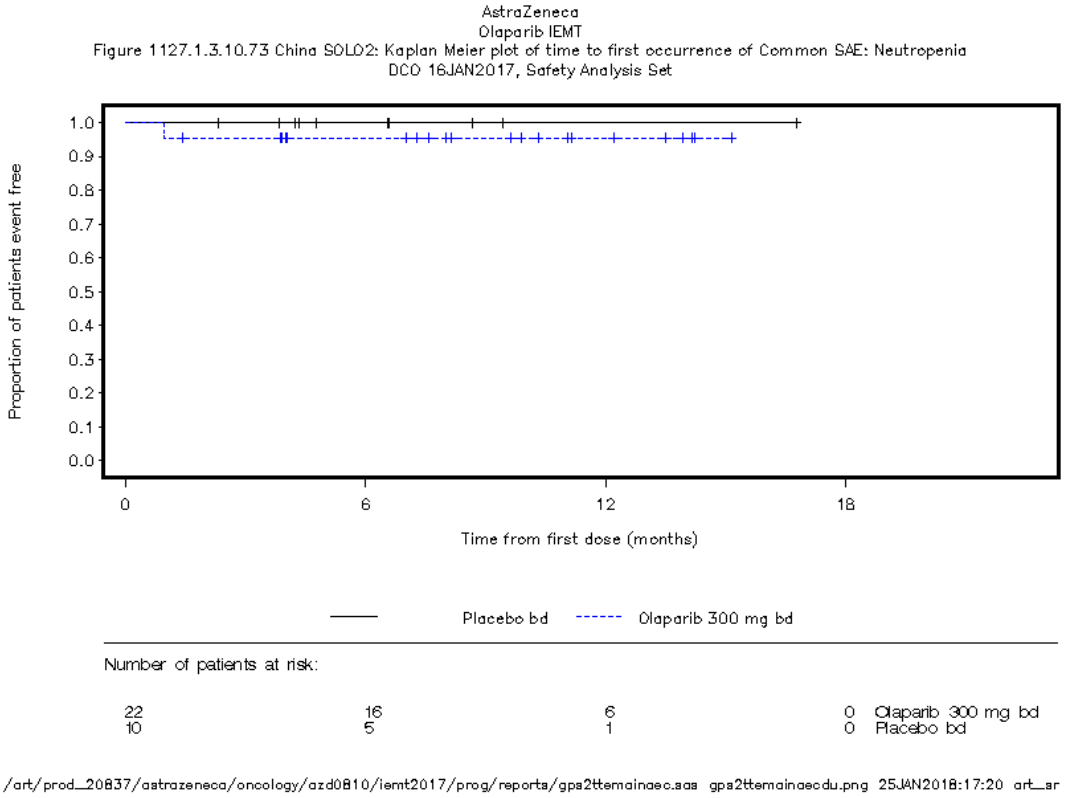


Abbildung 4G-228: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Neutropenie (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

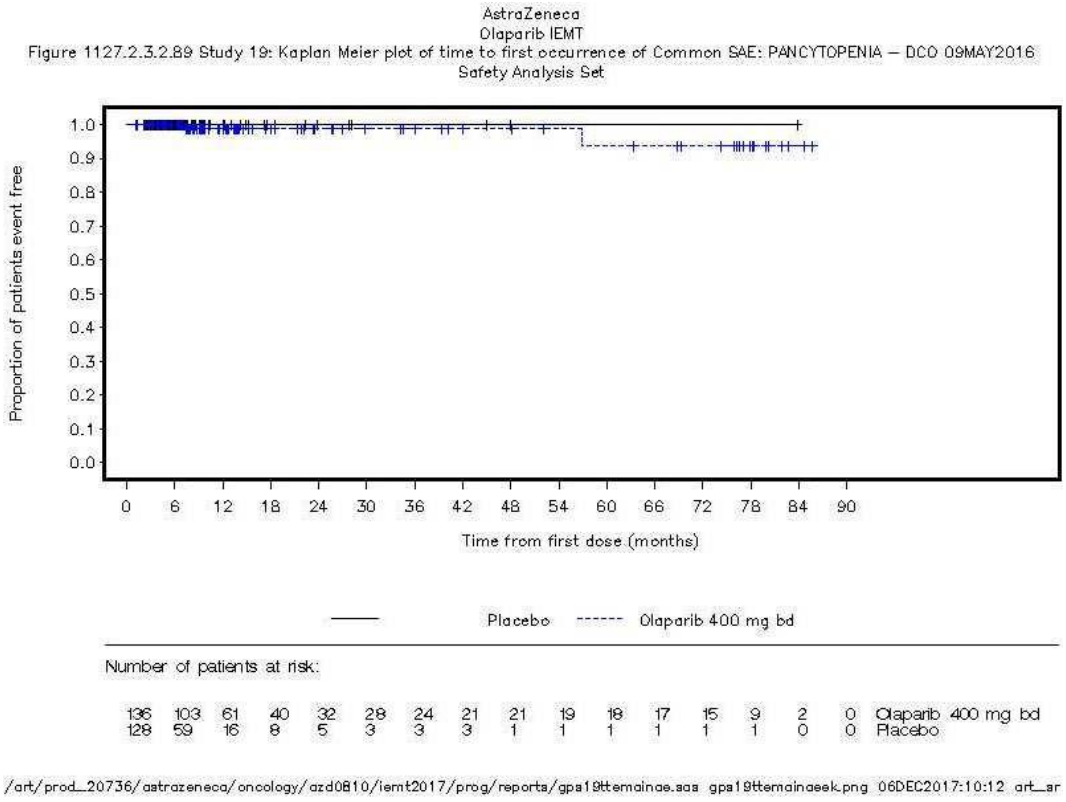


Abbildung 4G-229: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

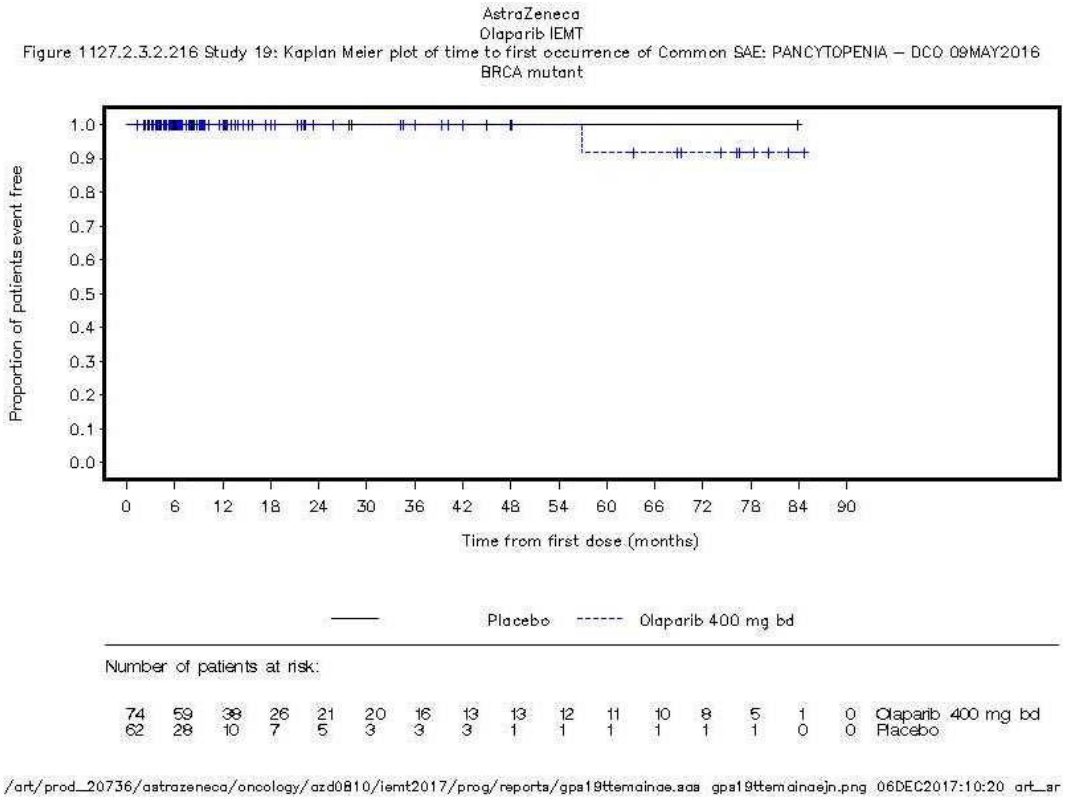


Abbildung 4G-230: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

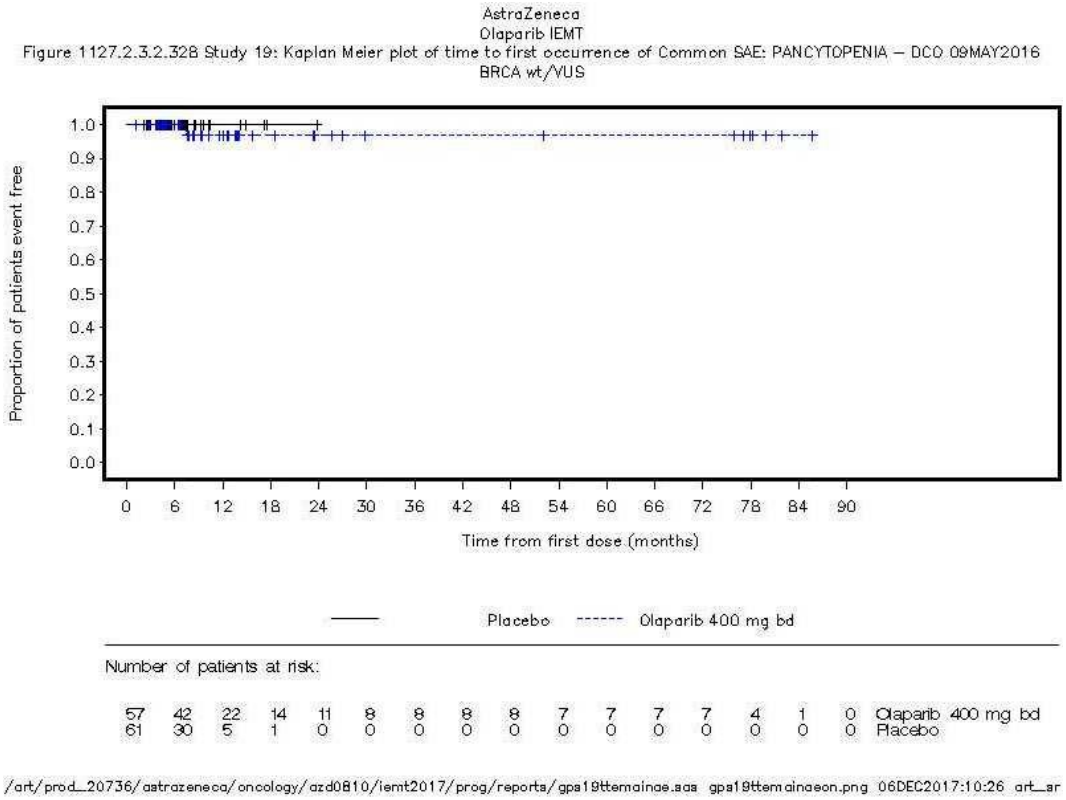


Abbildung 4G-231: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Panzytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

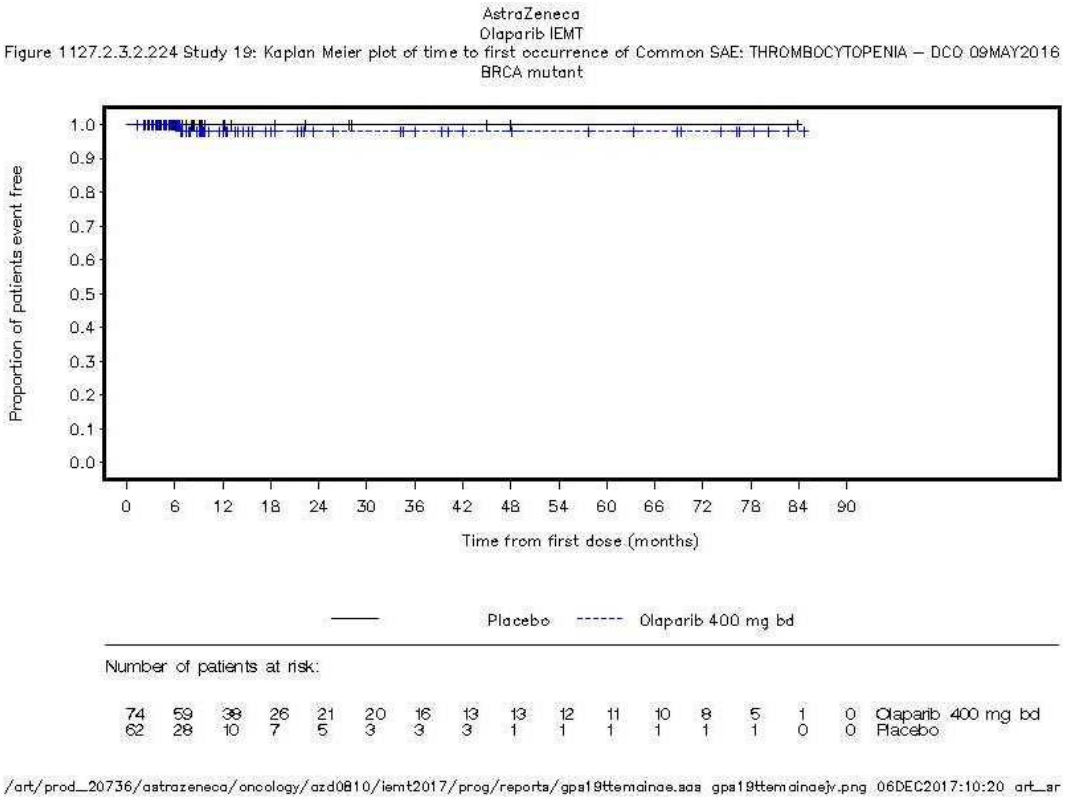


Abbildung 4G-232: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombozytopenie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

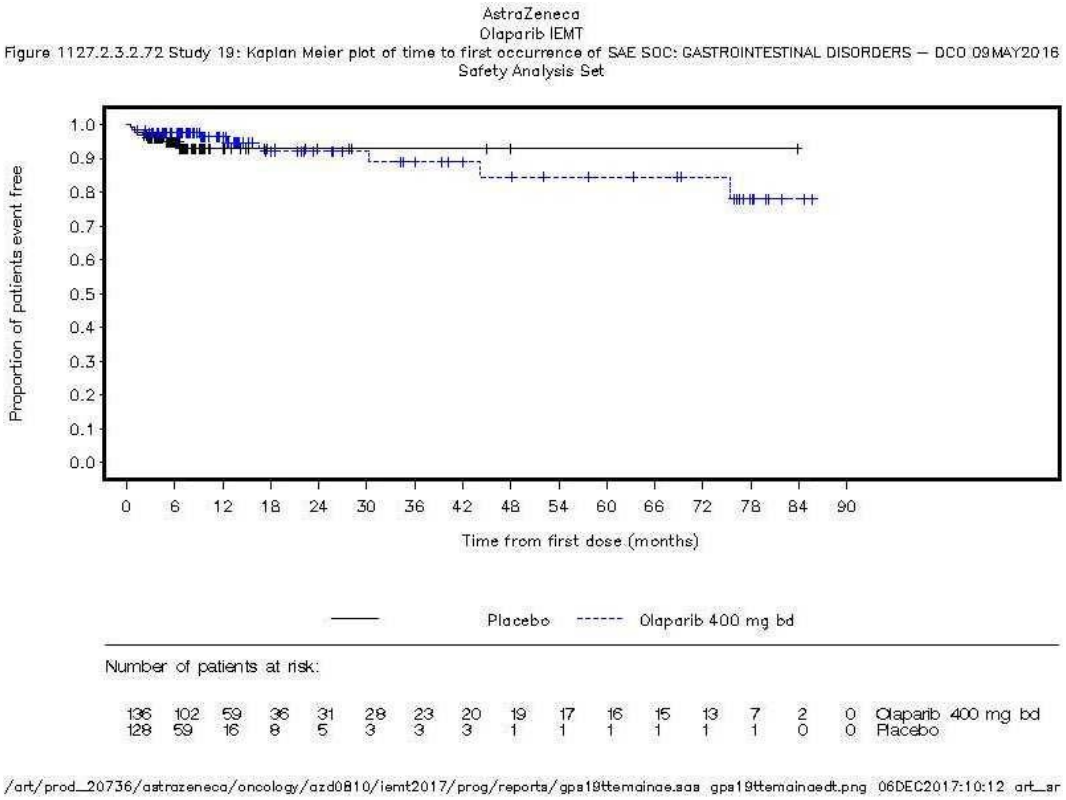


Abbildung 4G-233: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

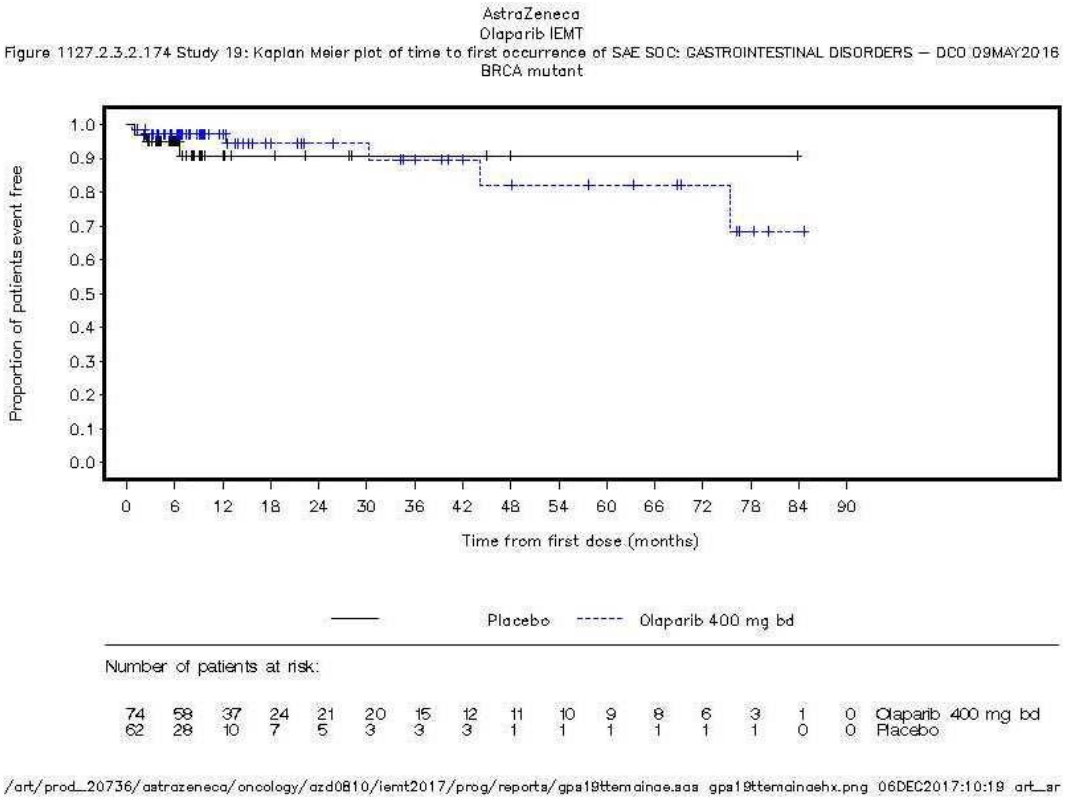


Abbildung 4G-234: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

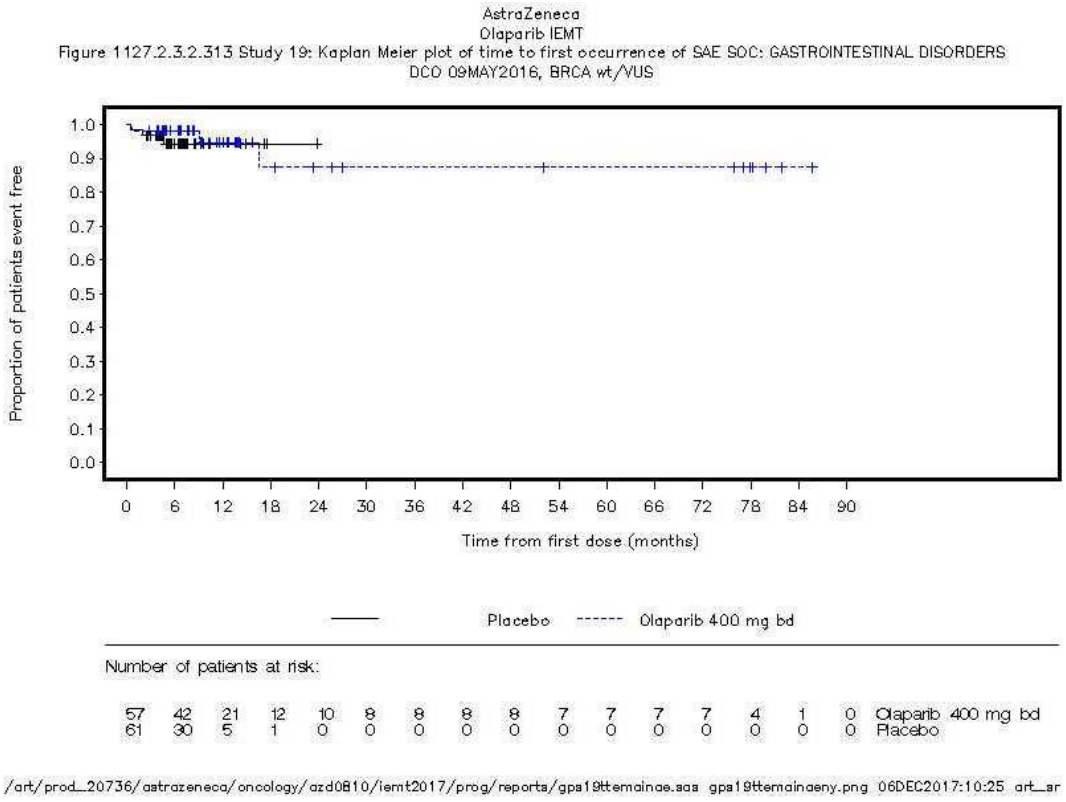


Abbildung 4G-235: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

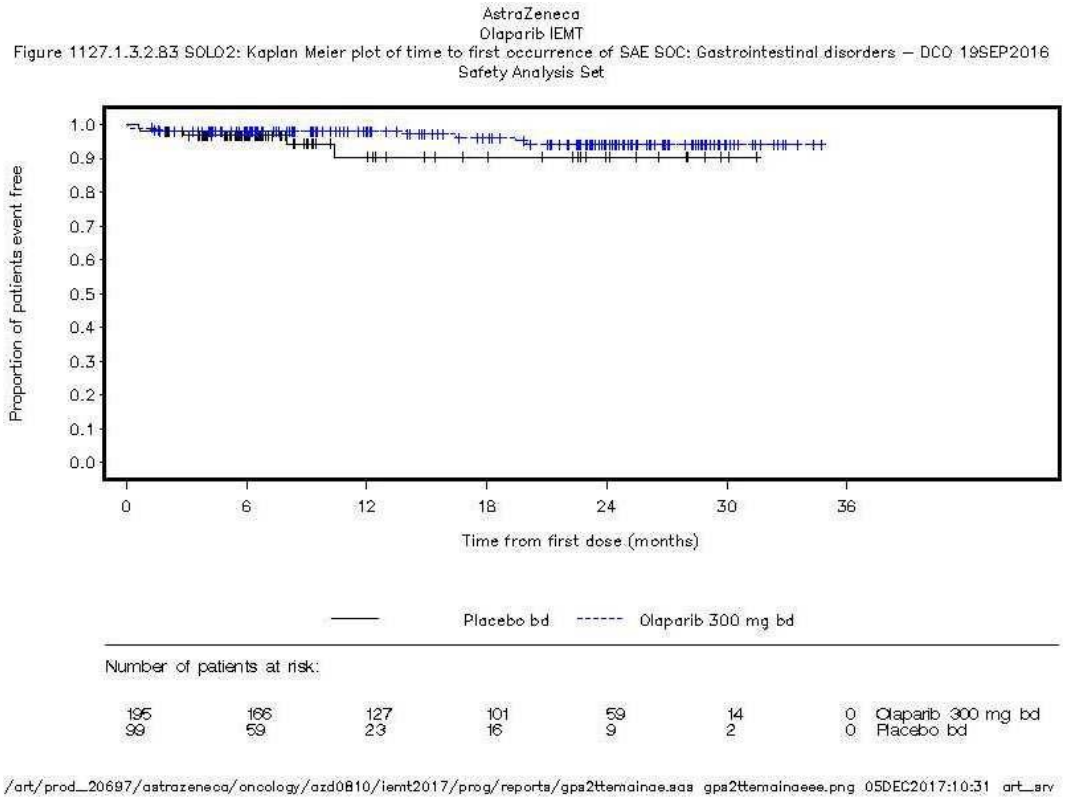


Abbildung 4G-236: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

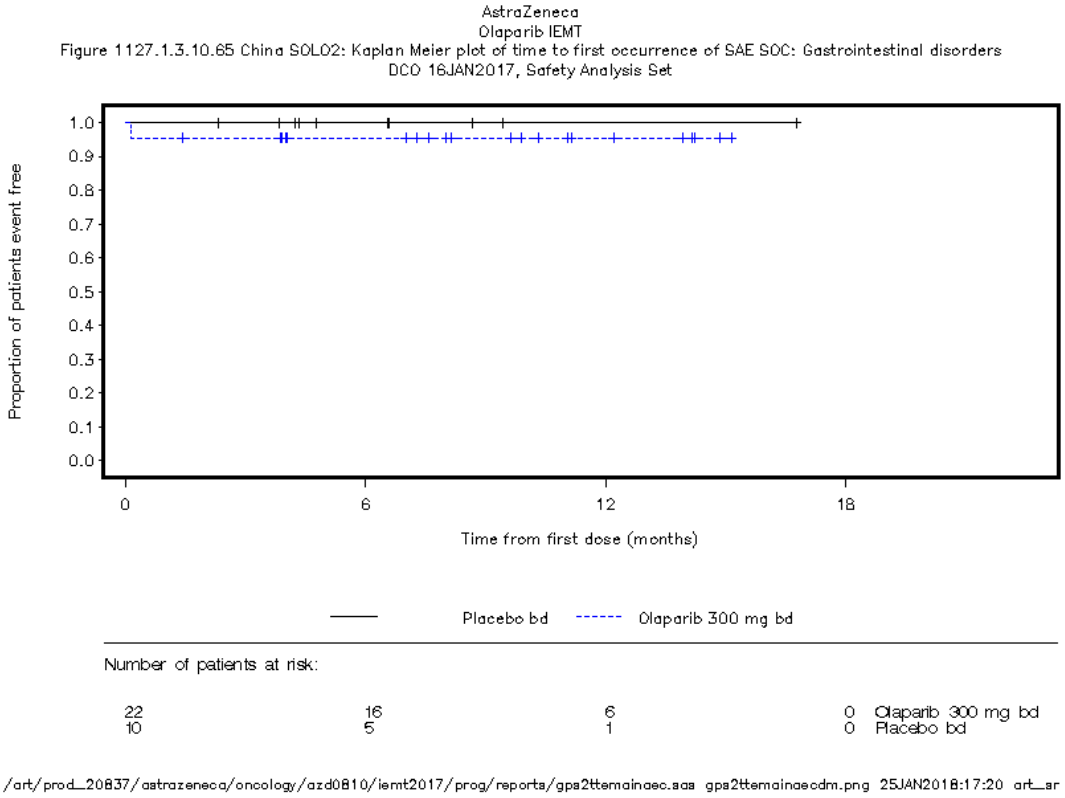


Abbildung 4G-237: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

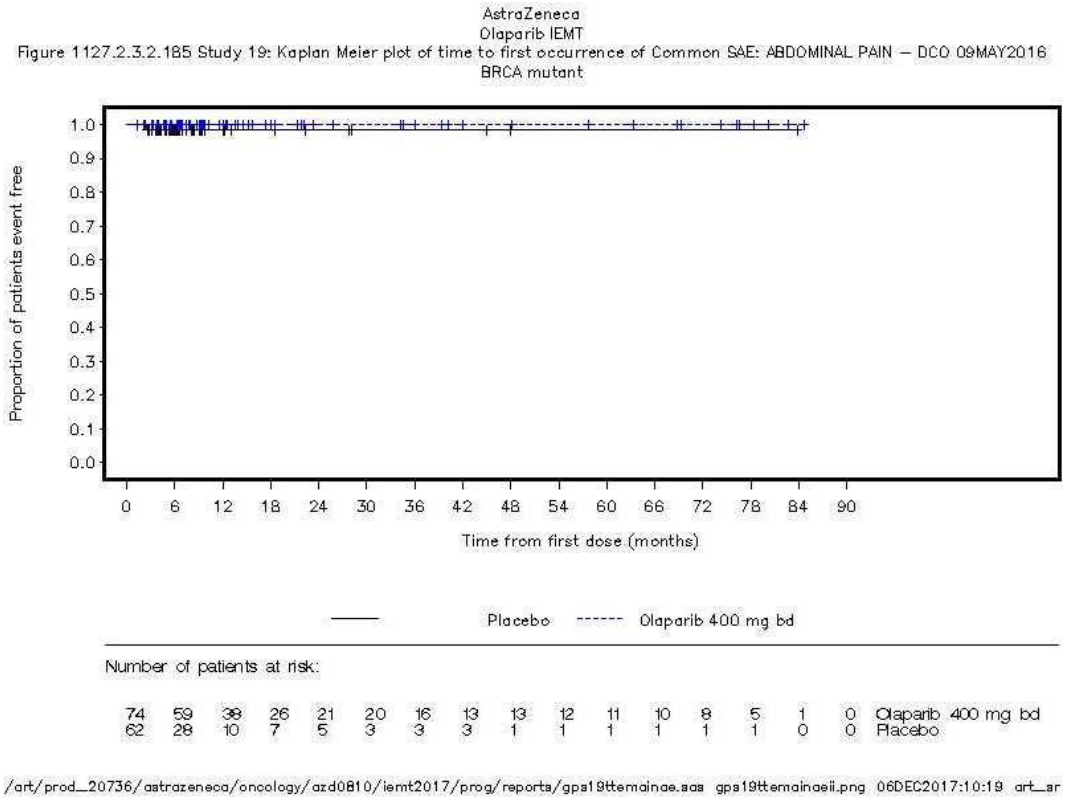


Abbildung 4G-238: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

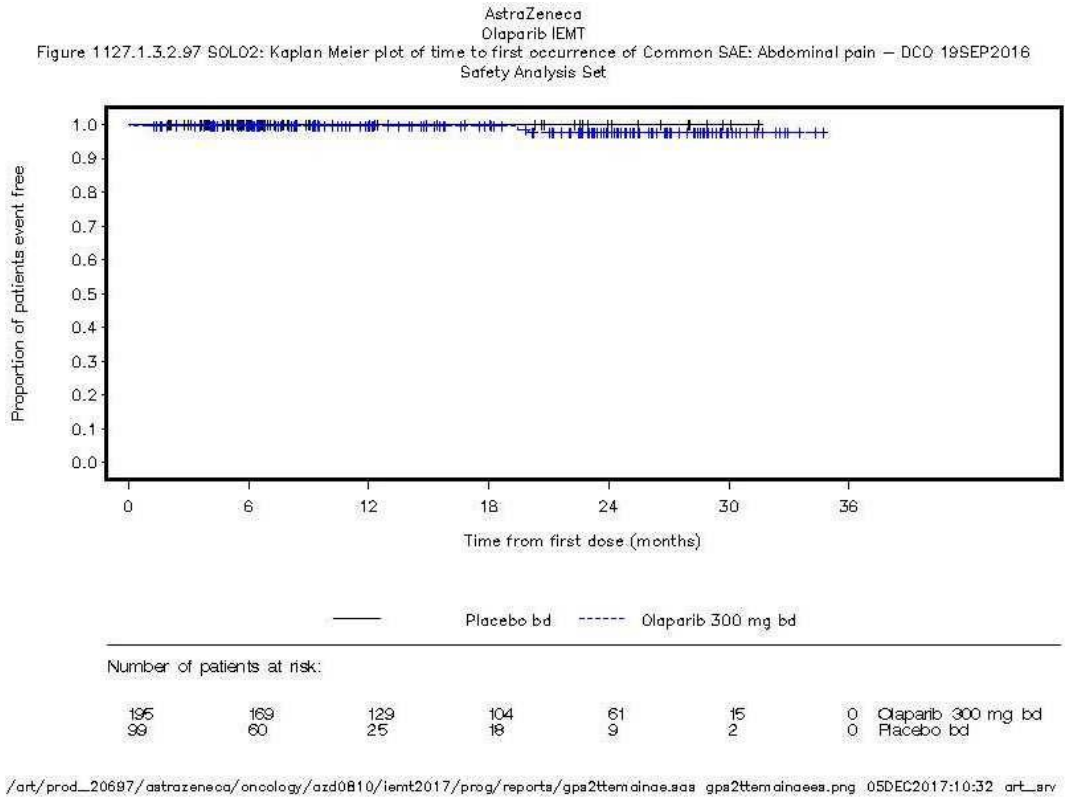


Abbildung 4G-239: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Bauchschmerzen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

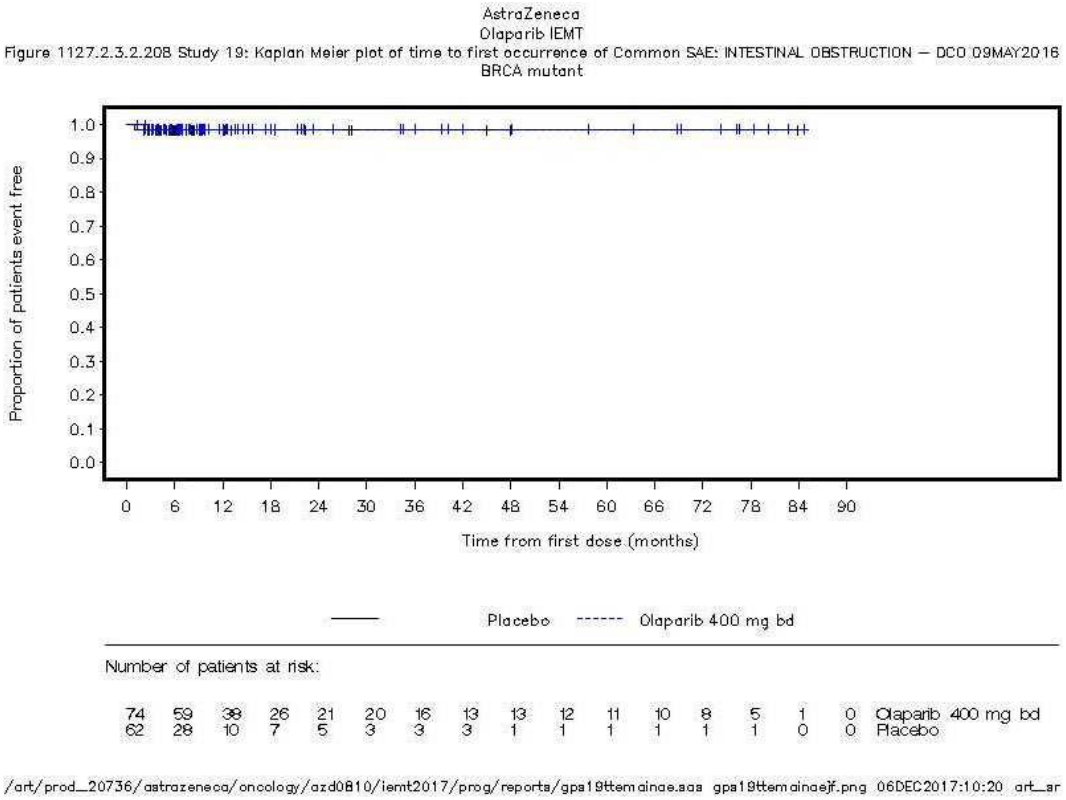


Abbildung 4G-240: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Darmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

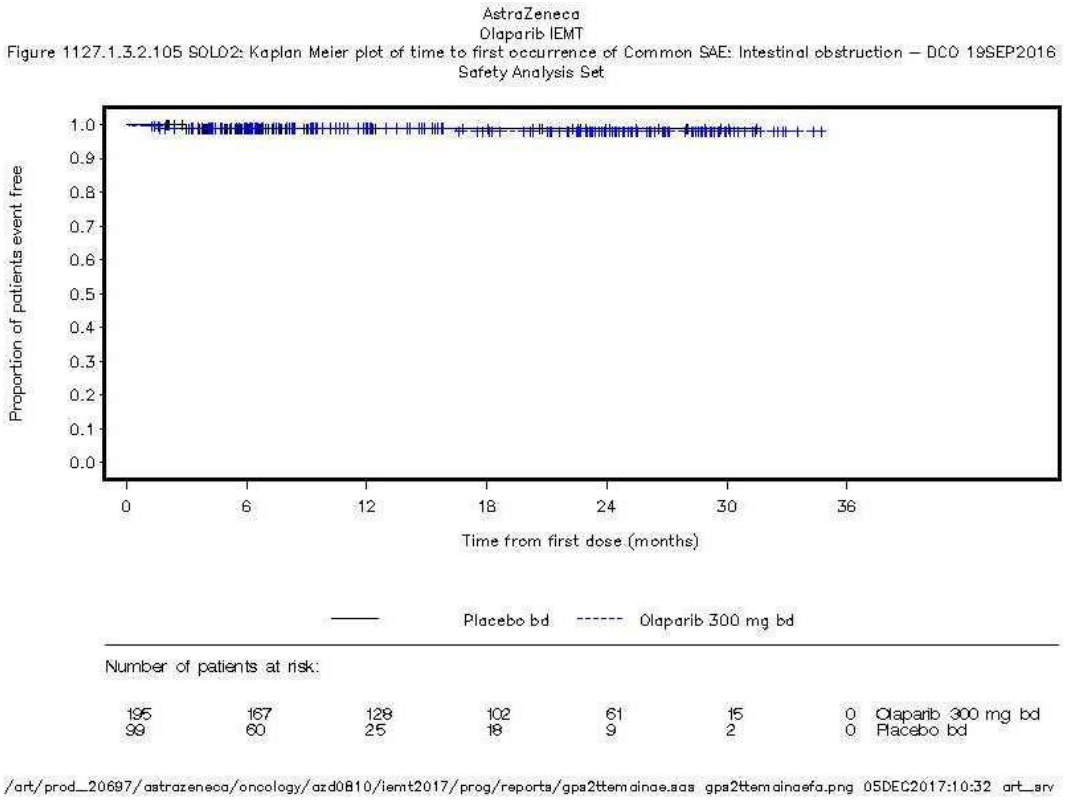


Abbildung 4G-241: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Darmobstruktion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

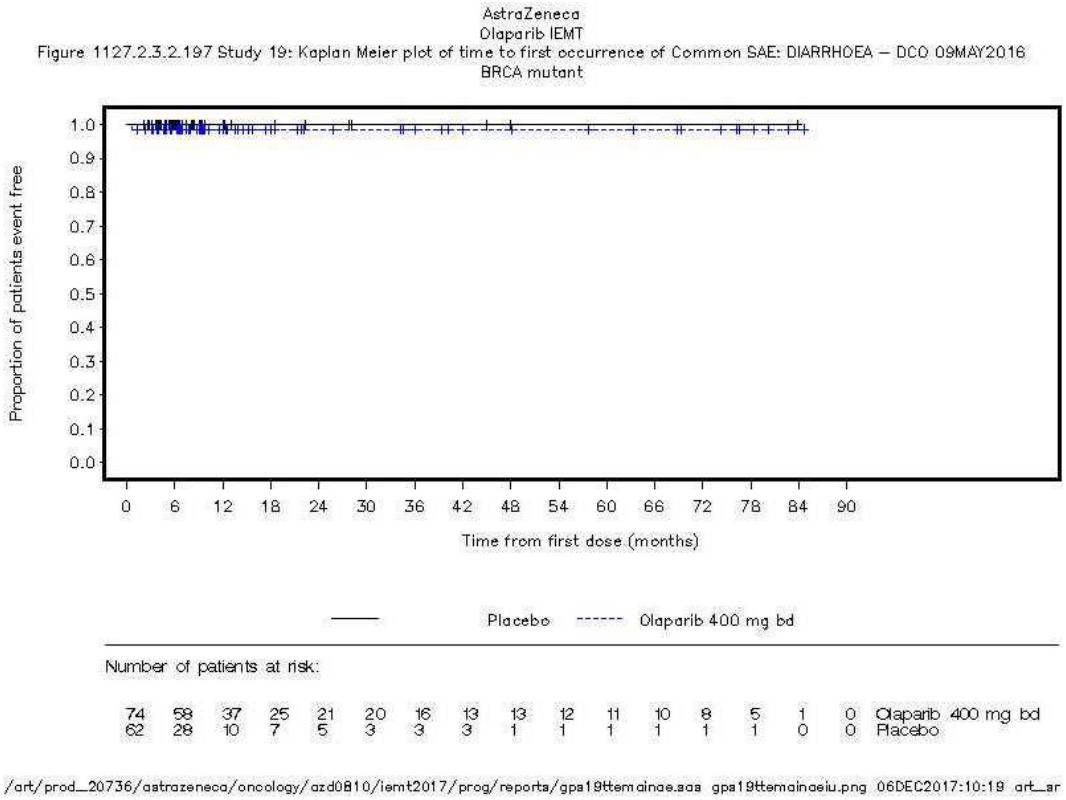


Abbildung 4G-242: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Diarrhö (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

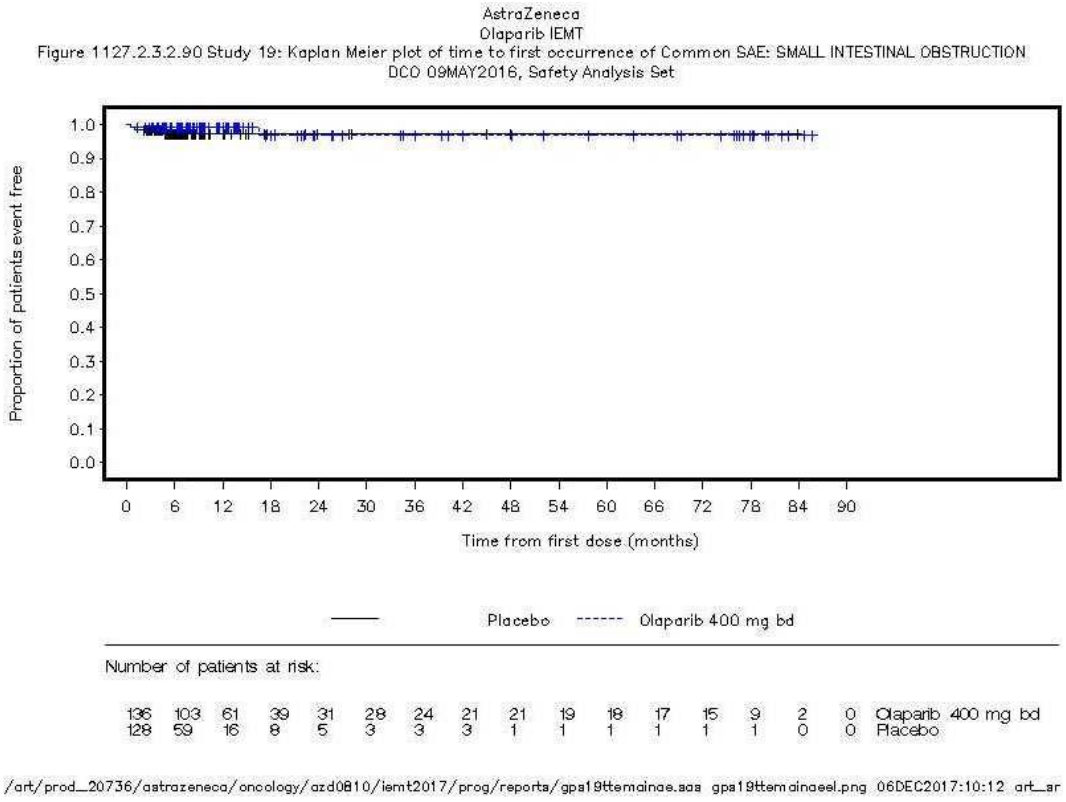


Abbildung 4G-243: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

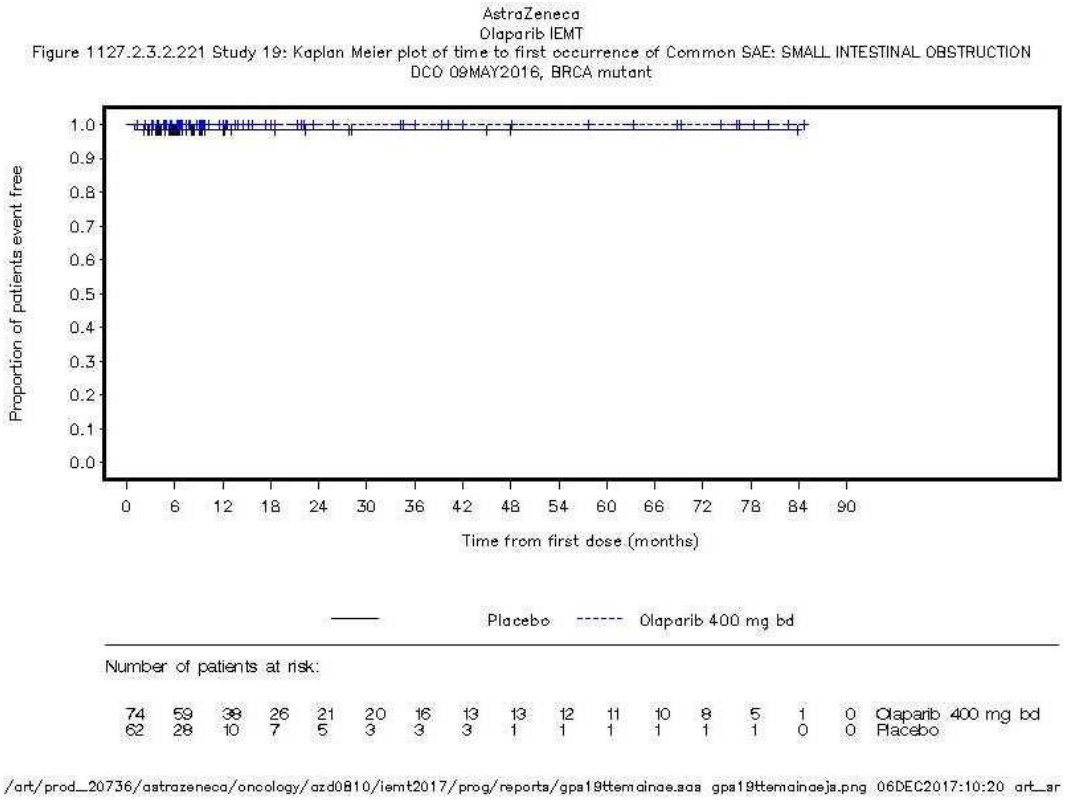


Abbildung 4G-244: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

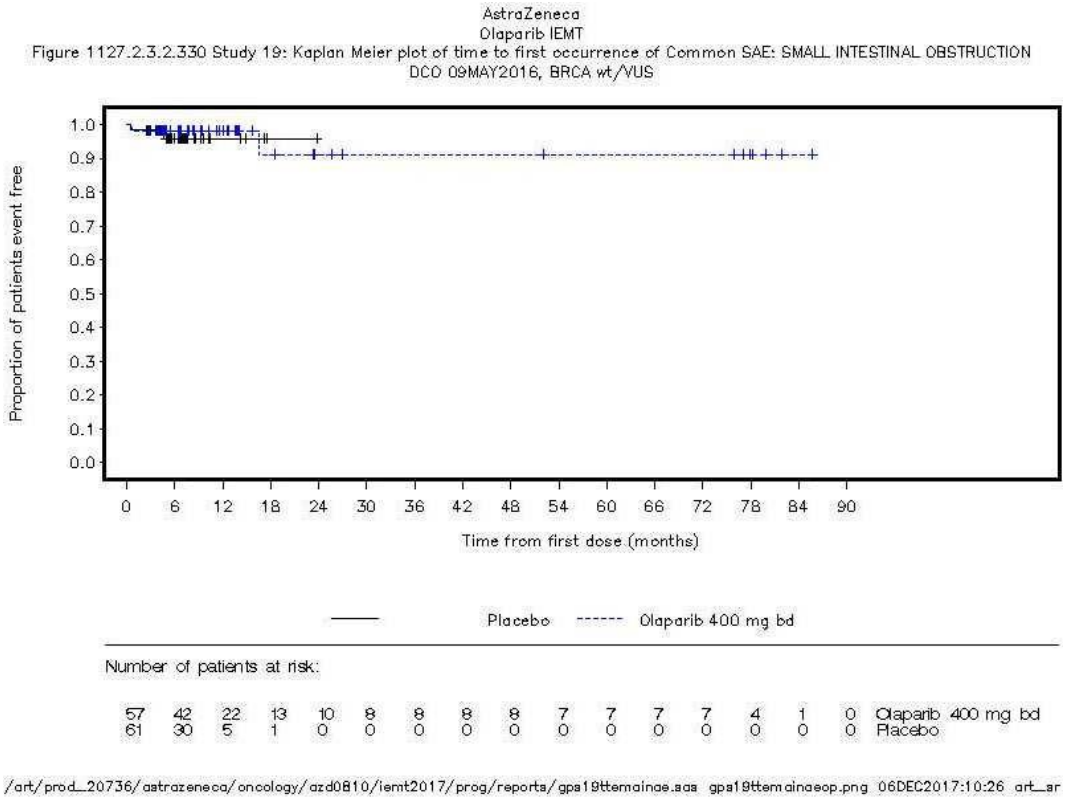


Abbildung 4G-245: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

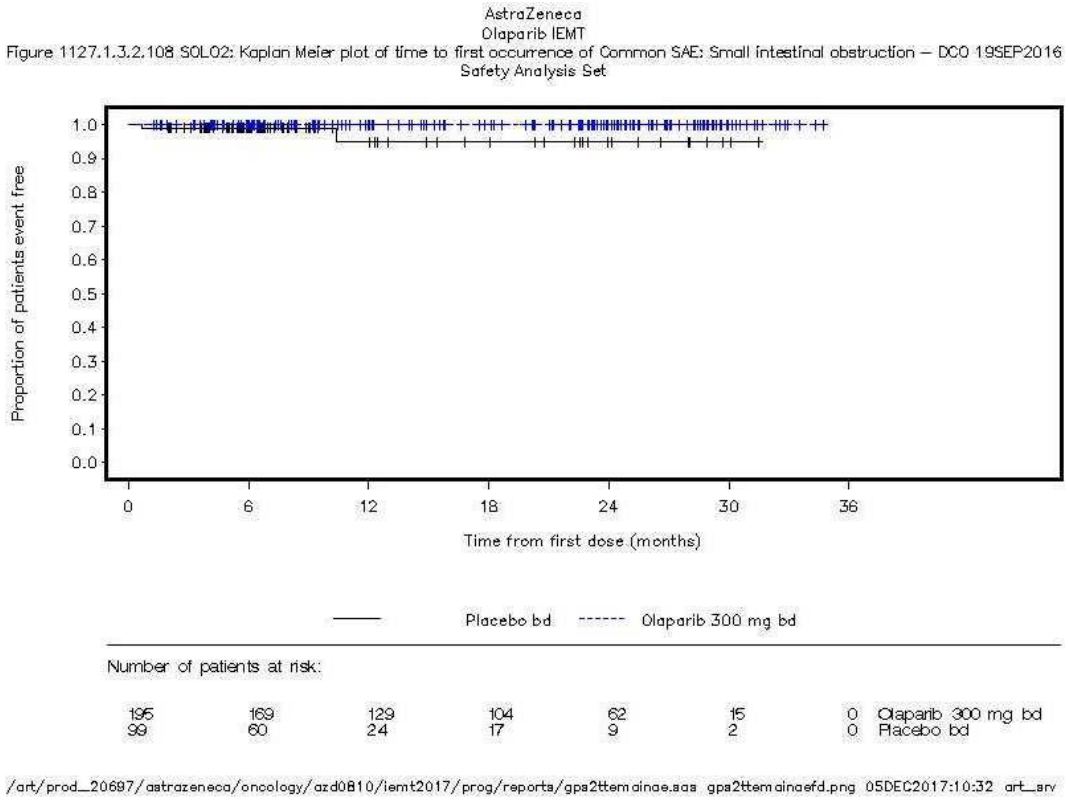


Abbildung 4G-246: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dünndarmobstruktion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

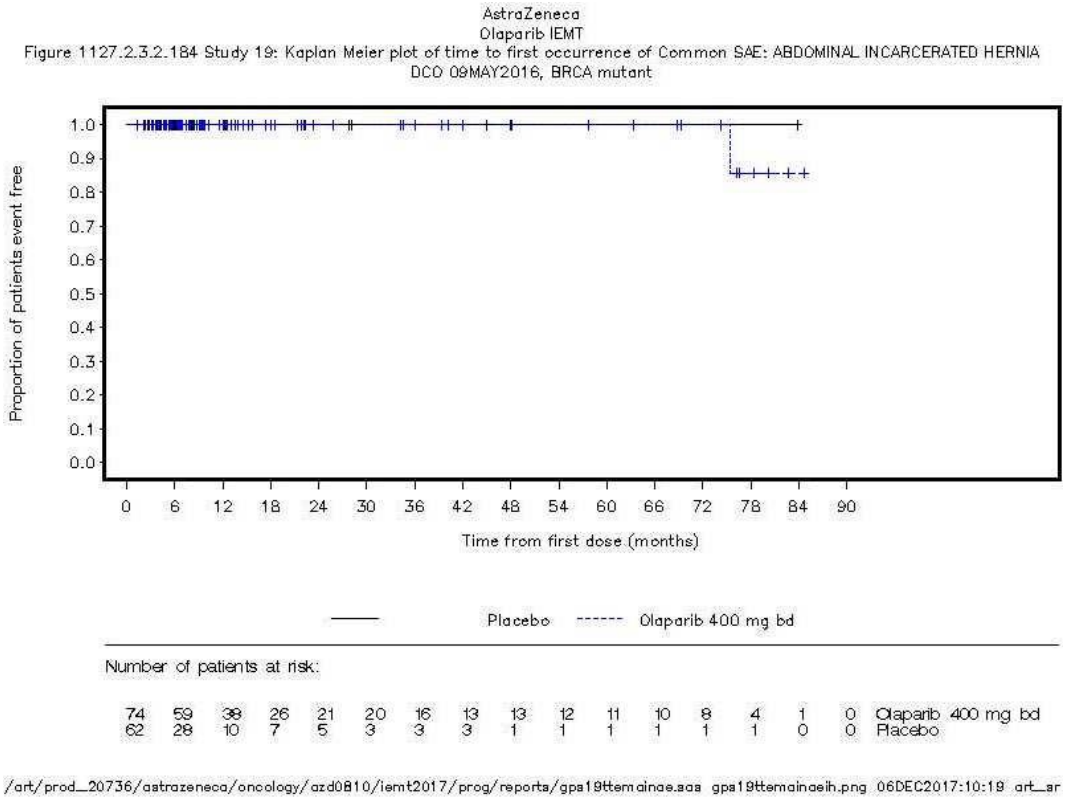


Abbildung 4G-247: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Eingeklemmte Bauchwandhernie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

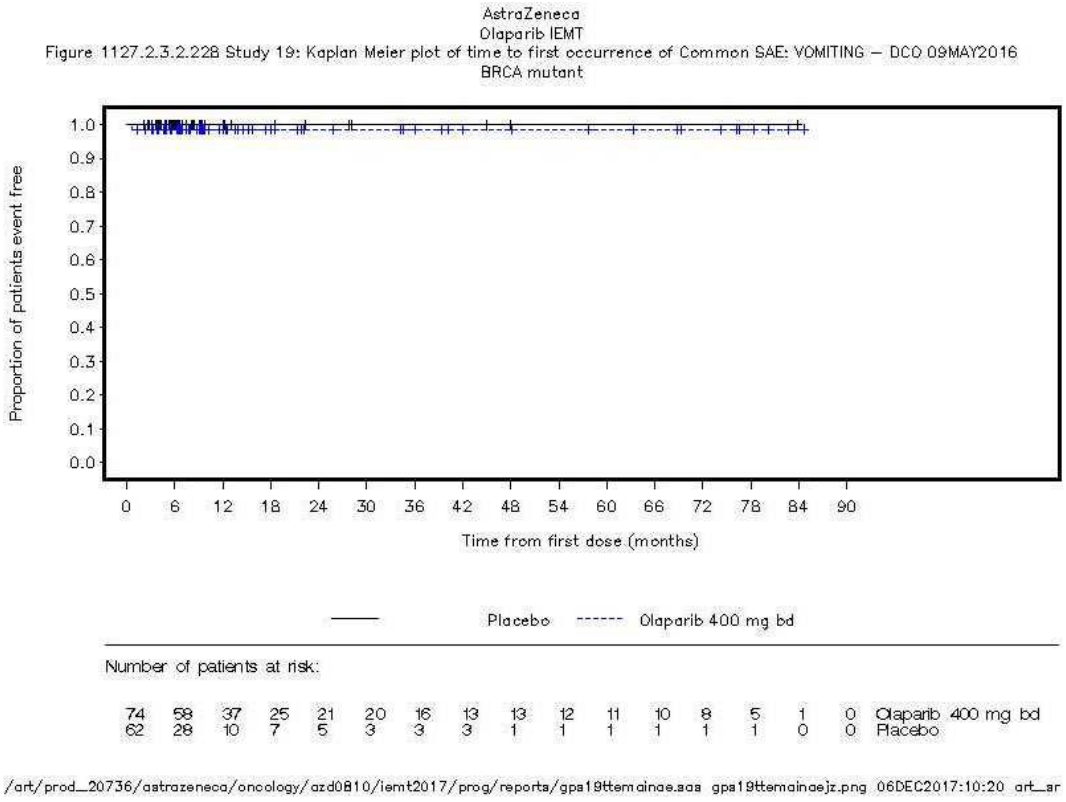


Abbildung 4G-248: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Erbrechen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

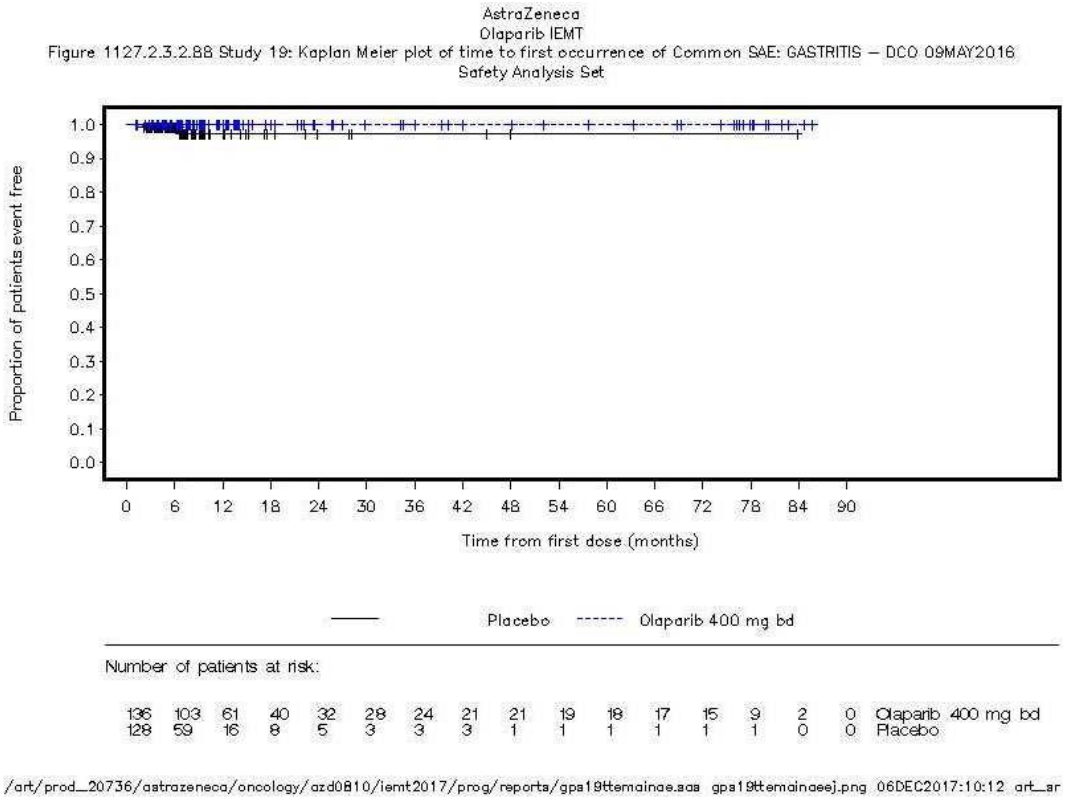


Abbildung 4G-249: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

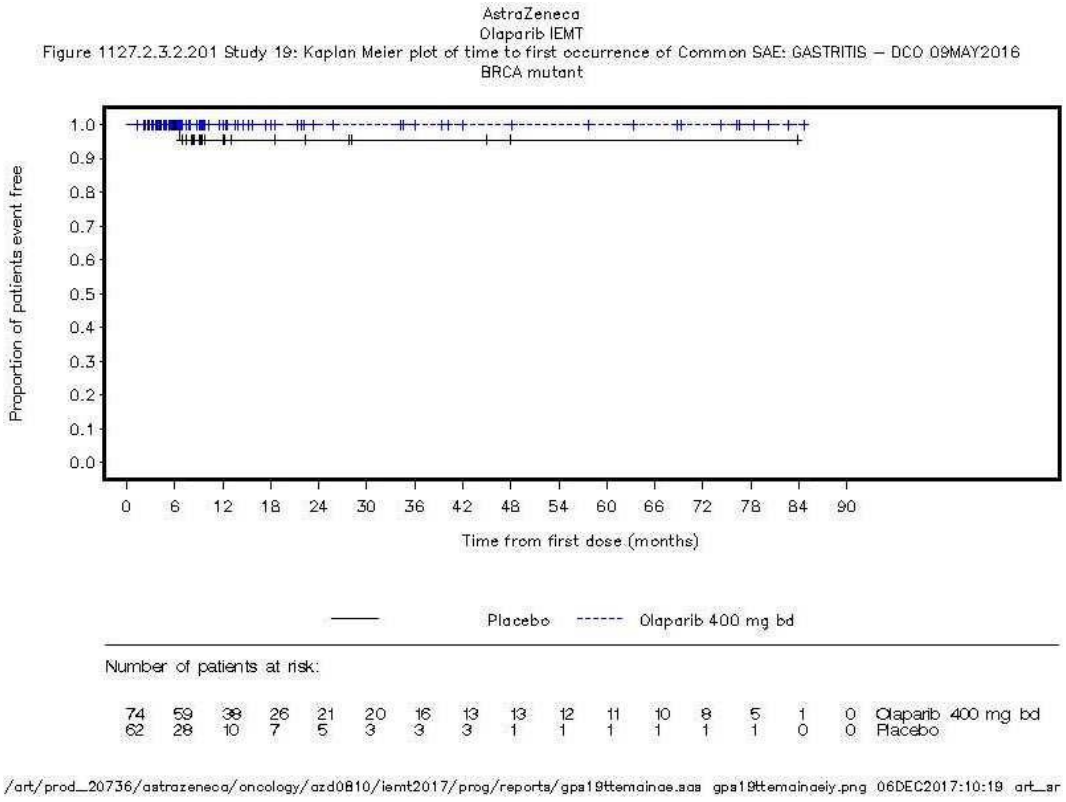


Abbildung 4G-250: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

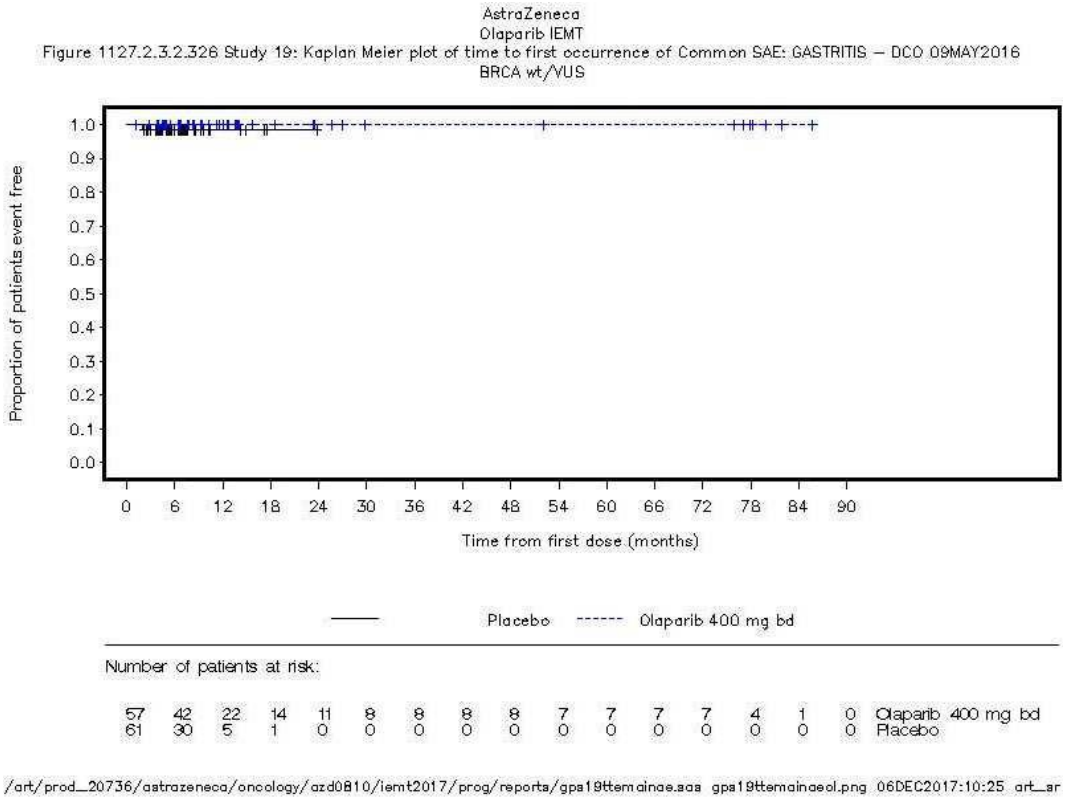


Abbildung 4G-251: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastritis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

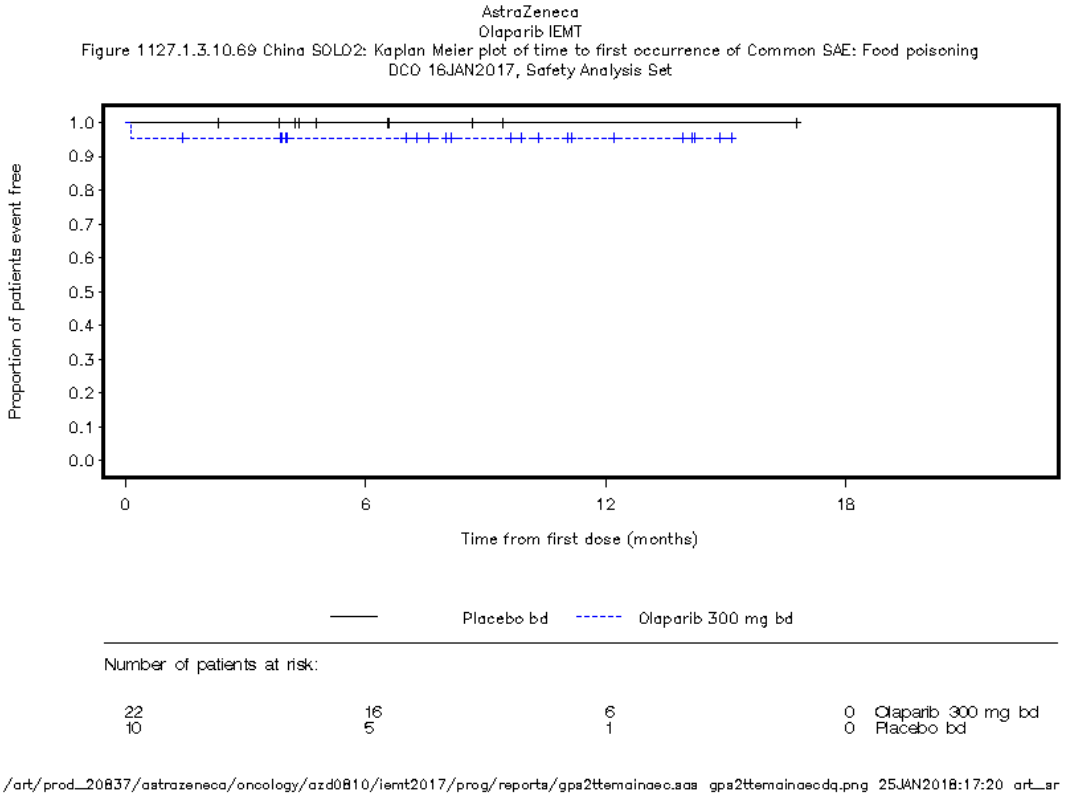


Abbildung 4G-252: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lebensmittelvergiftung (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

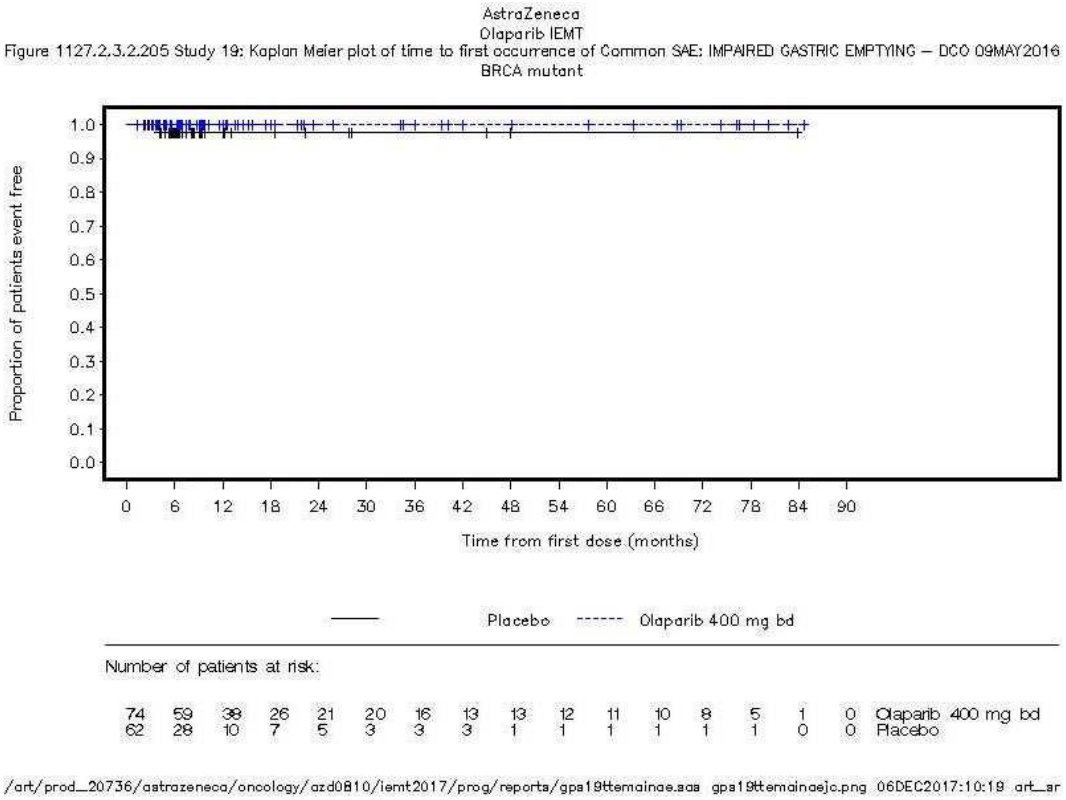


Abbildung 4G-253: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Magenentleerungsstörung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

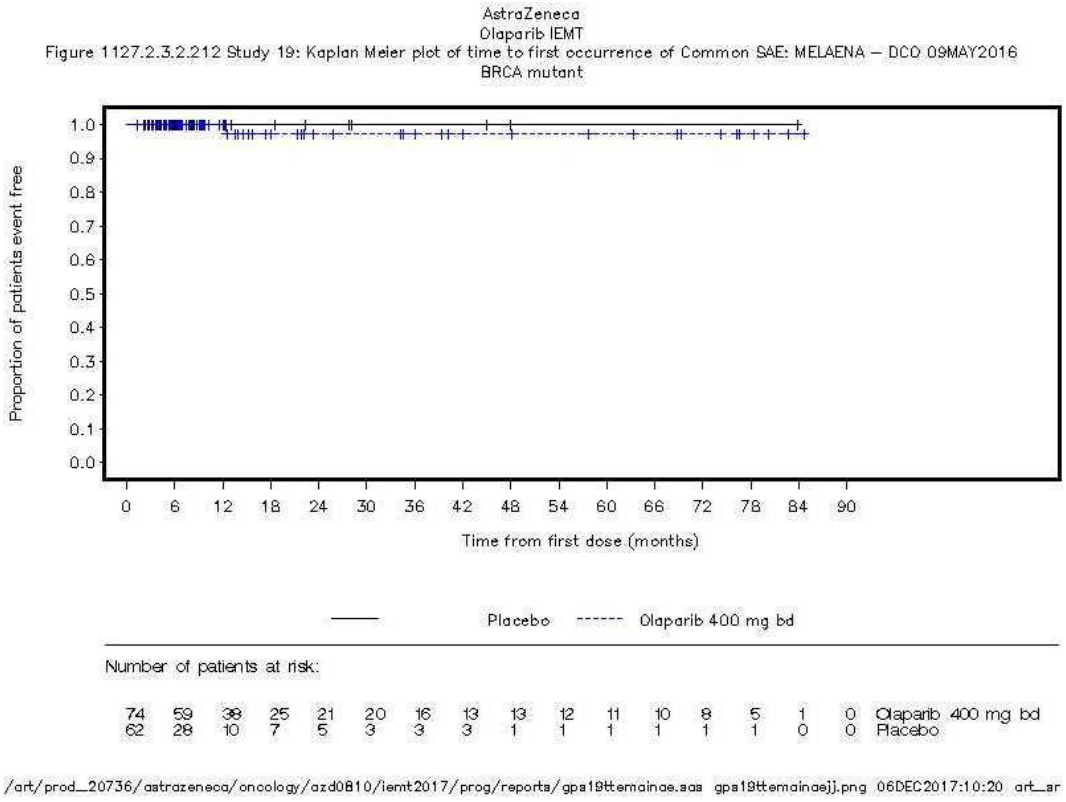


Abbildung 4G-254: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Meläna (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

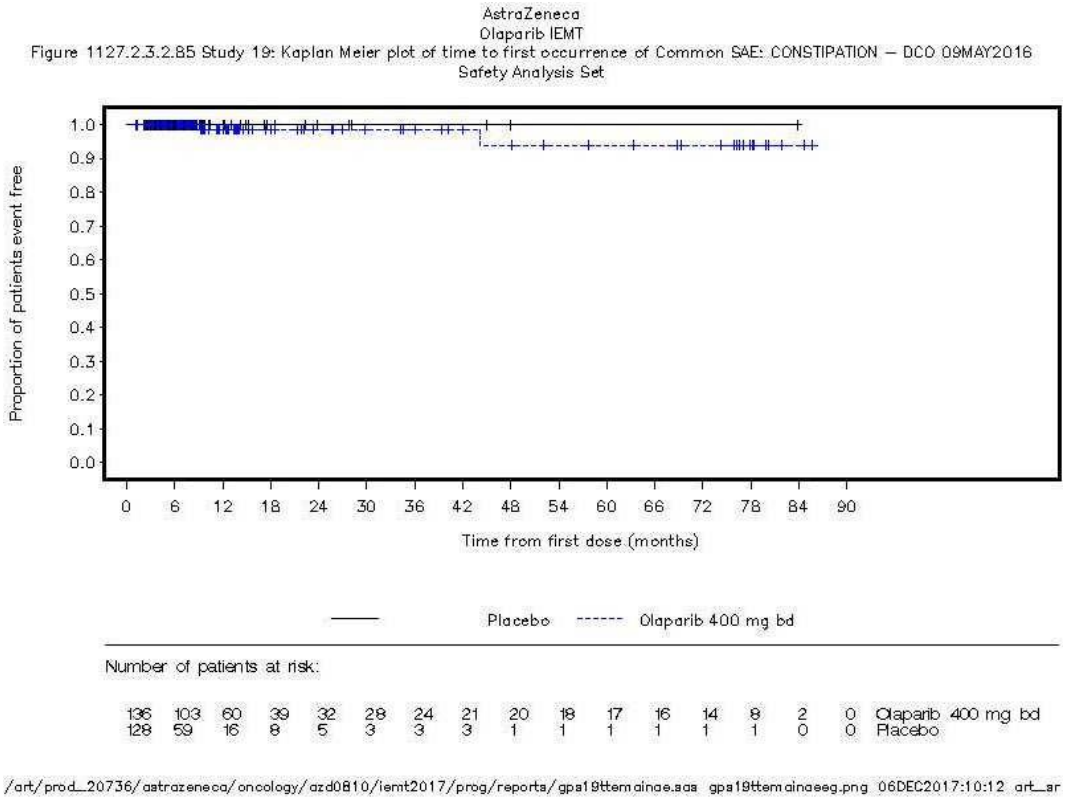


Abbildung 4G-255: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

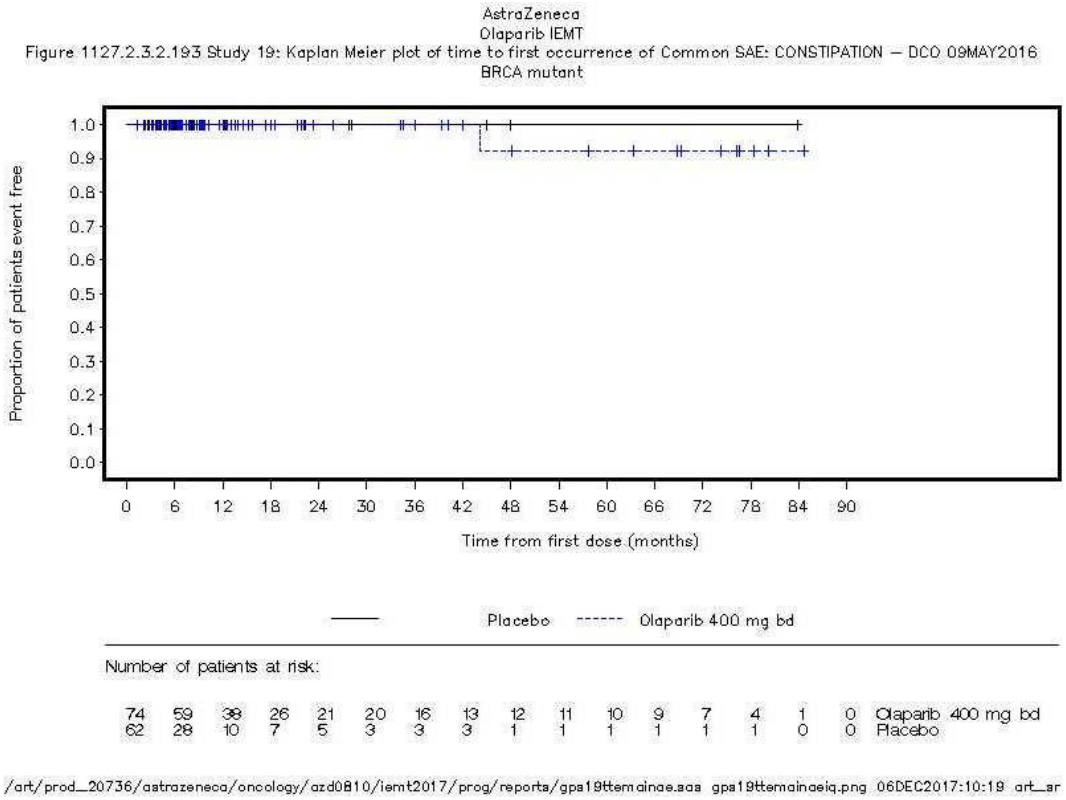


Abbildung 4G-256: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

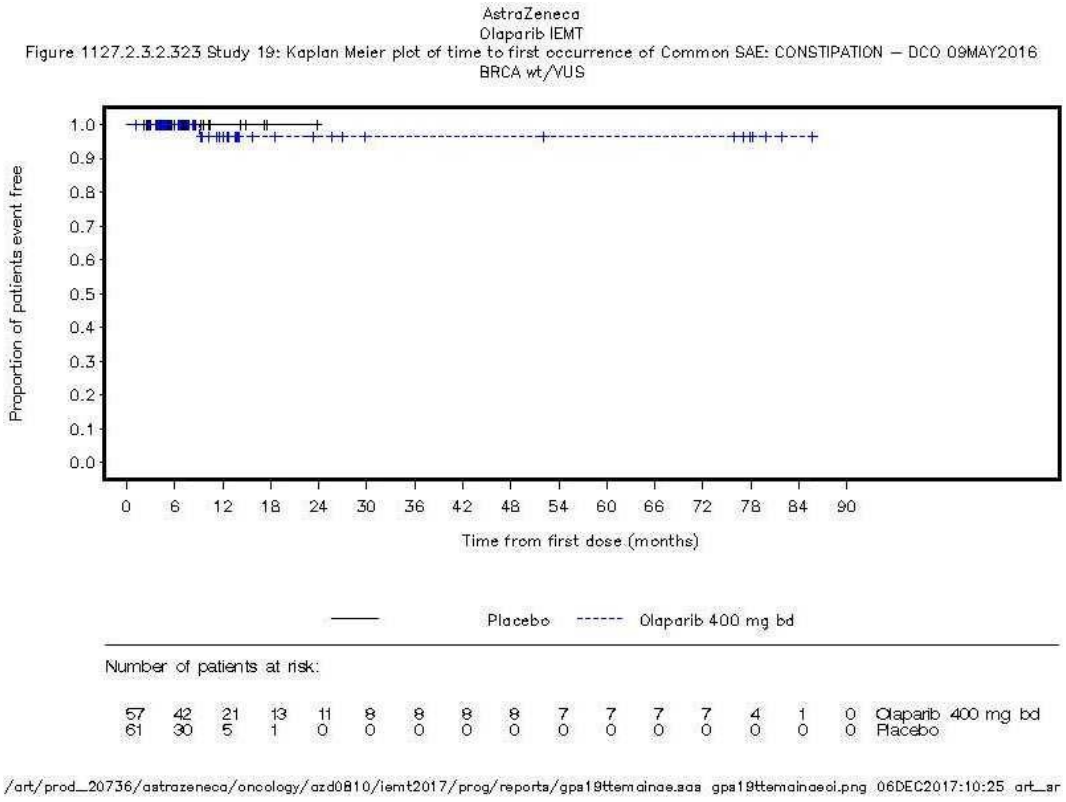


Abbildung 4G-257: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

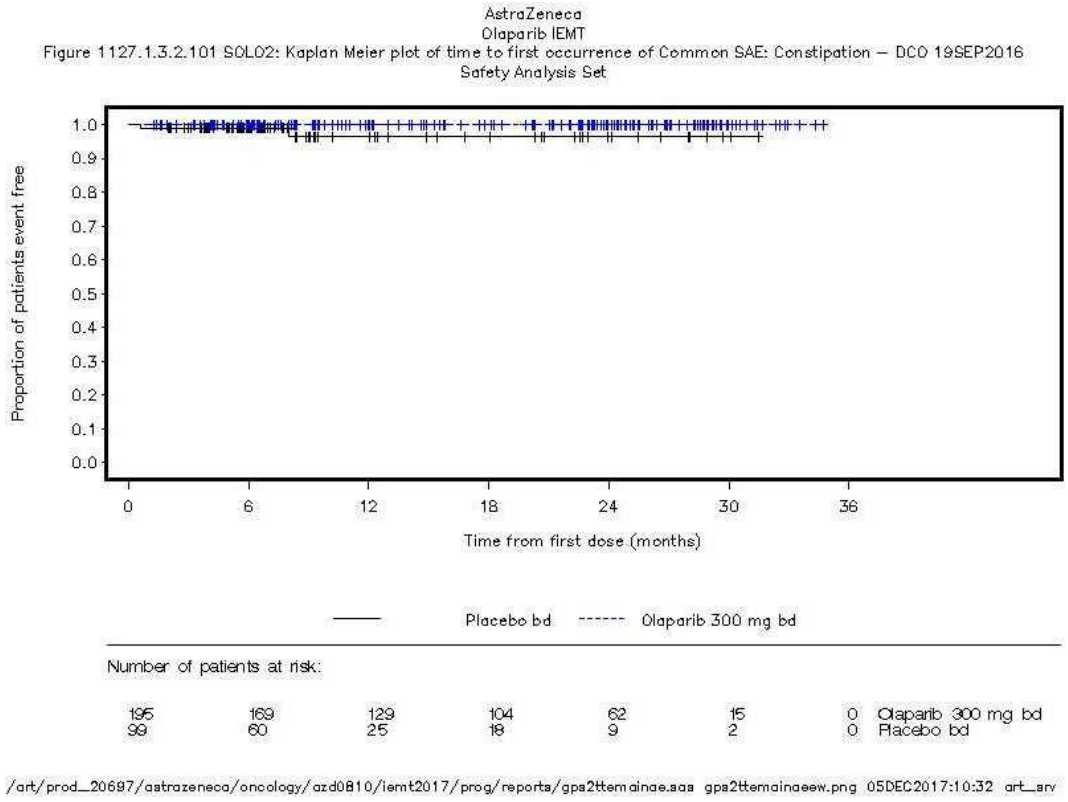


Abbildung 4G-258: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Obstipation (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

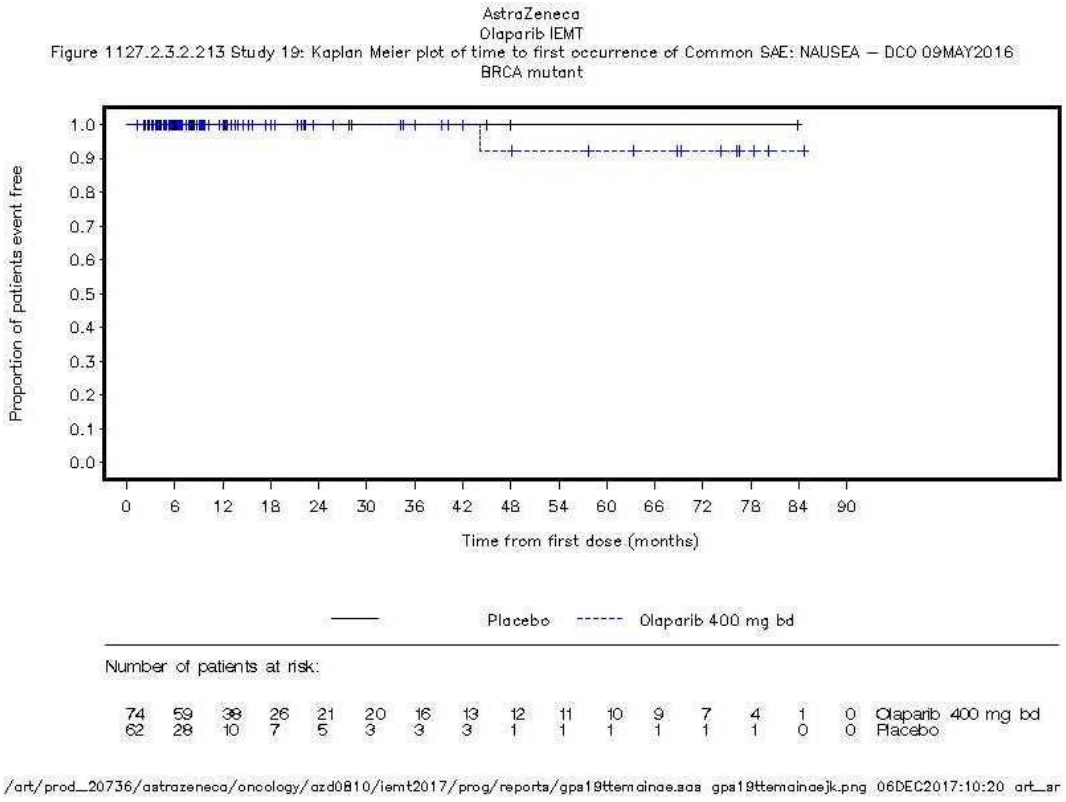


Abbildung 4G-259: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Übelkeit (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

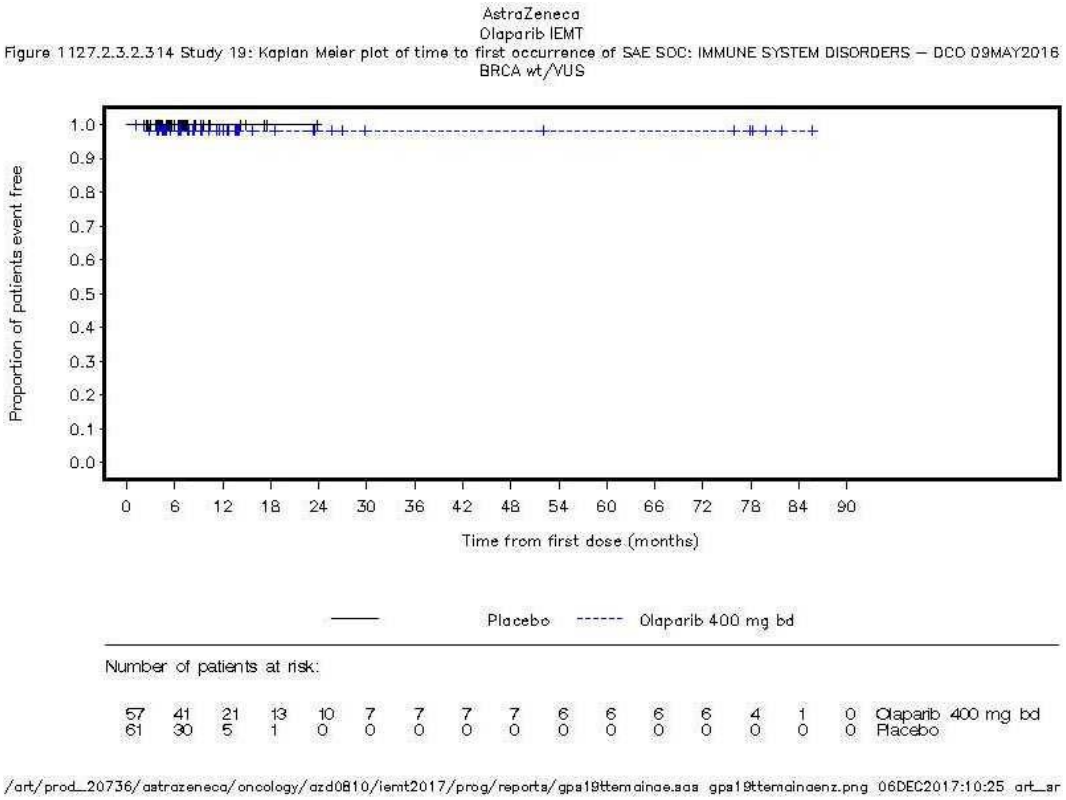


Abbildung 4G-260: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Immunsystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

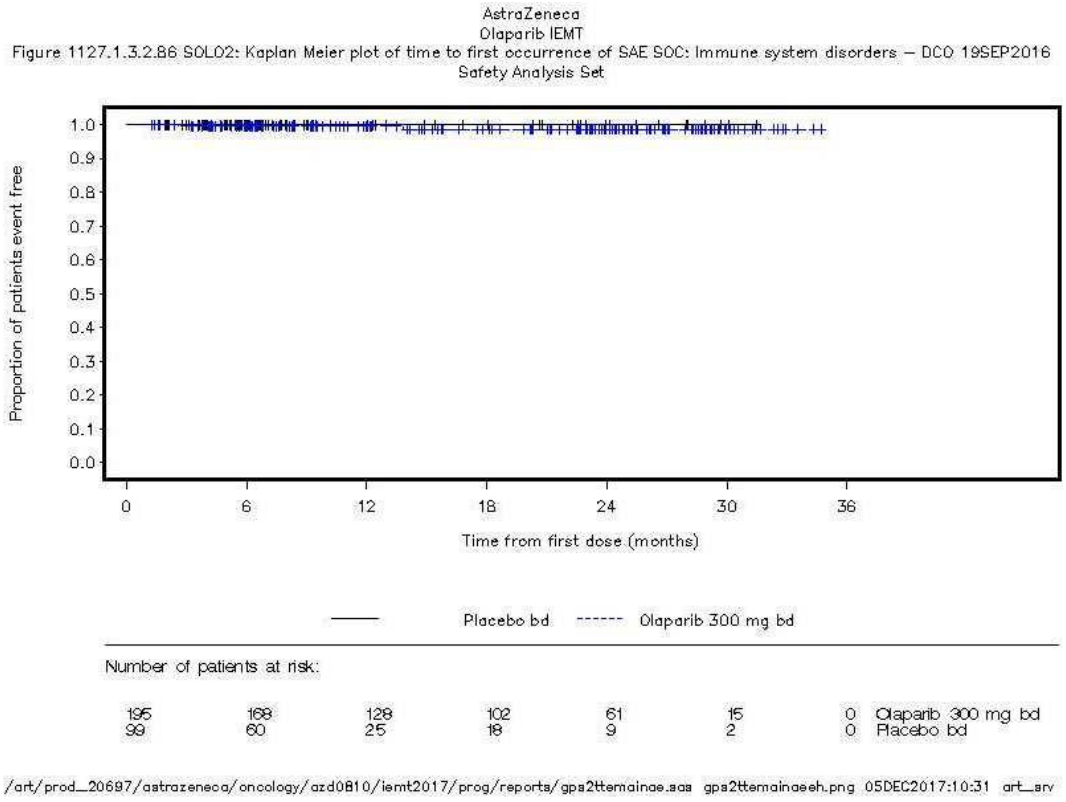


Abbildung 4G-261: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Immunsystems (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

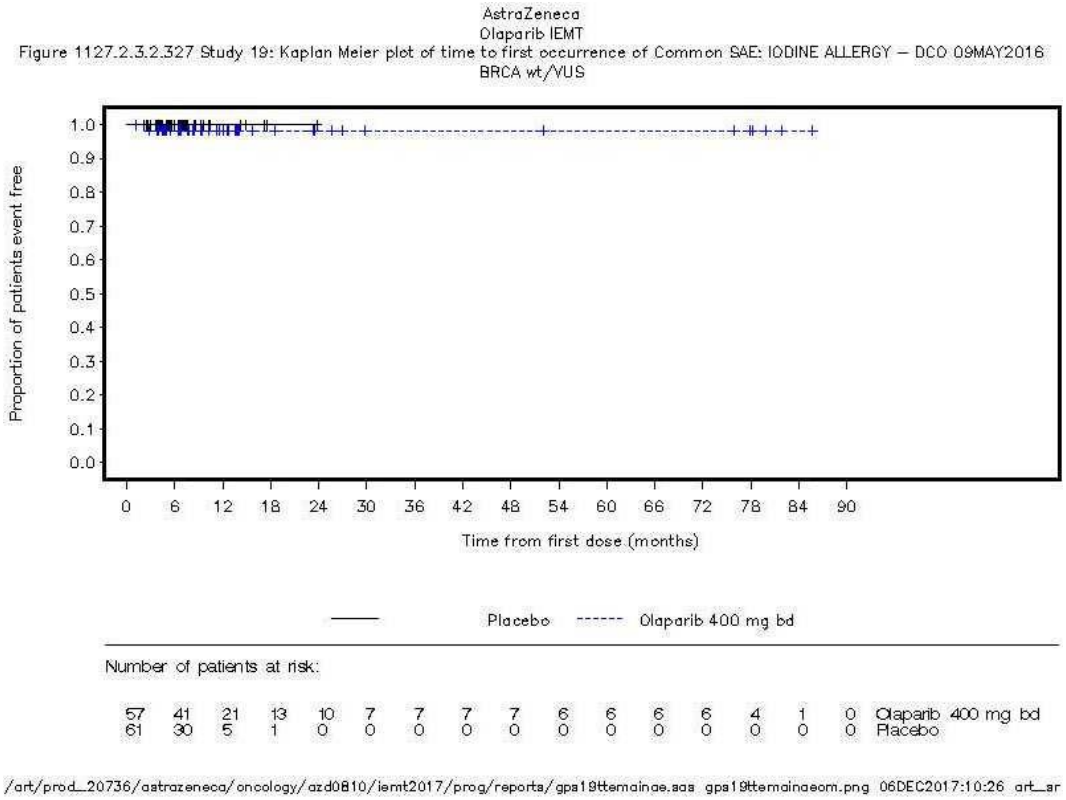


Abbildung 4G-262: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Jodallergie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

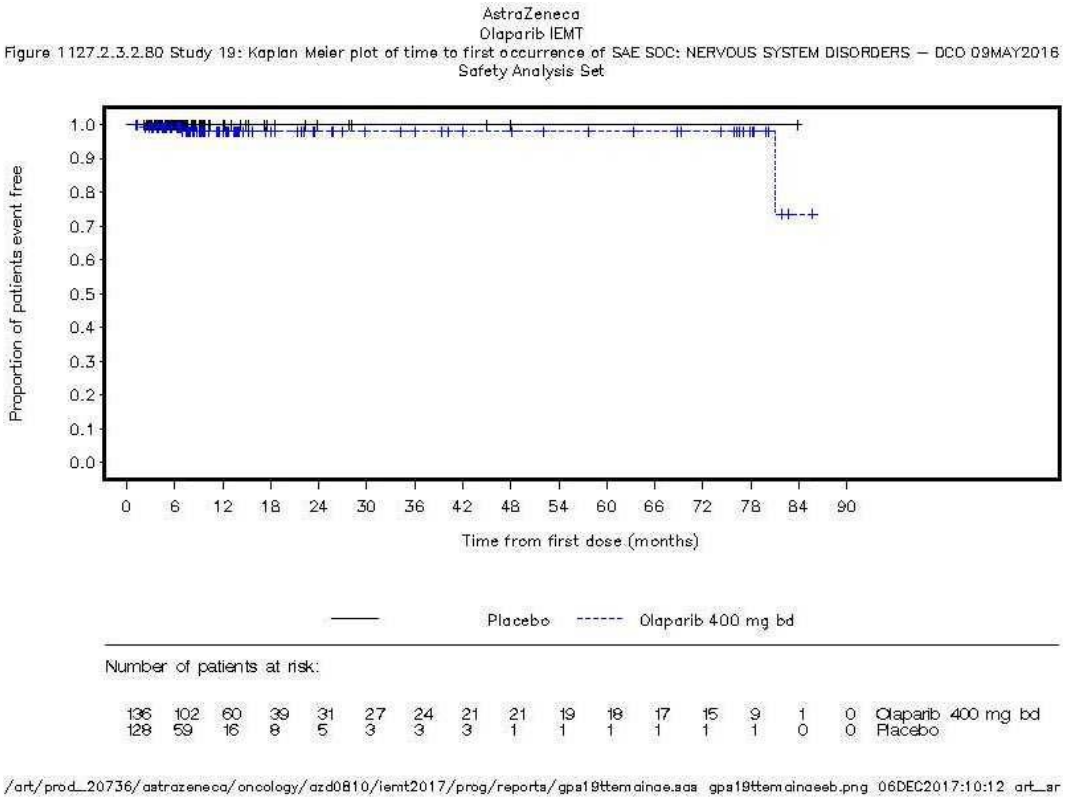


Abbildung 4G-263: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

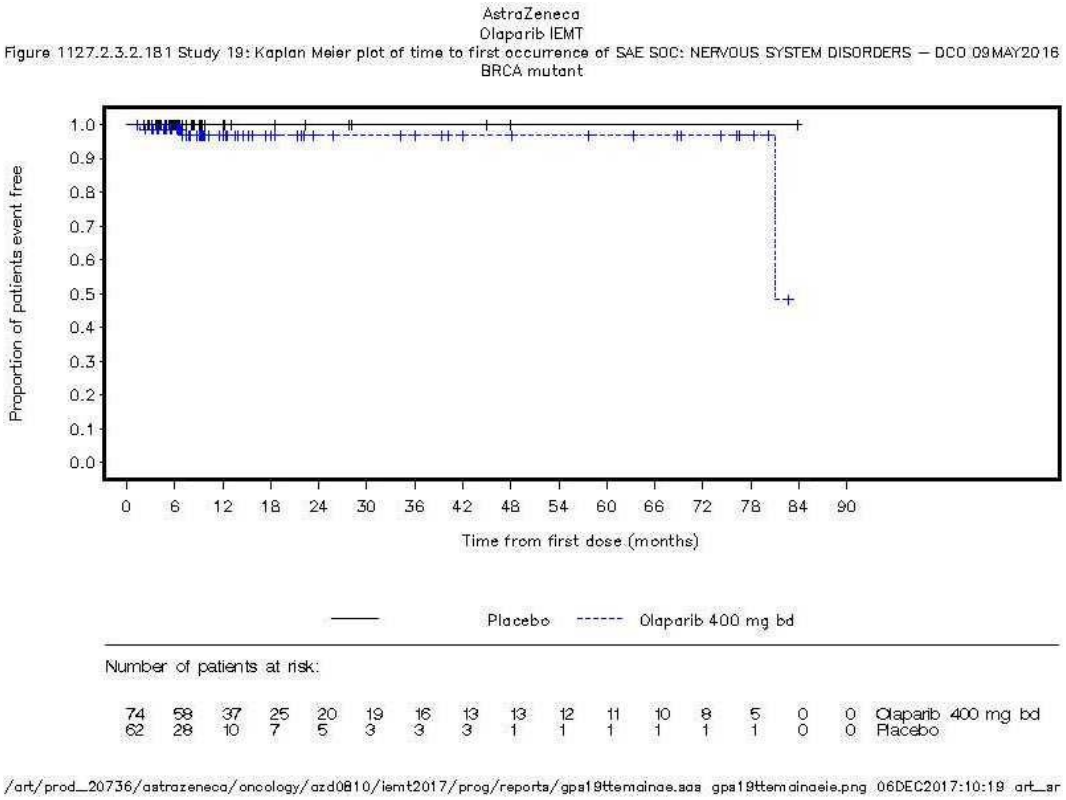


Abbildung 4G-264: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

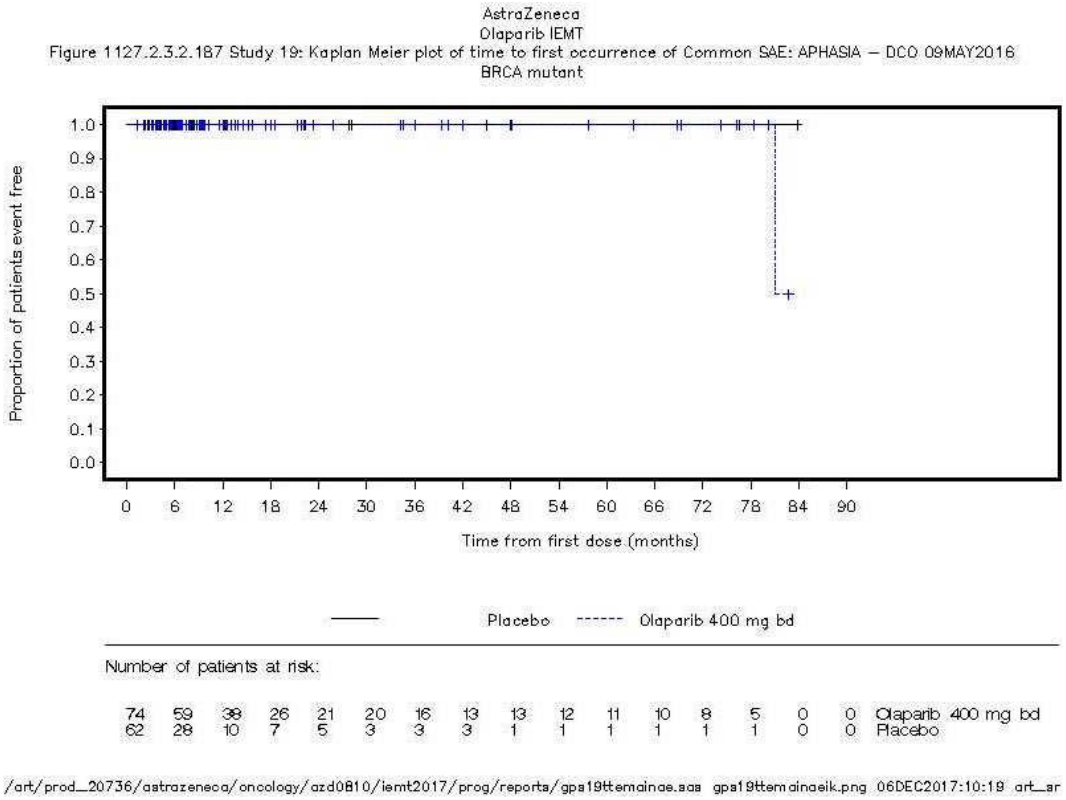


Abbildung 4G-265: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Aphasie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

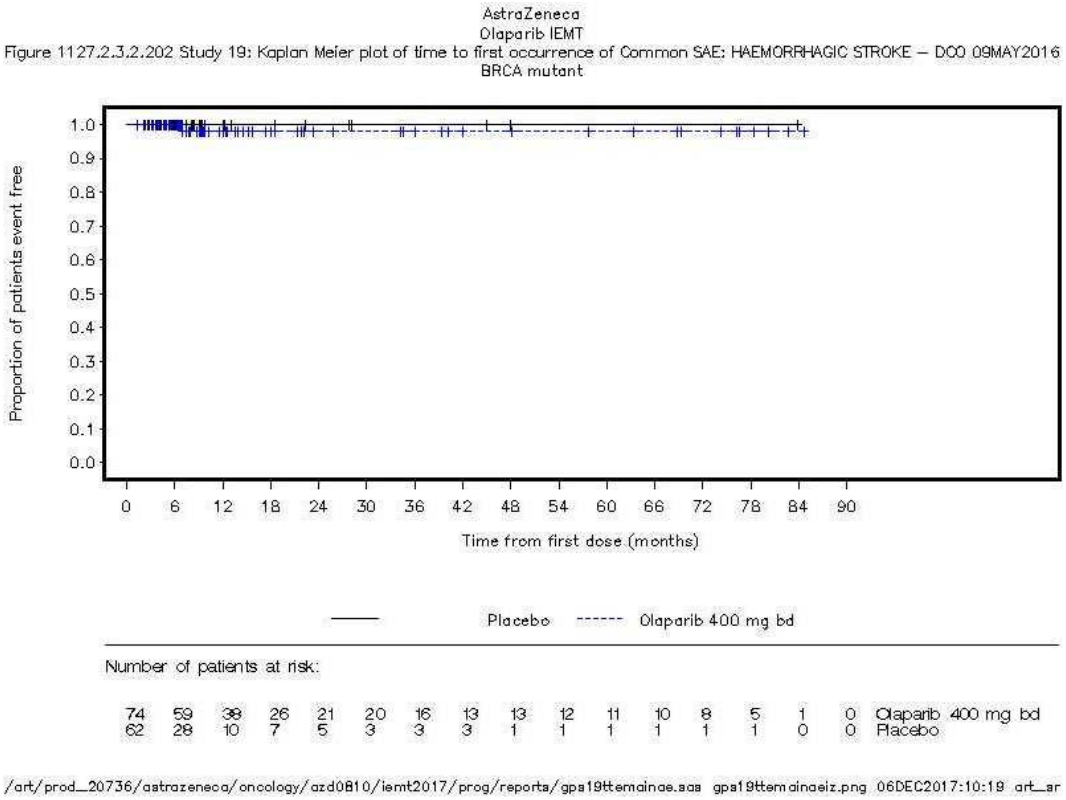


Abbildung 4G-266: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hämorrhagischer Schlaganfall (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

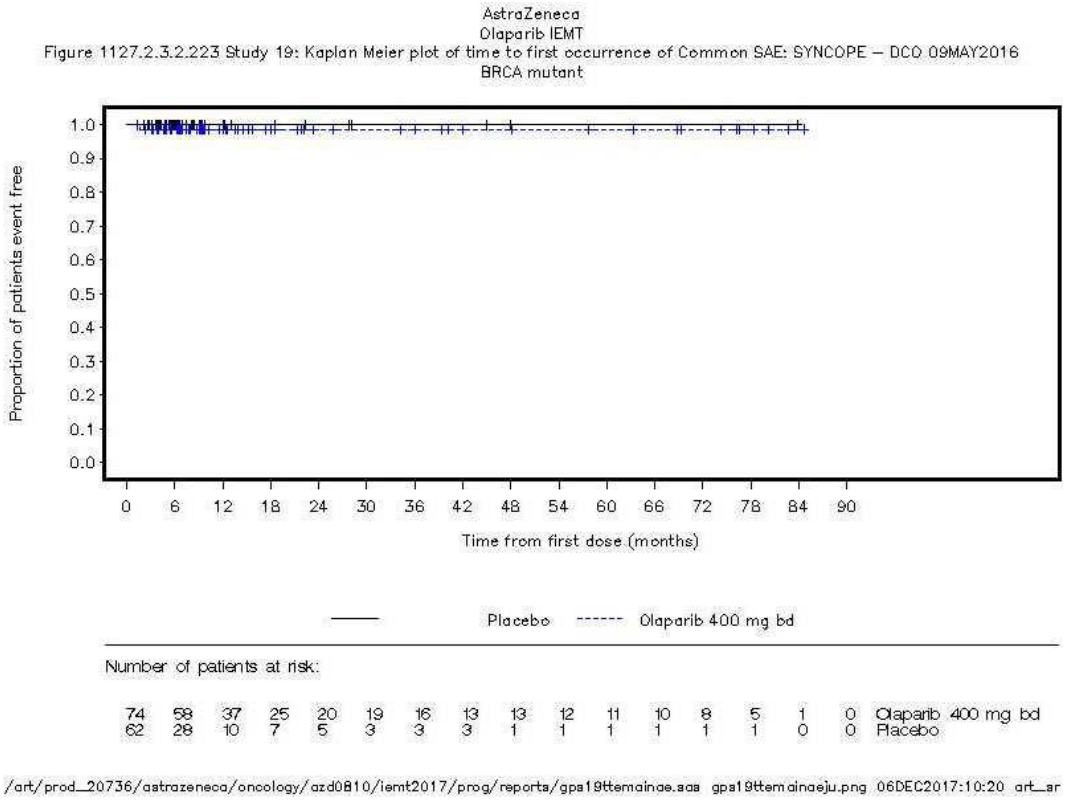


Abbildung 4G-267: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Synkope (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

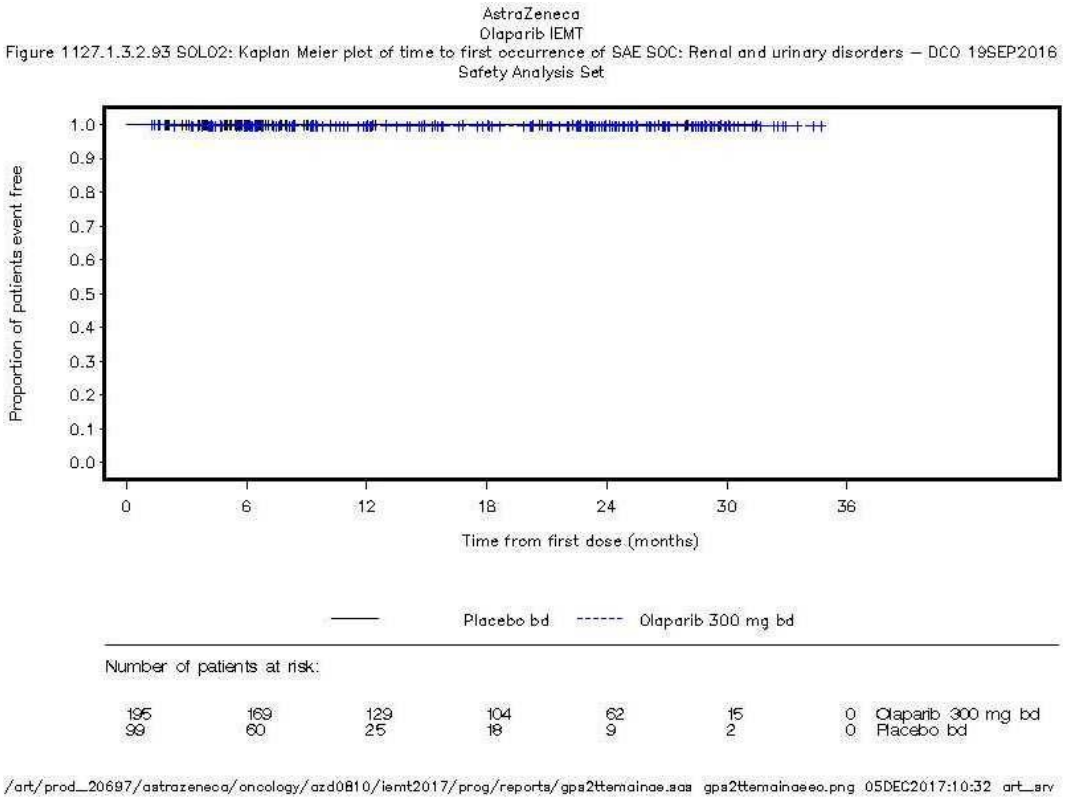


Abbildung 4G-268: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

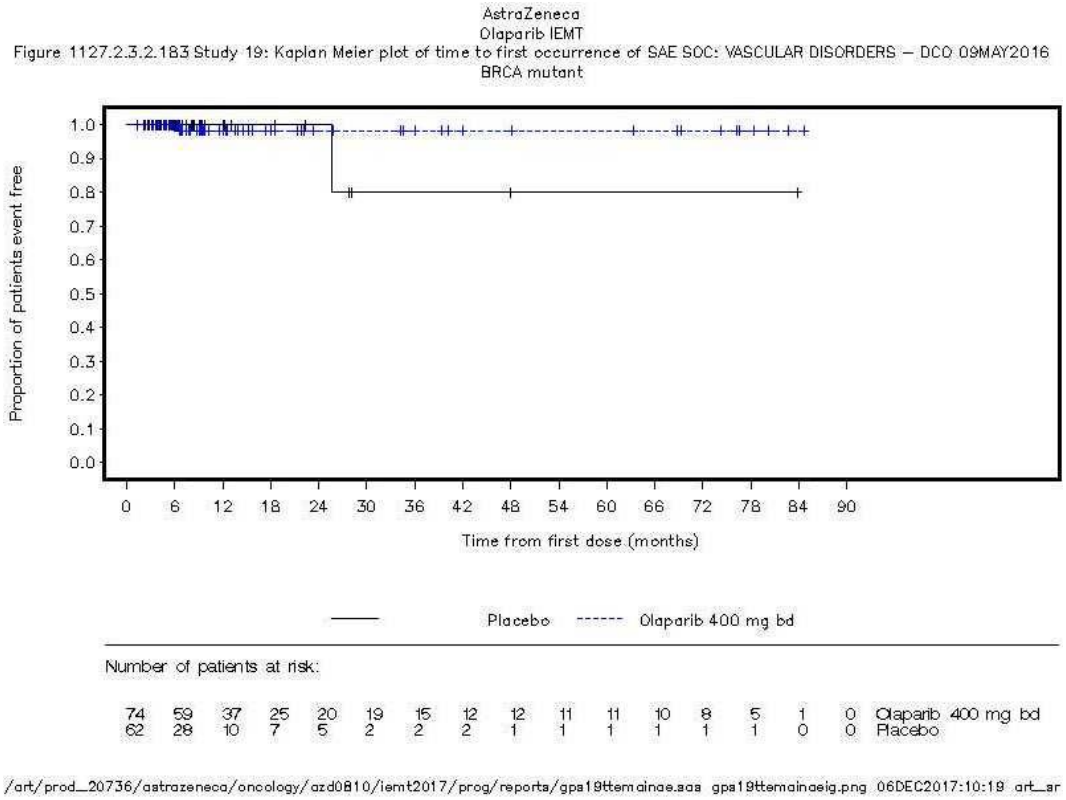


Abbildung 4G-269: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

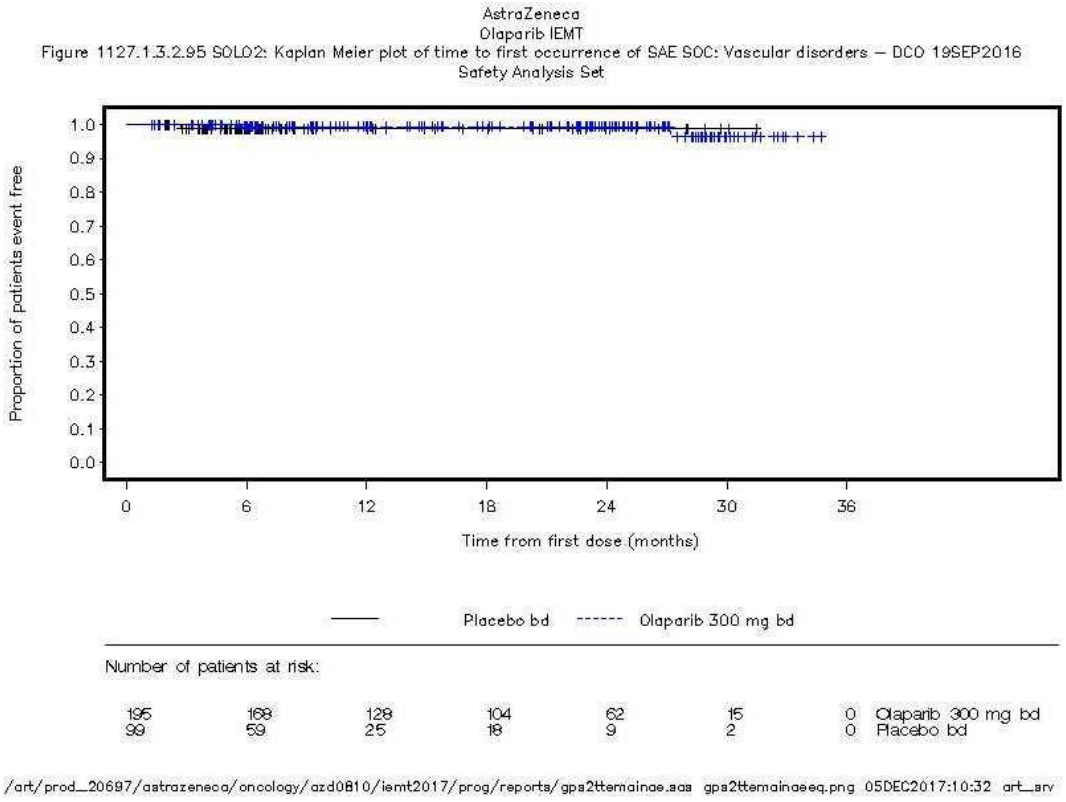


Abbildung 4G-270: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gefäßerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

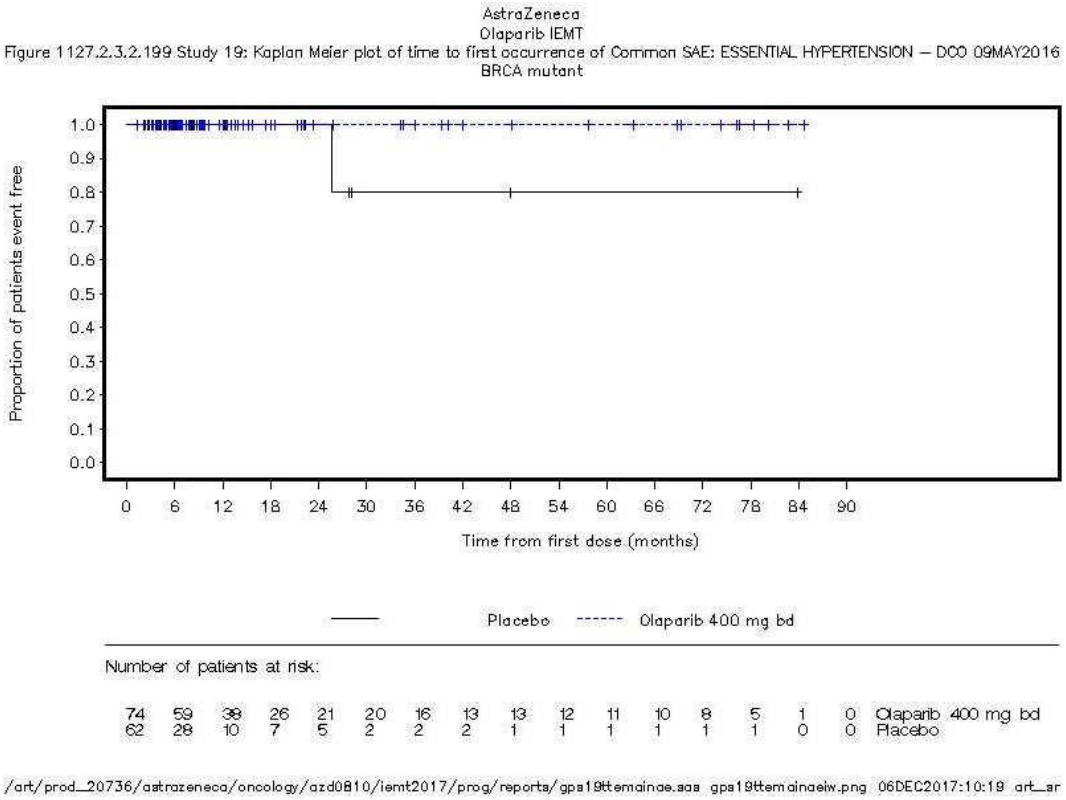


Abbildung 4G-271: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: essentielle Hypertonie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

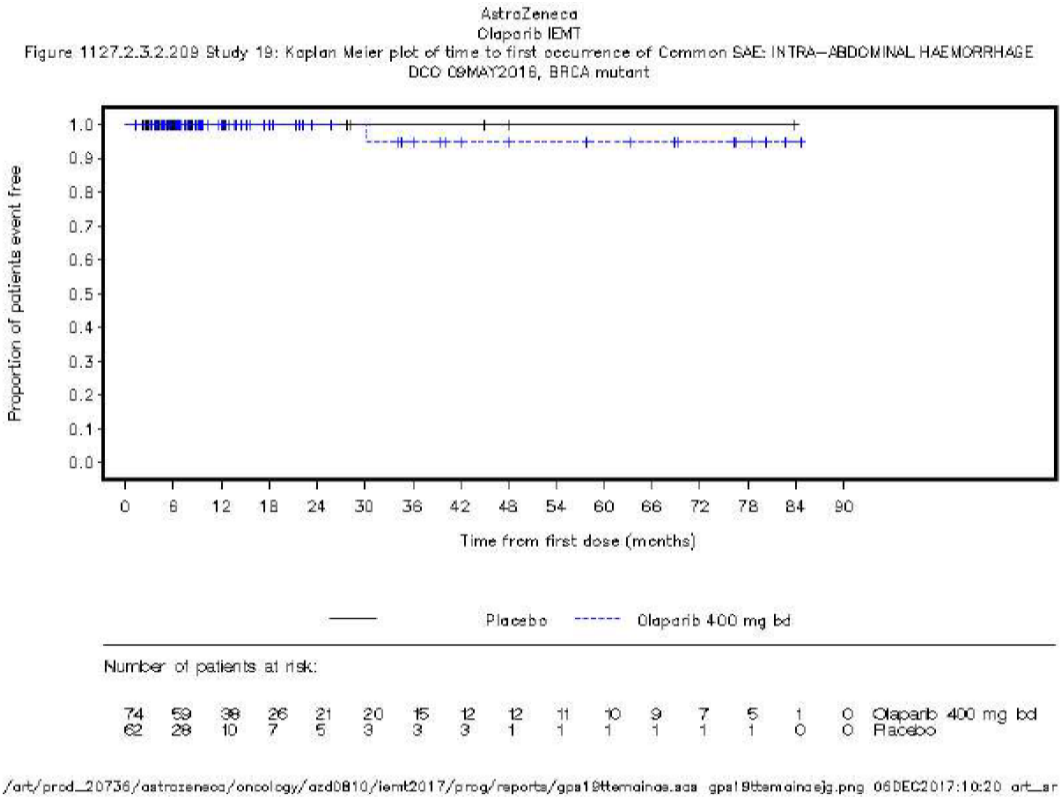


Abbildung 4G-272:Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Intraabdominalblutung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

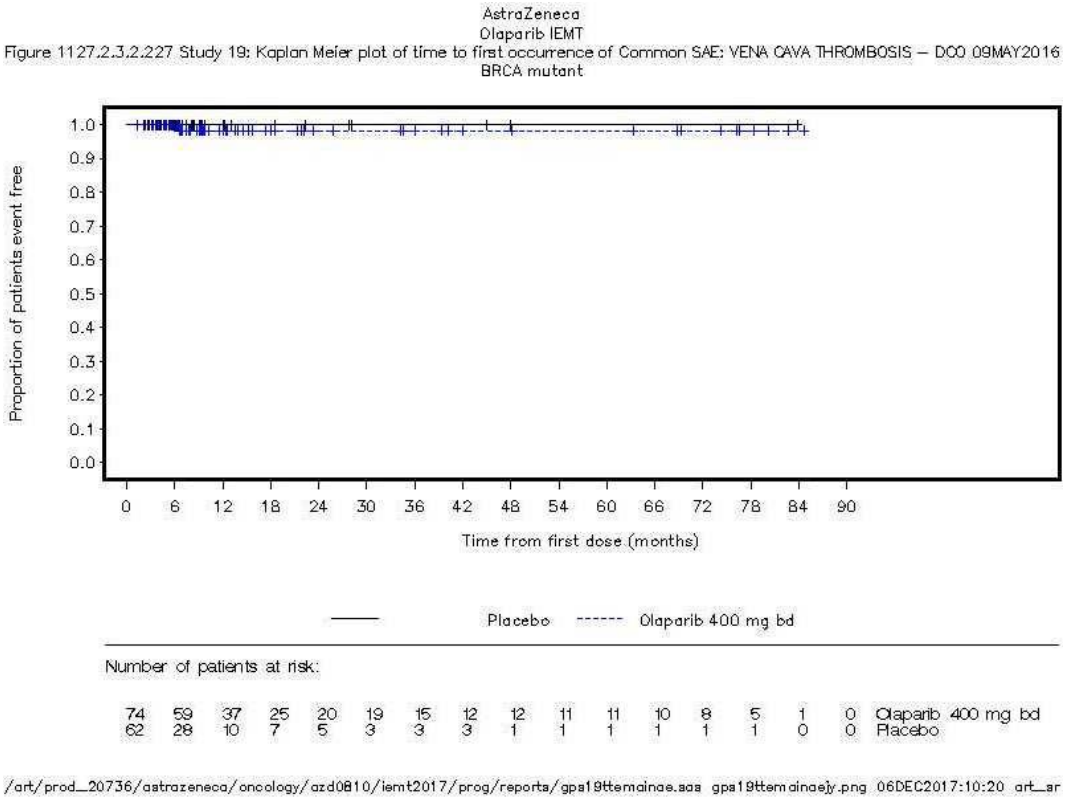


Abbildung 4G-273: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Thrombose der Vena cava (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

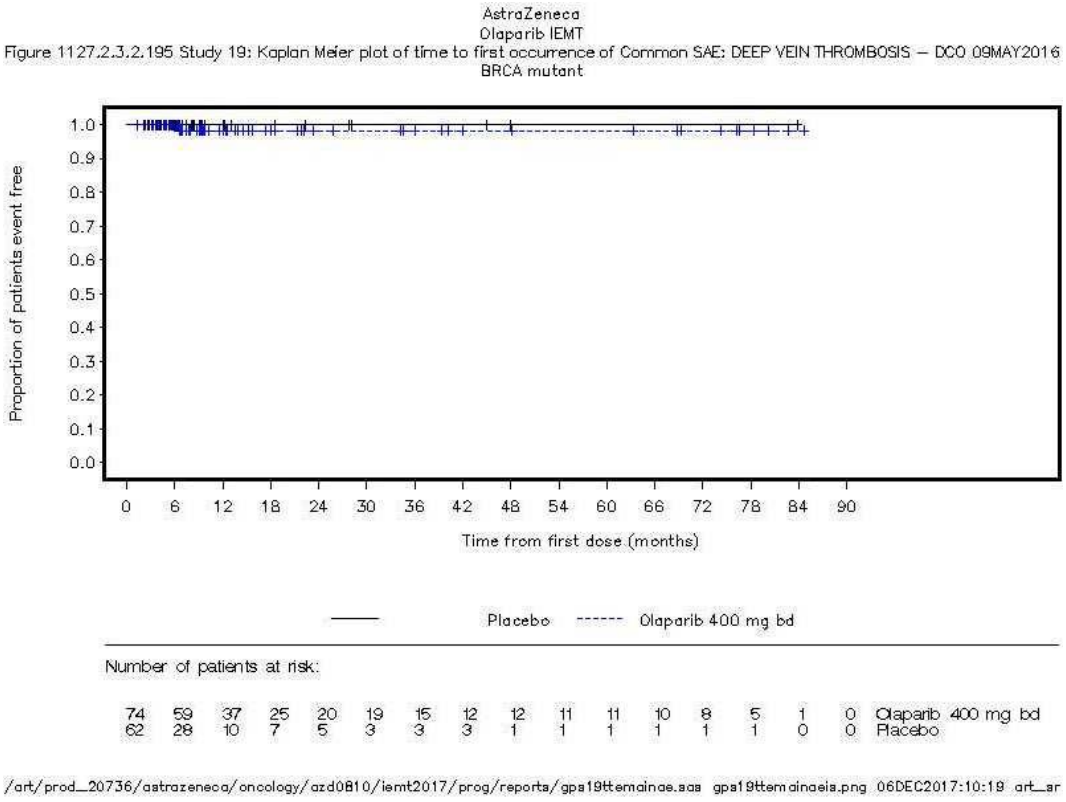


Abbildung 4G-274: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: tiefe Beinvenenthrombose (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

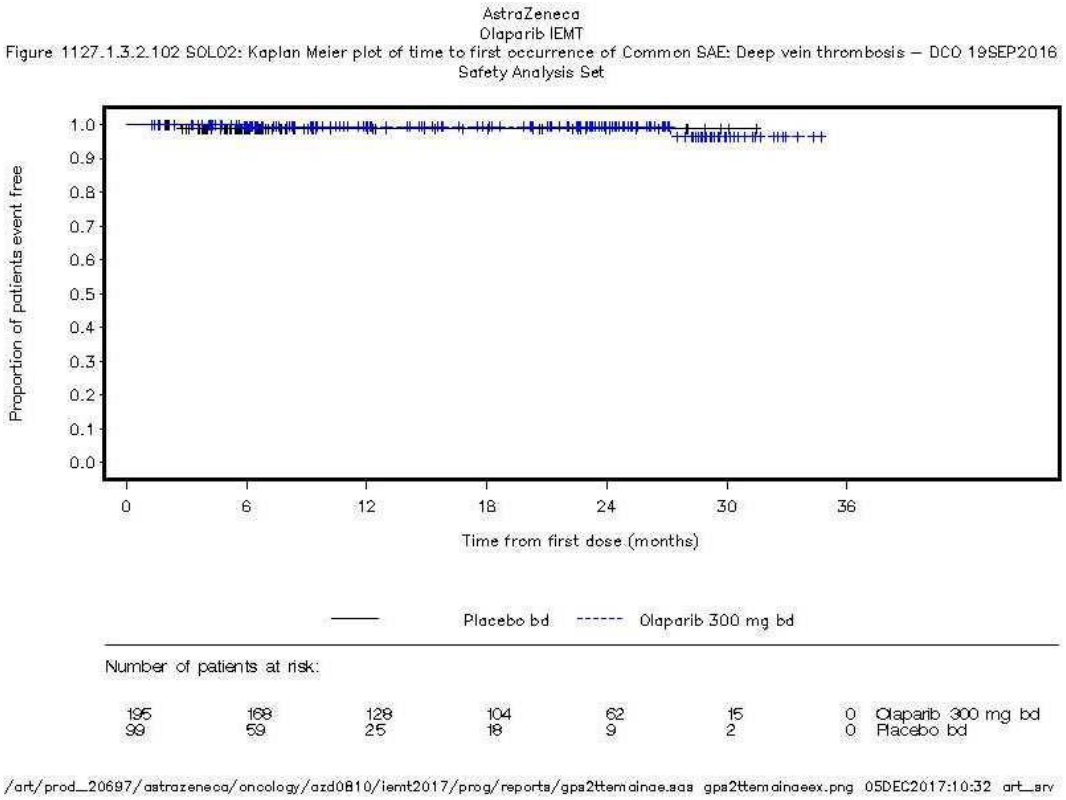


Abbildung 4G-275: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: tiefe Beinvenenthrombose (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

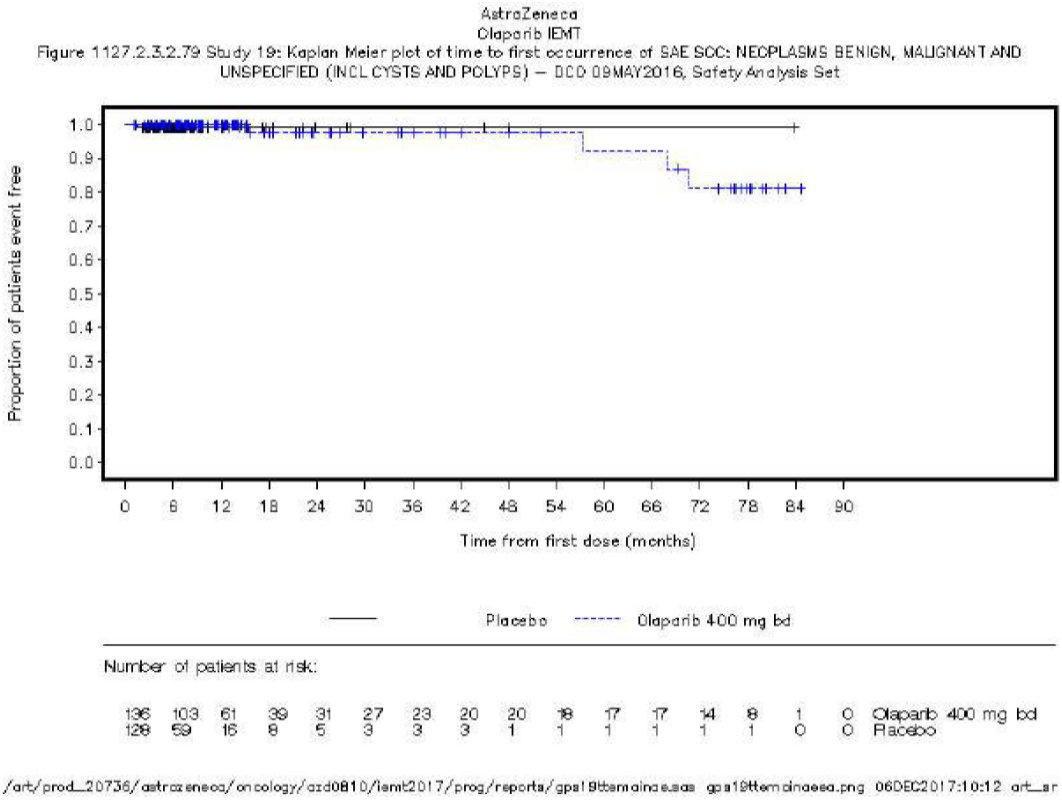


Abbildung 4G-276: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

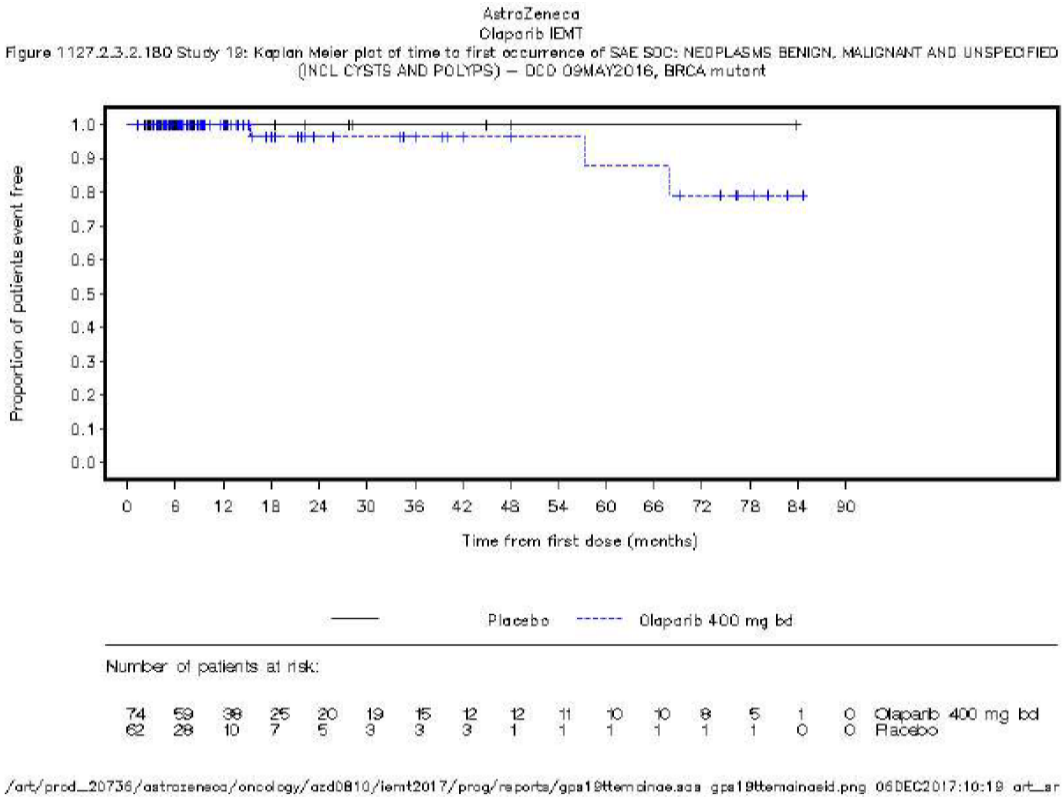


Abbildung 4G-277: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

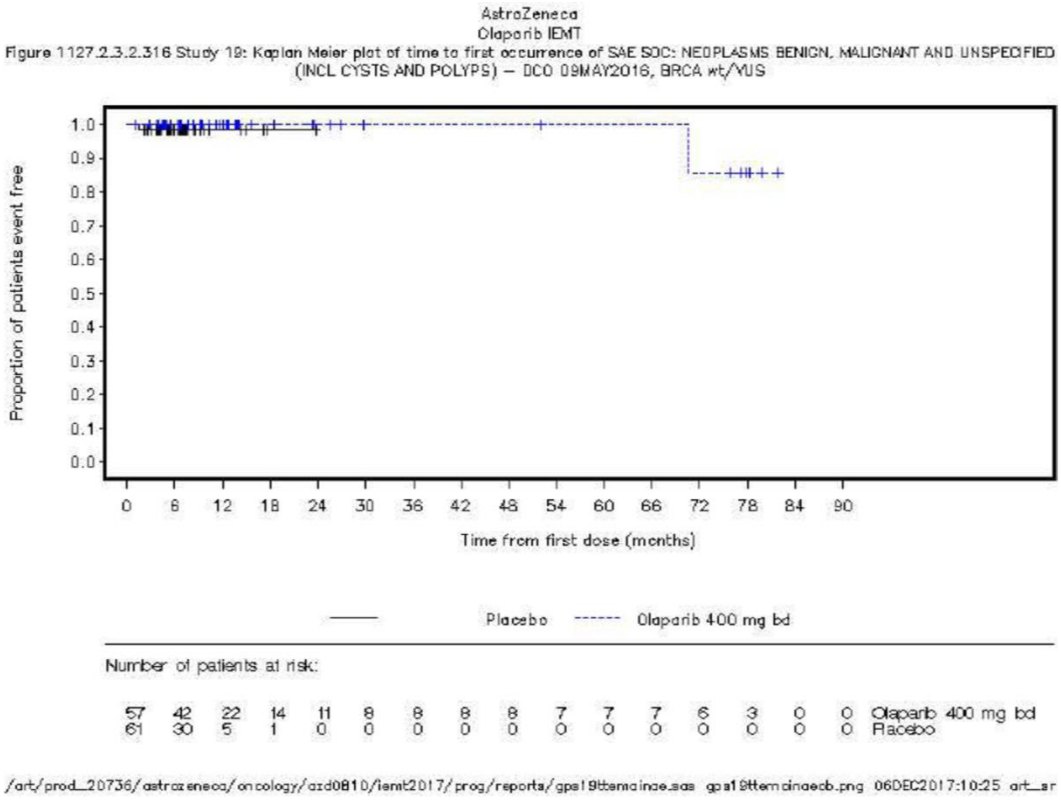


Abbildung 4G-278: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

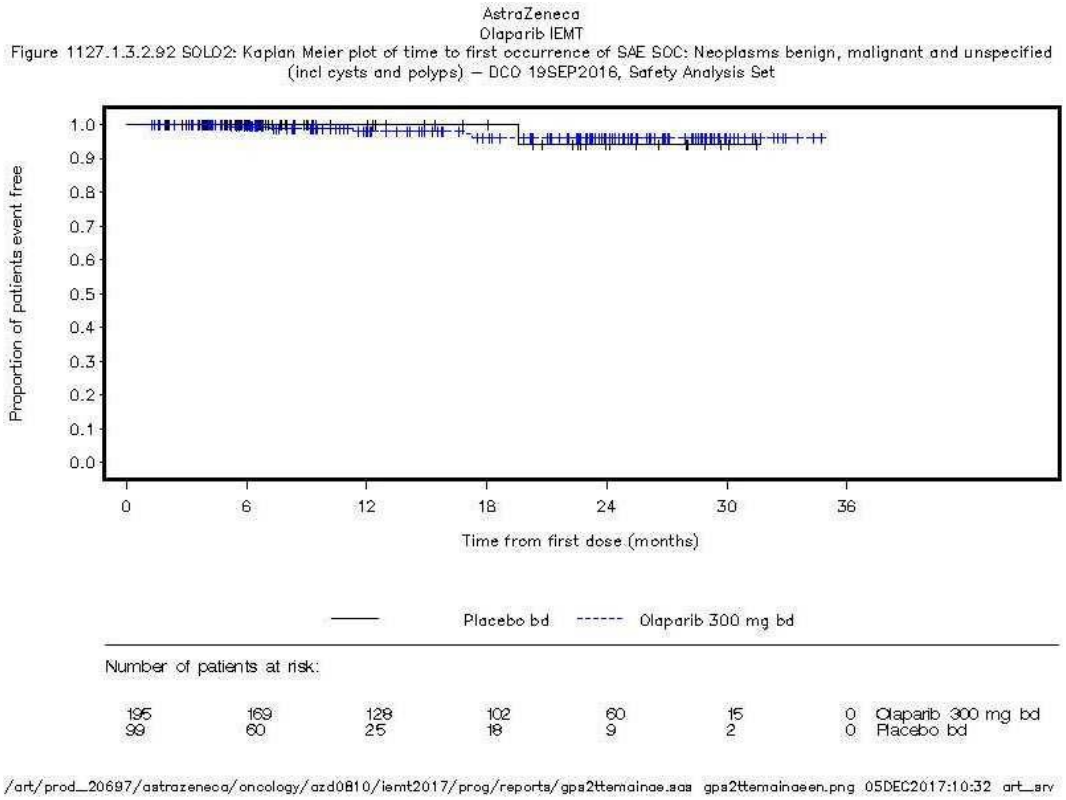


Abbildung 4G-279: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

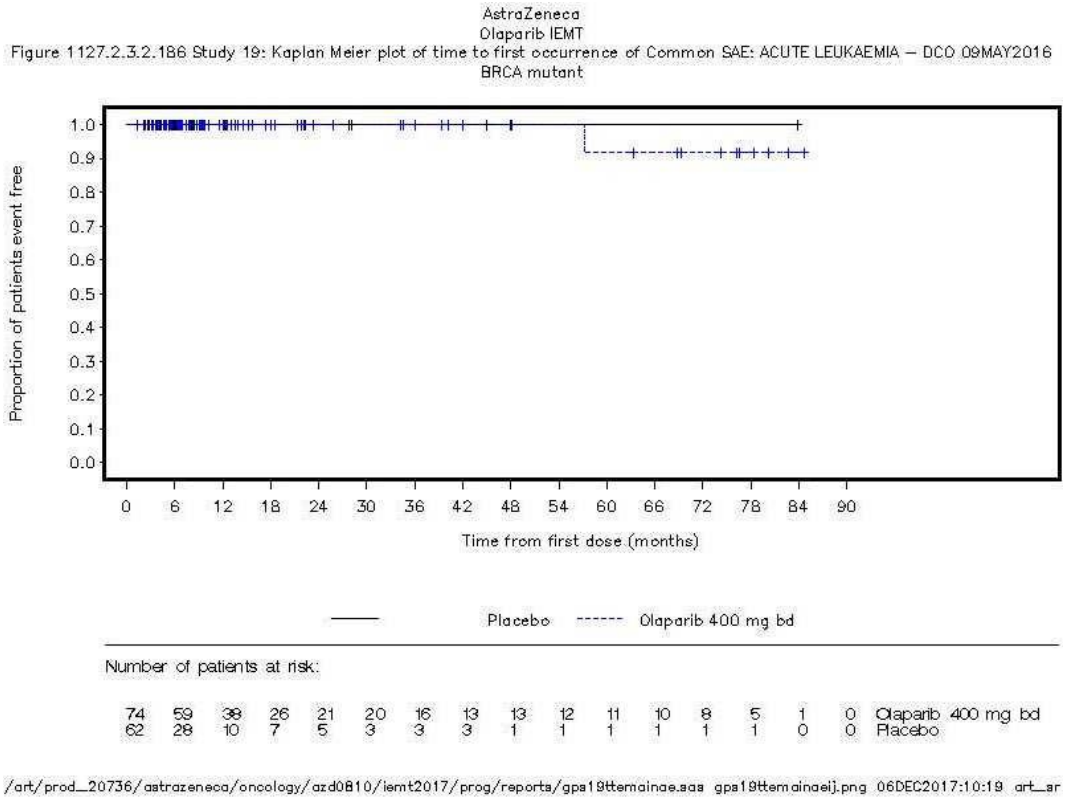


Abbildung 4G-280: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: akute Leukämie (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

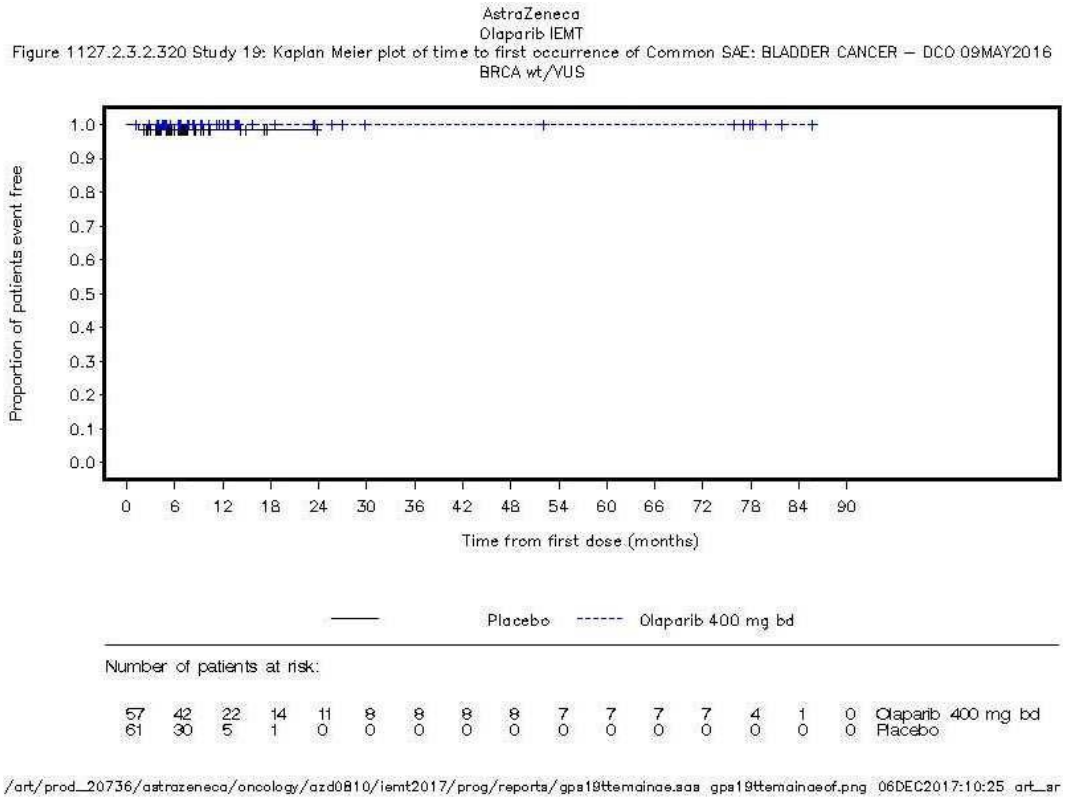


Abbildung 4G-281: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Blasenkrebs (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

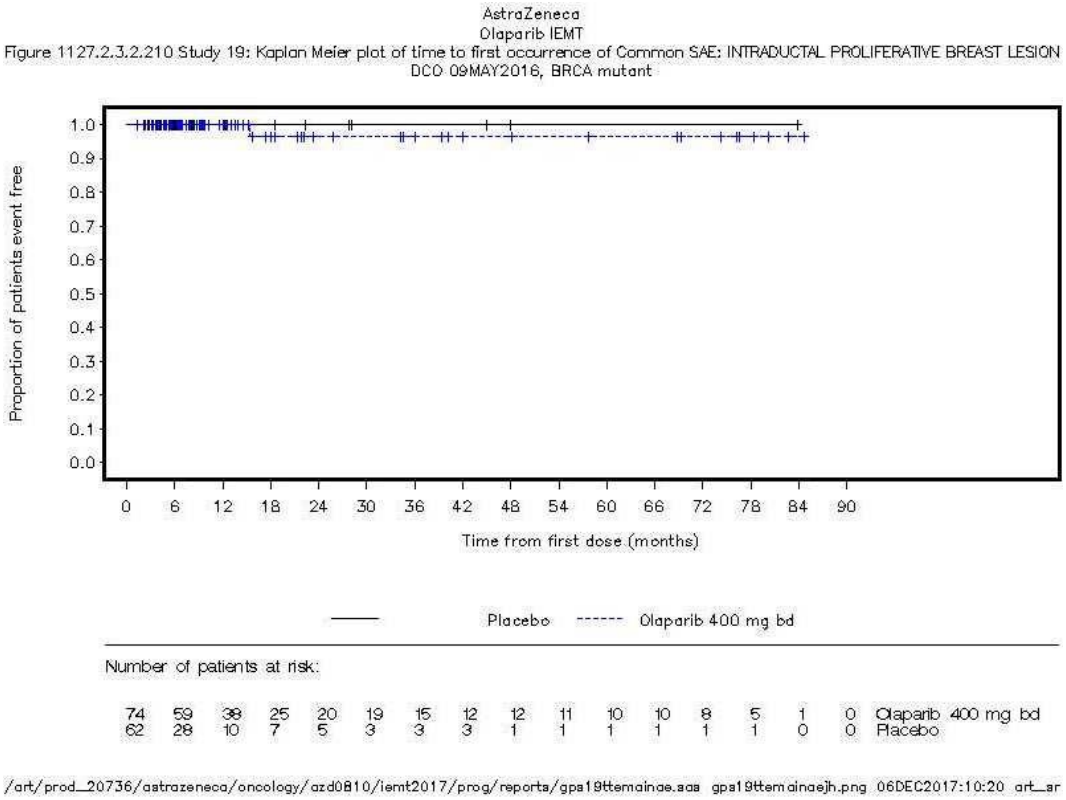


Abbildung 4G-282: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: intraduktale proliferative Brustläsion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

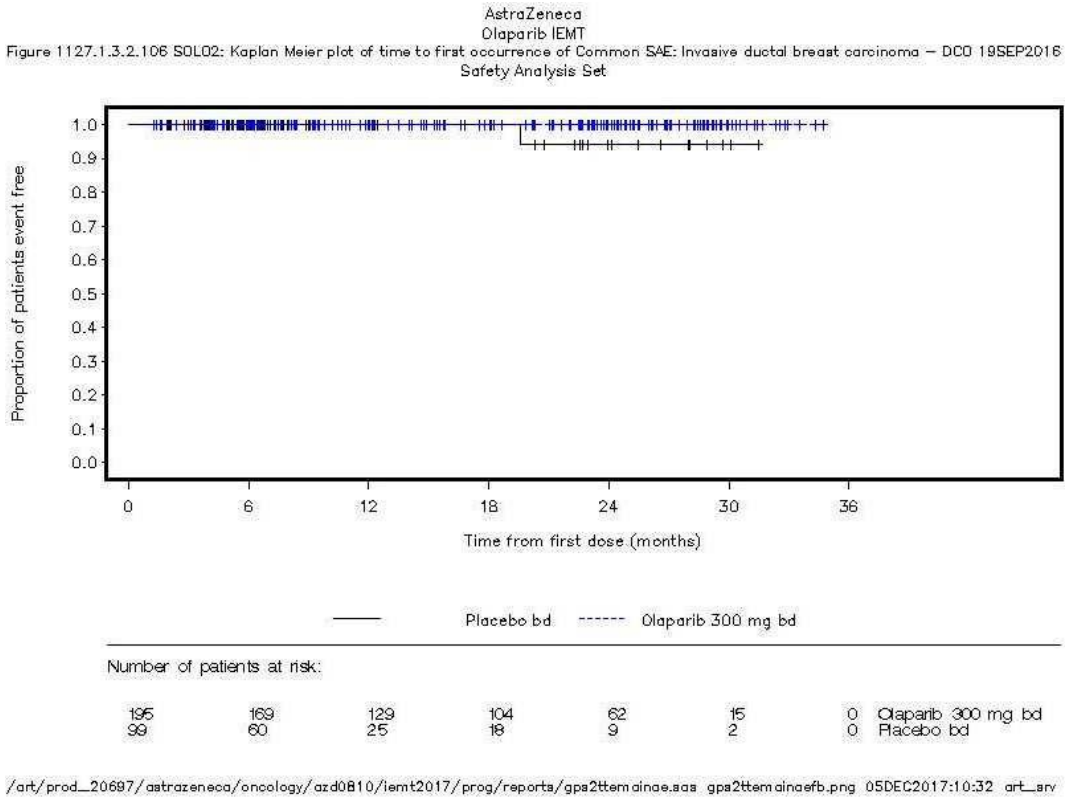


Abbildung 4G-283: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: invasives duktales Mammakarzinom (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

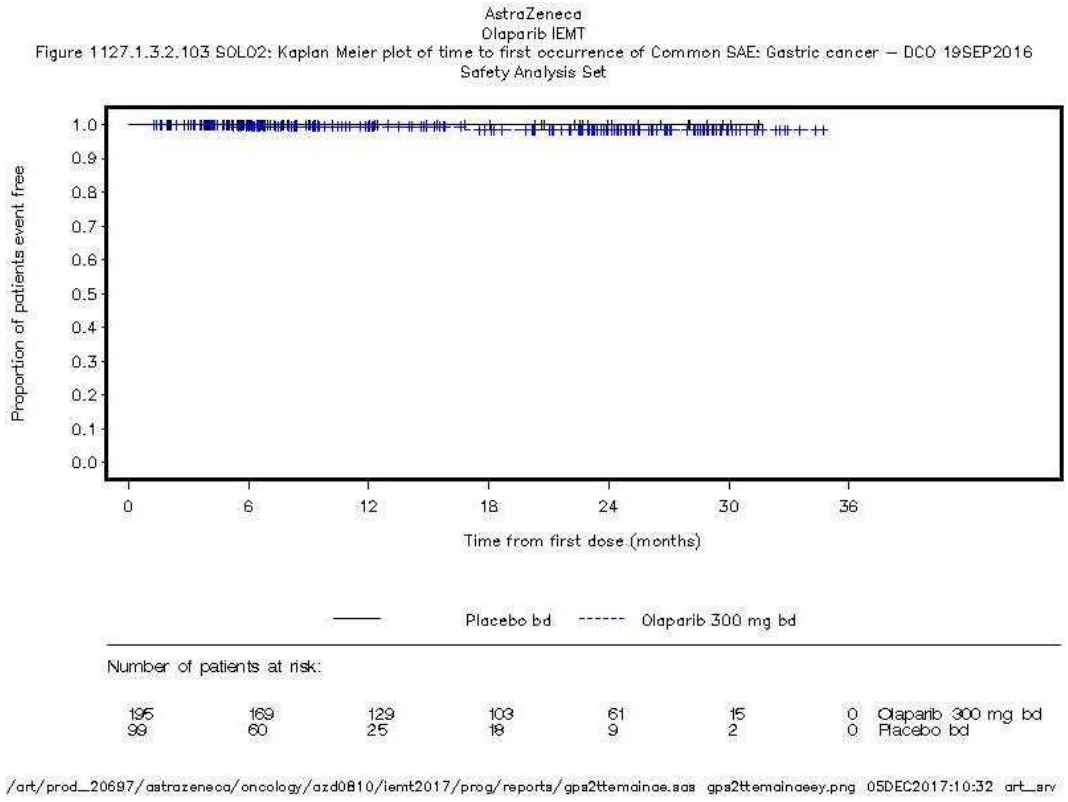


Abbildung 4G-284: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Magenkarzinom (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

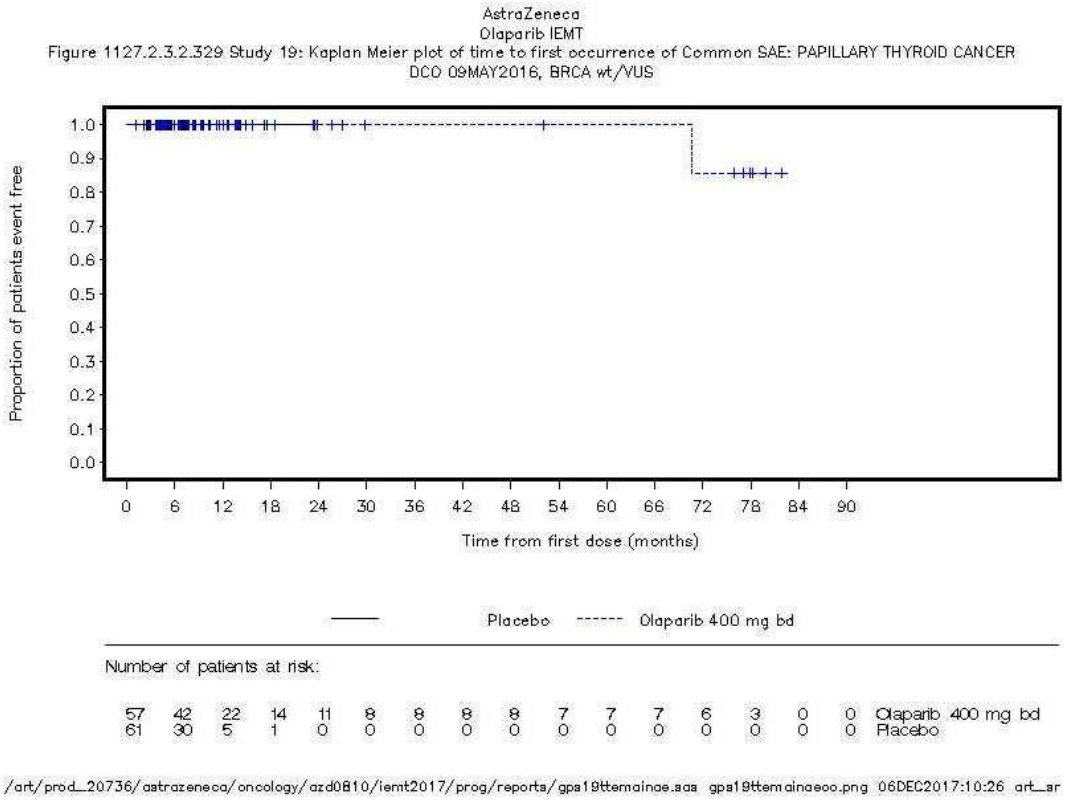


Abbildung 4G-285: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: papilläres Schilddrüsenkarzinom (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

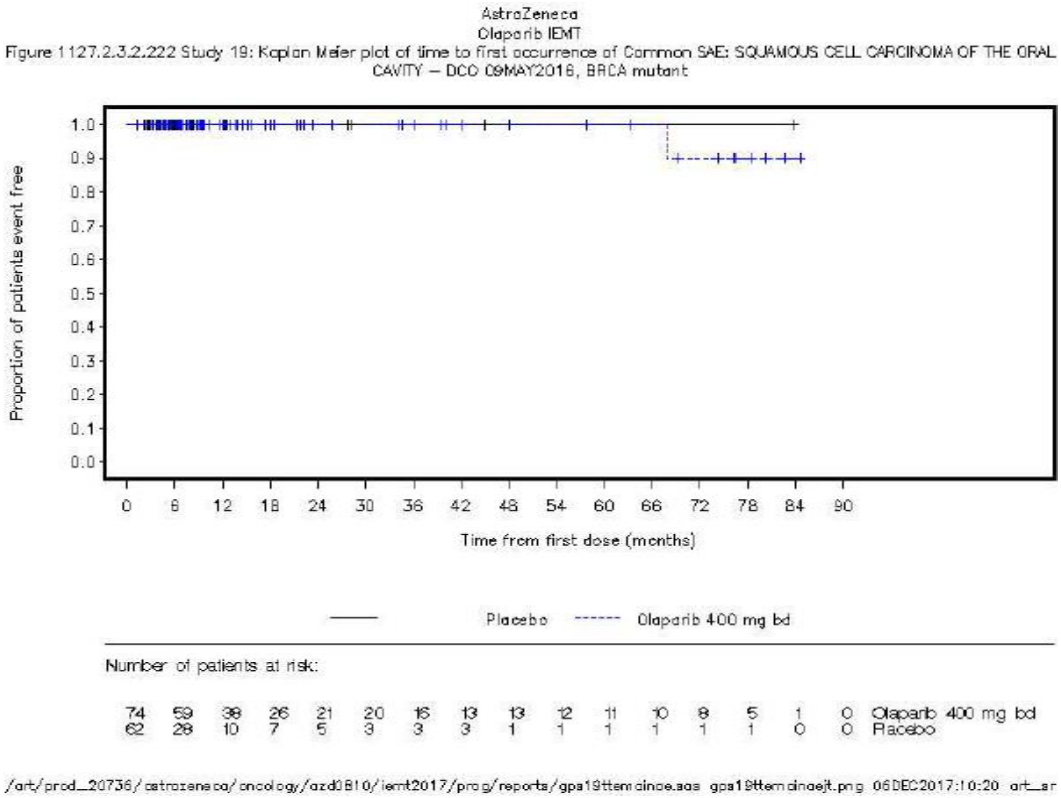


Abbildung 4G-286: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

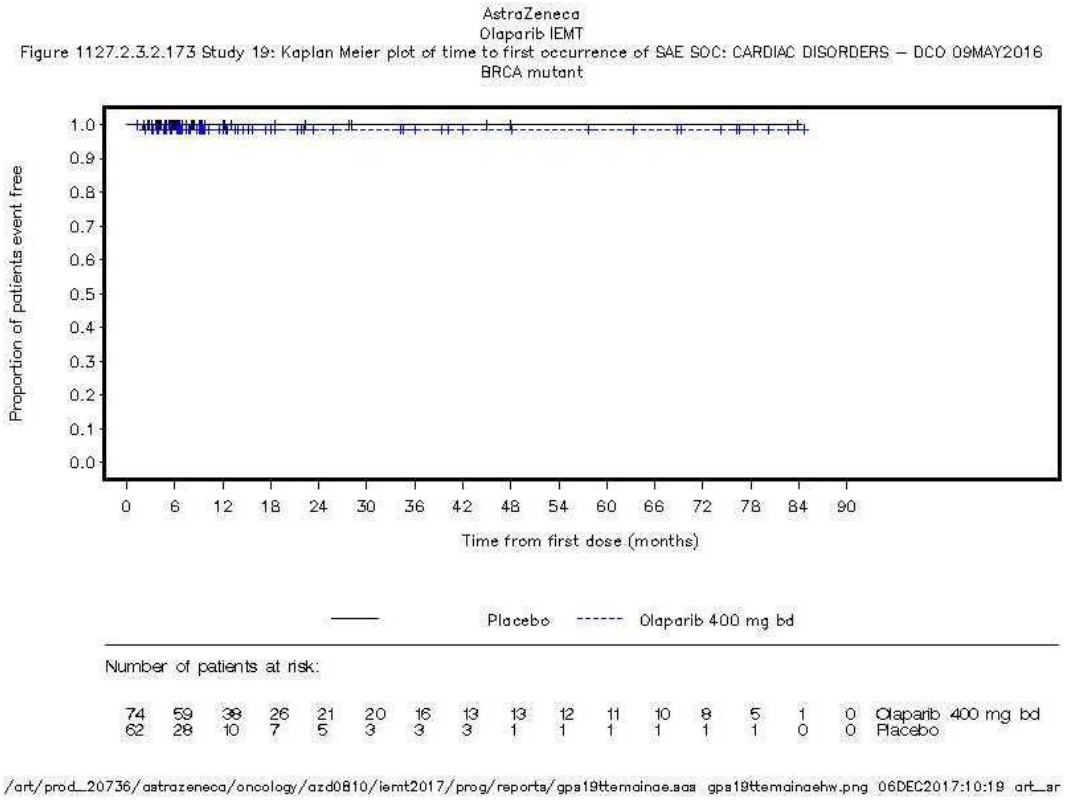


Abbildung 4G-287: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Herzerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

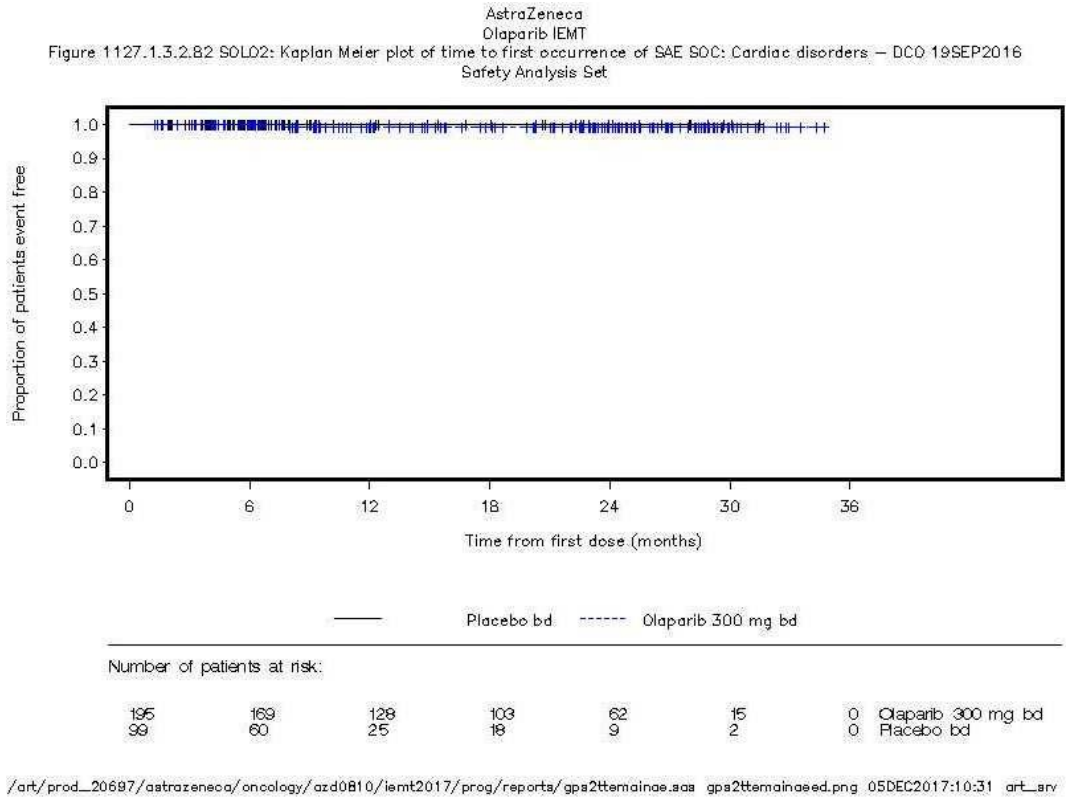


Abbildung 4G-288: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Herzerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

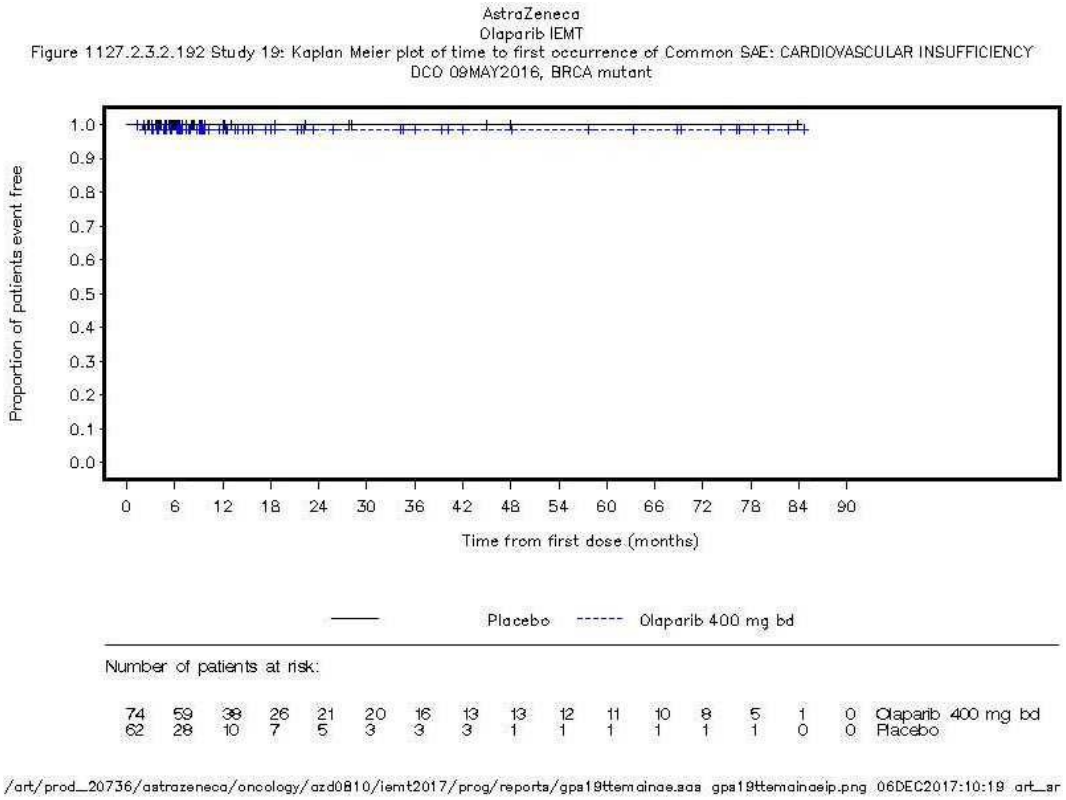


Abbildung 4G-289: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: kardiovaskuläre Insuffizienz (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

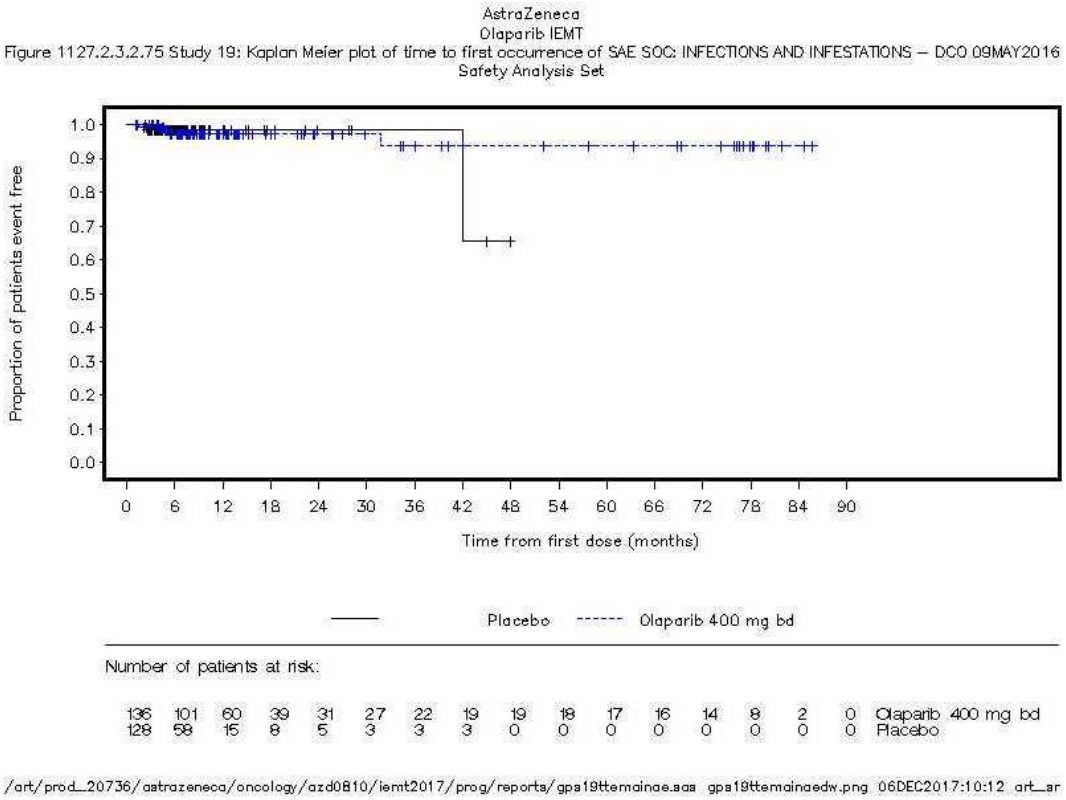


Abbildung 4G-290: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

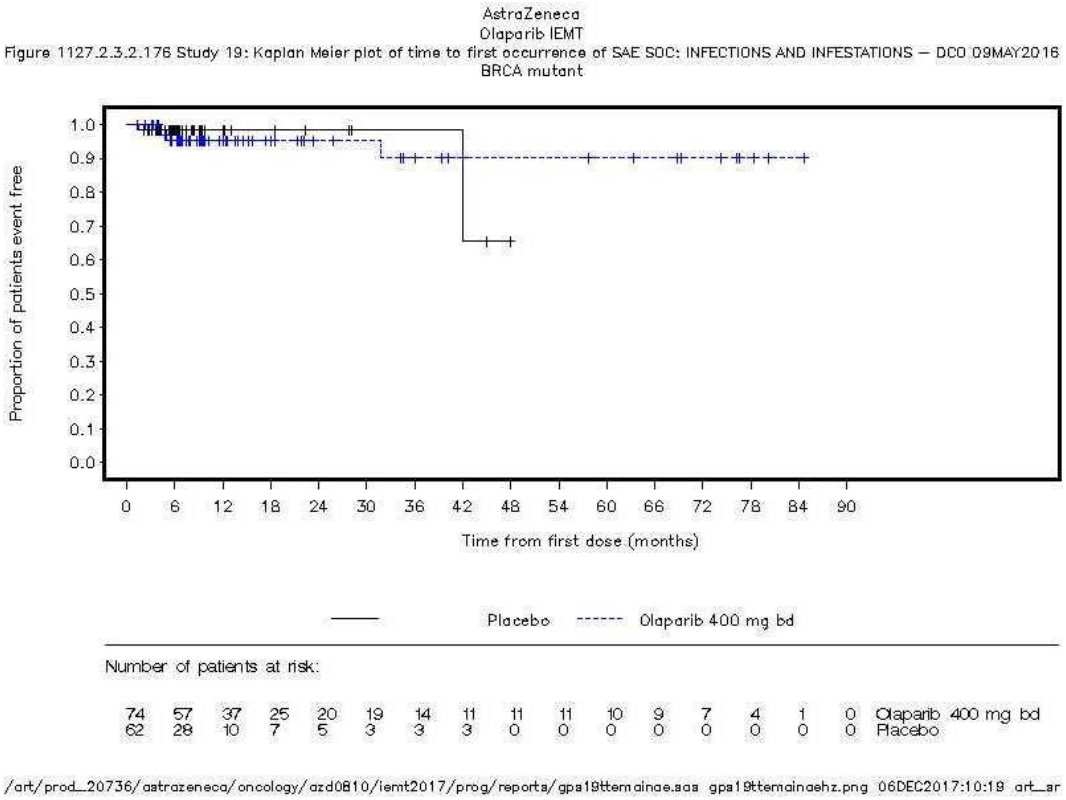


Abbildung 4G-291: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

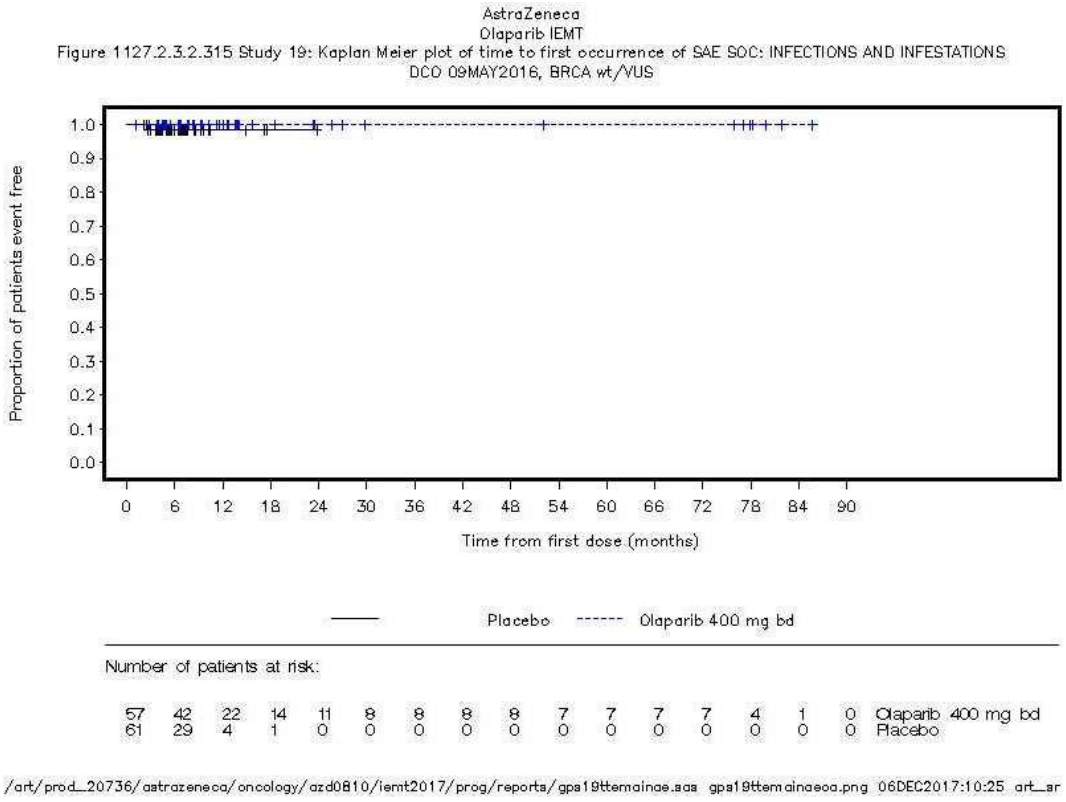


Abbildung 4G-292: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

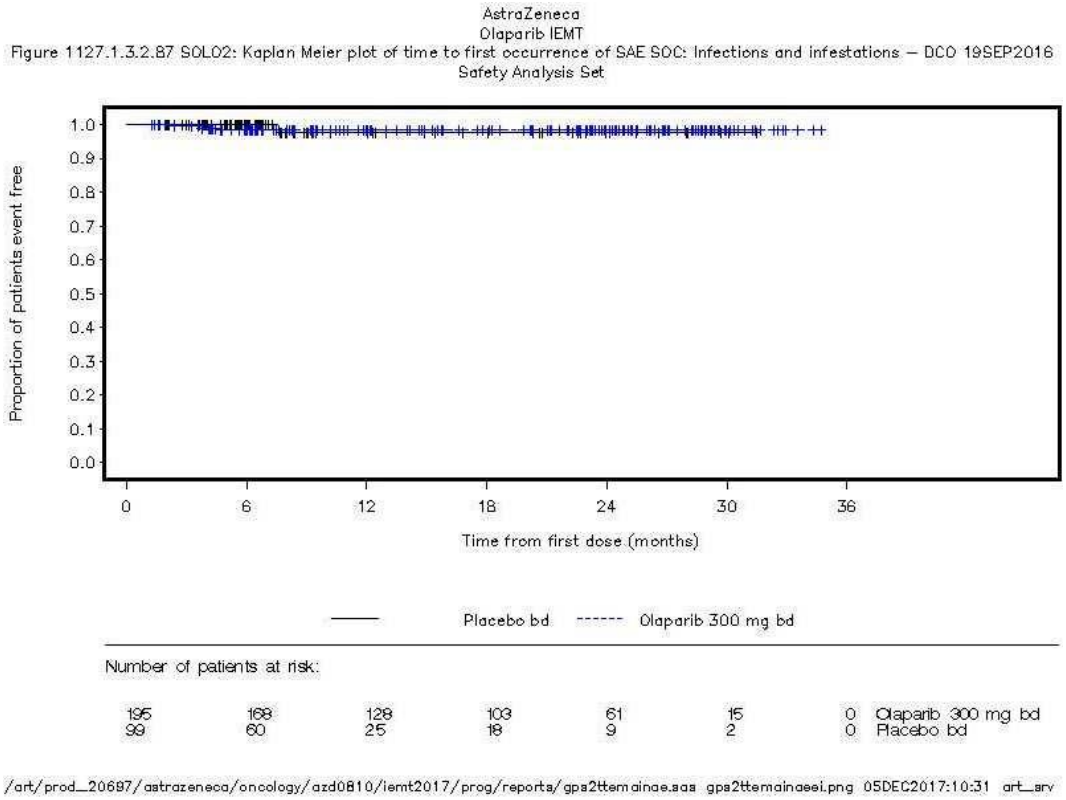


Abbildung 4G-293: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

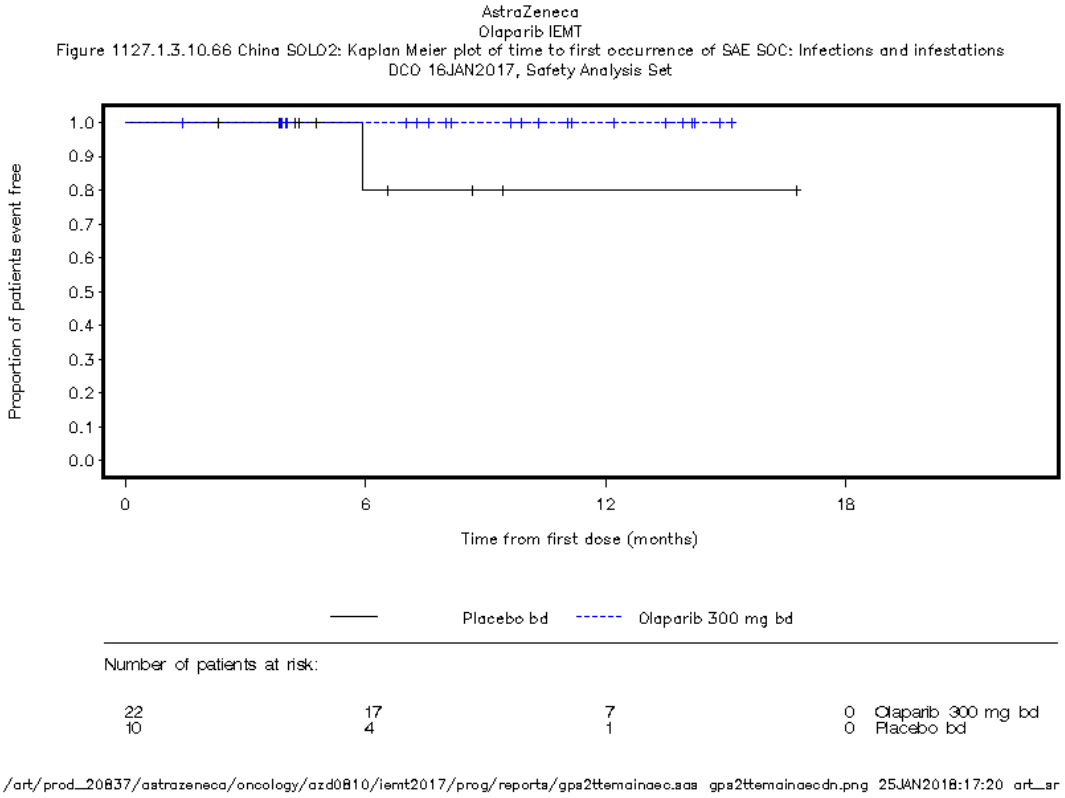


Abbildung 4G-294: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

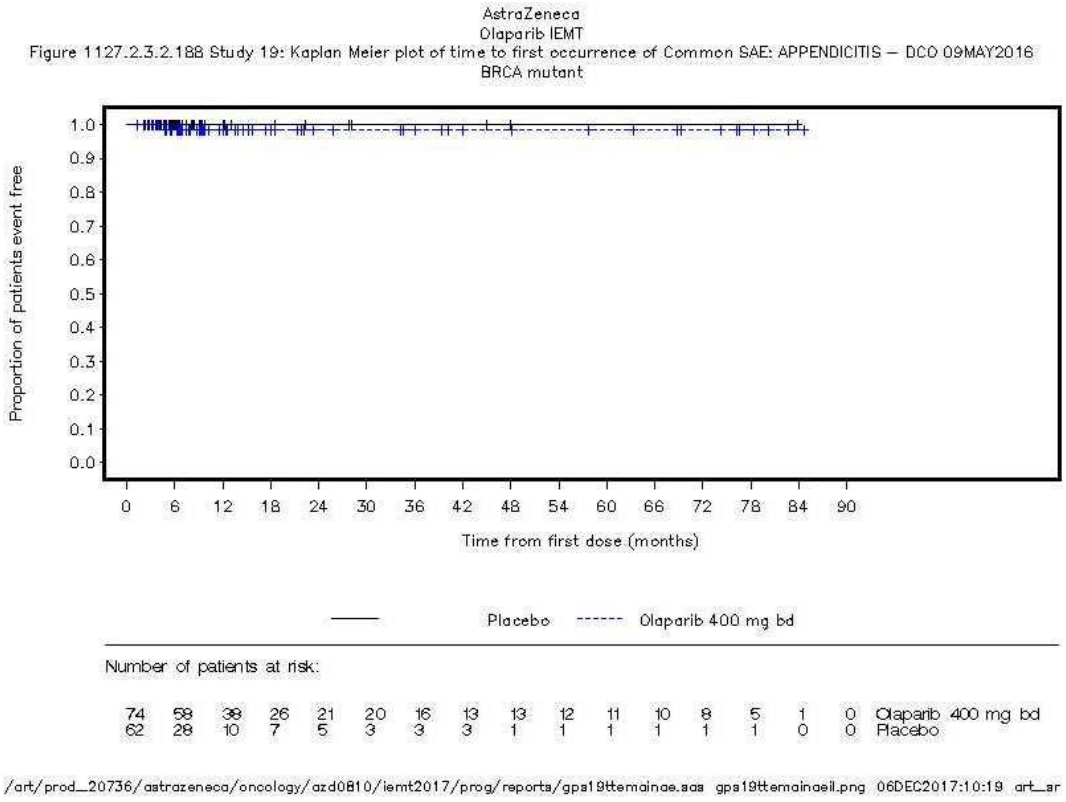


Abbildung 4G-295: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Blinddarmentzündung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

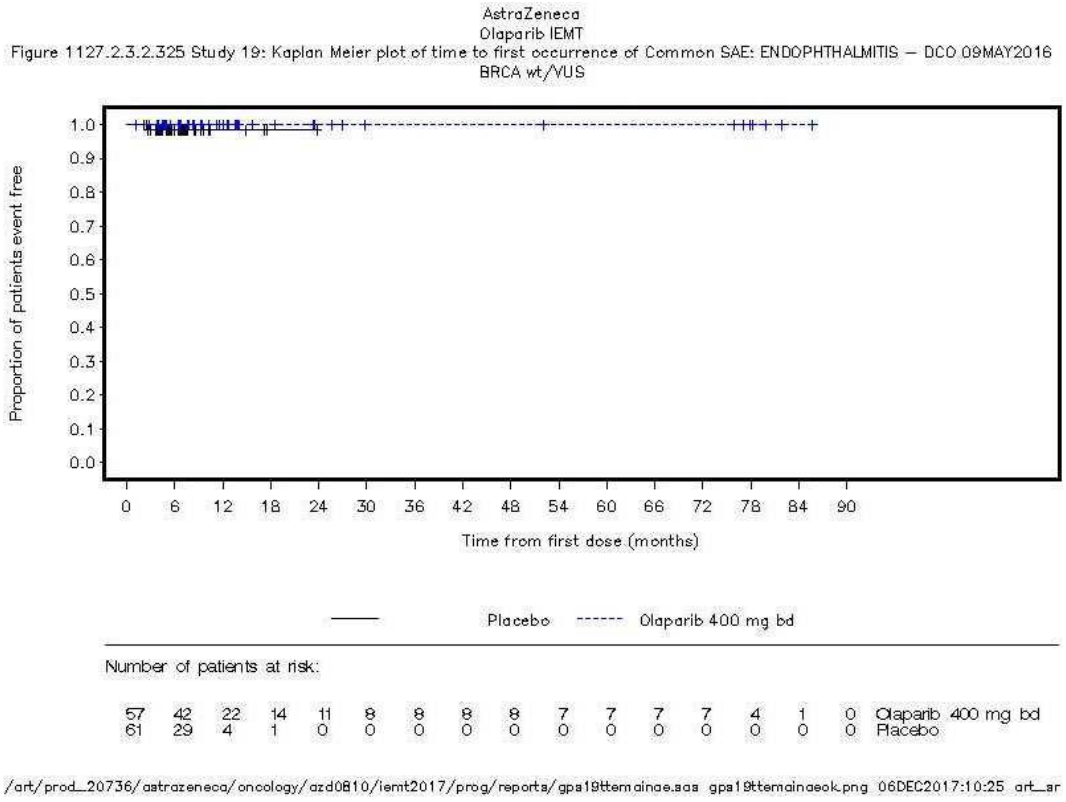


Abbildung 4G-296: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Endophthalmitis (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

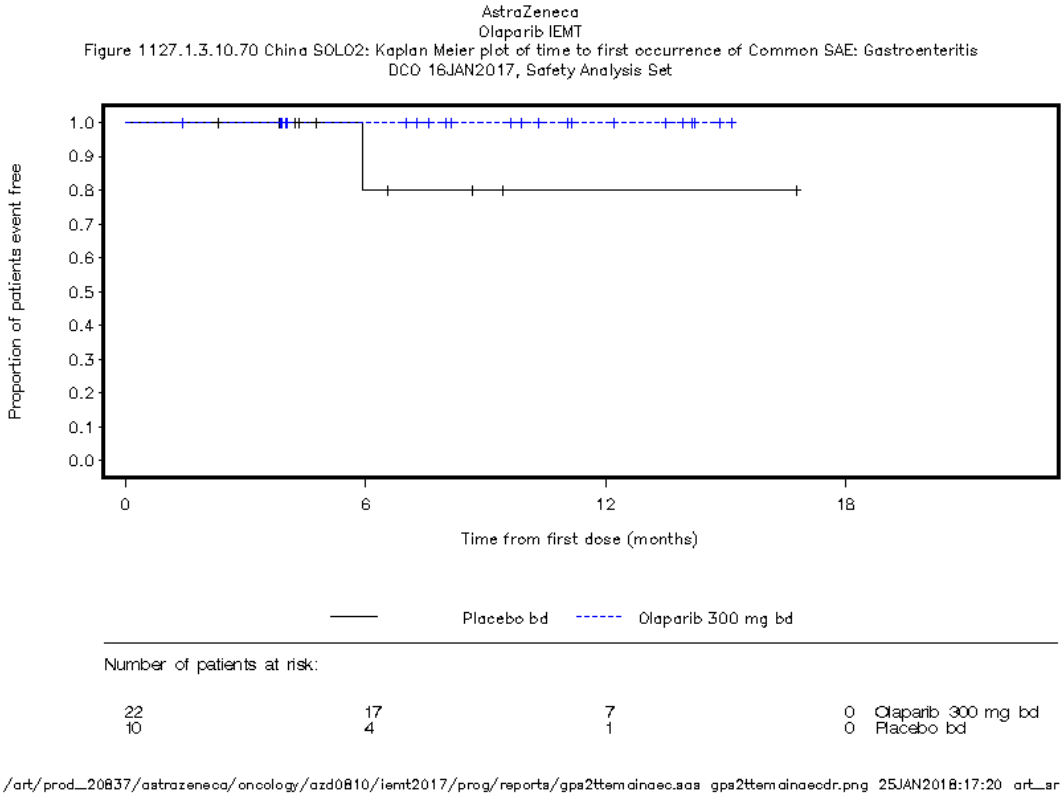


Abbildung 4G-297: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gastroenteritis (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

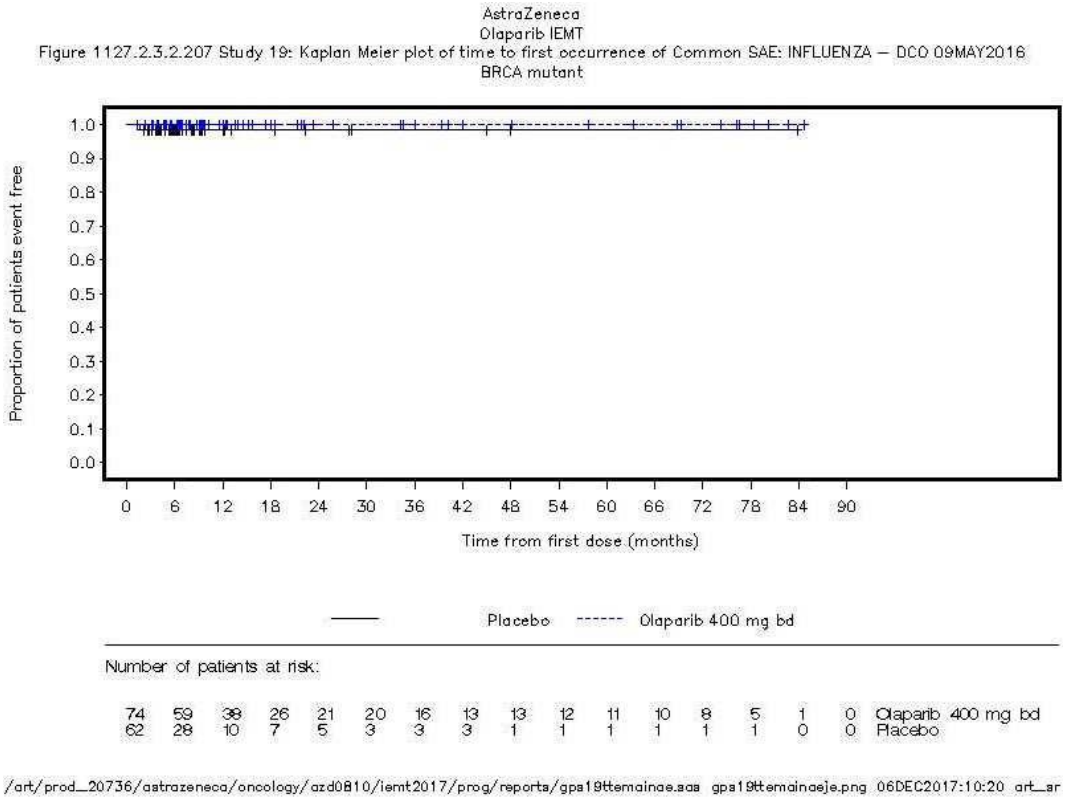


Abbildung 4G-298: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Grippe (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

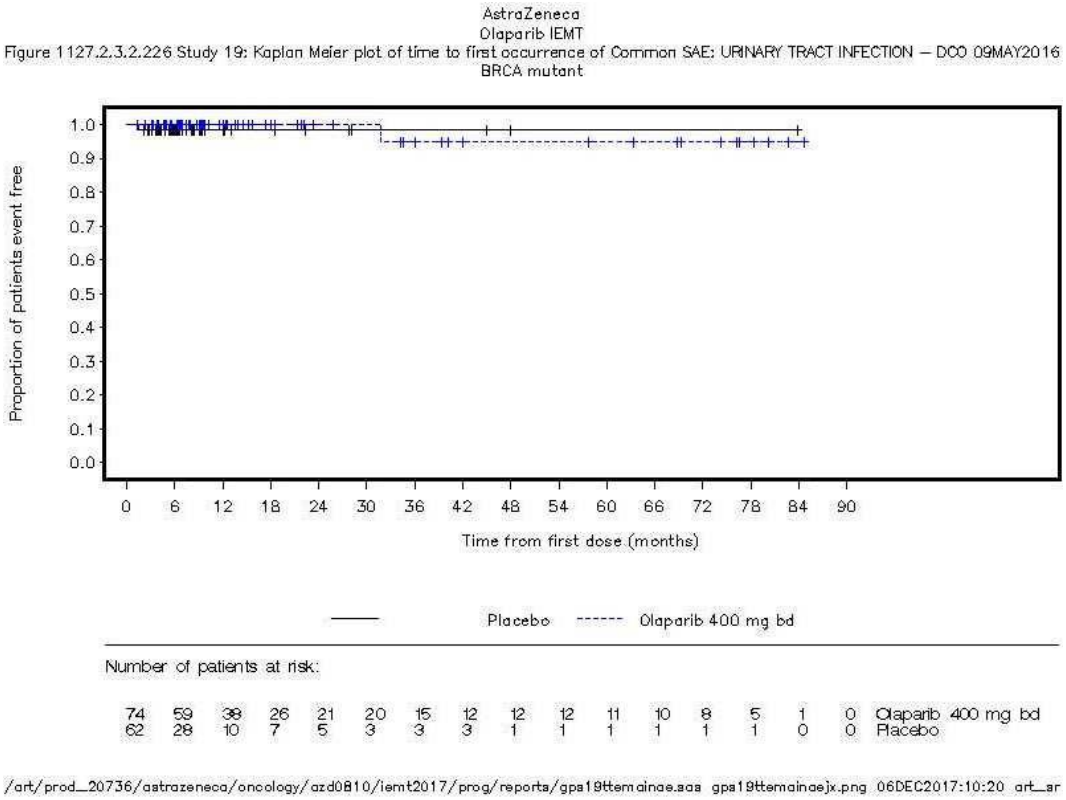


Abbildung 4G-299: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

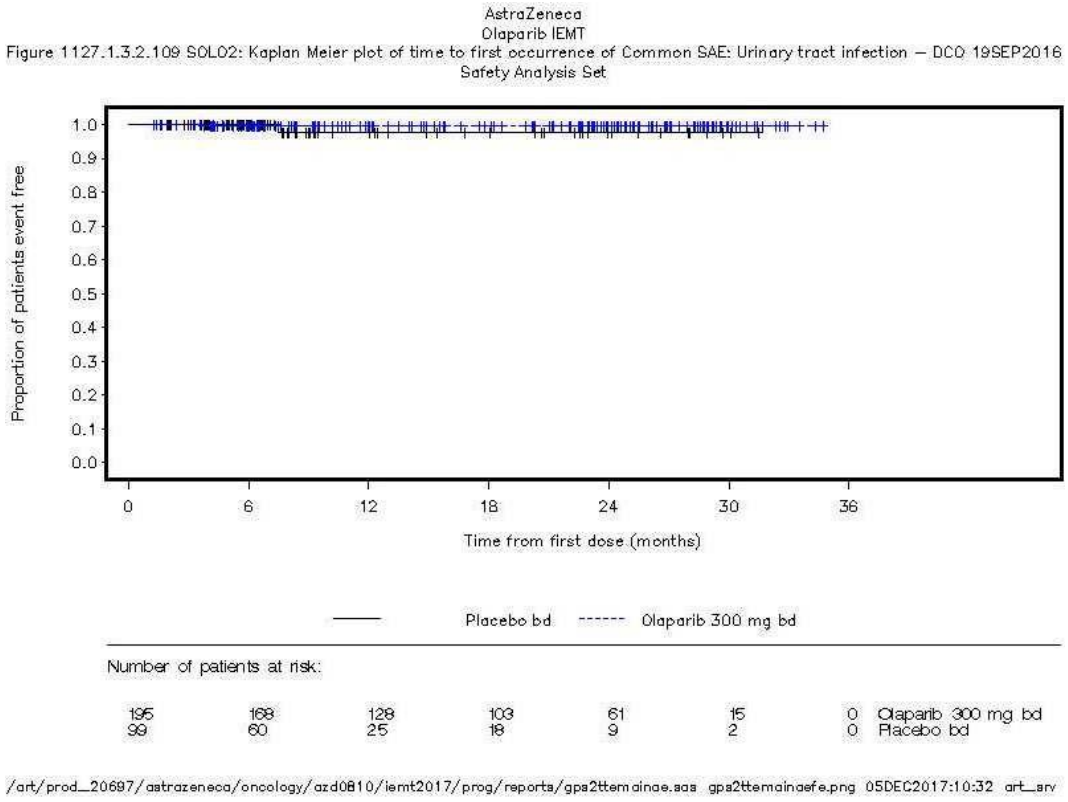


Abbildung 4G-300: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Harnwegsinfektion (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

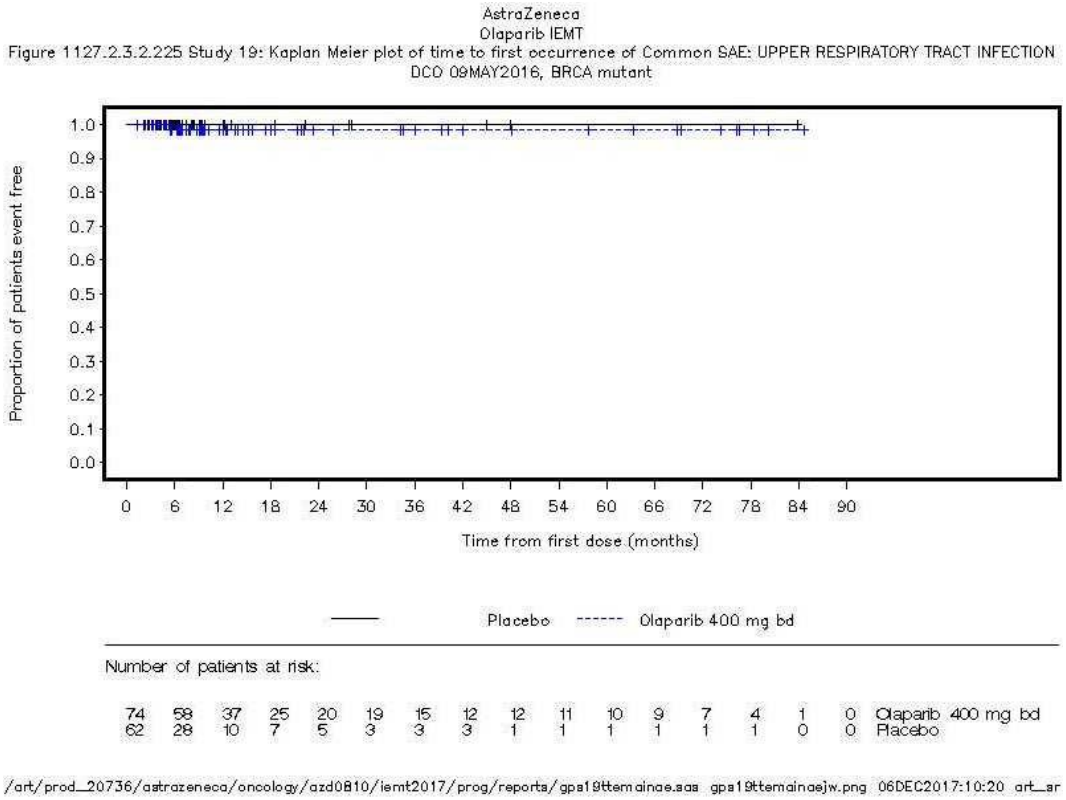


Abbildung 4G-301: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Infektion der oberen Atemwege (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

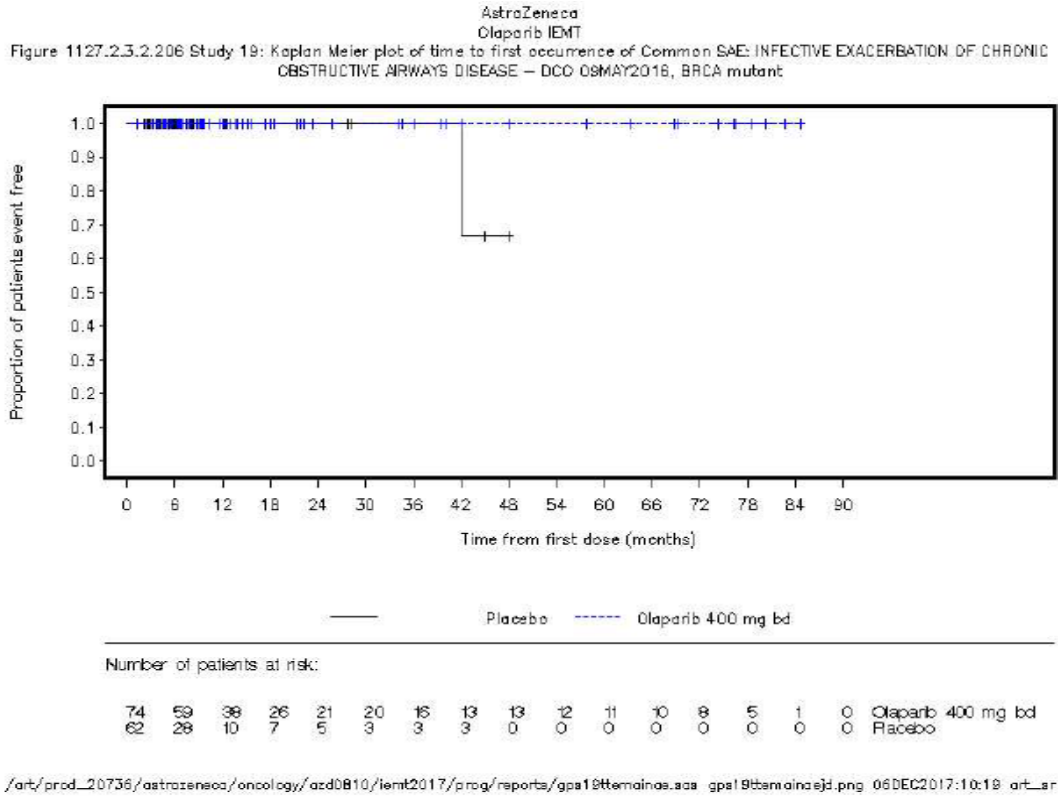


Abbildung 4G-302: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: infektiöse Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

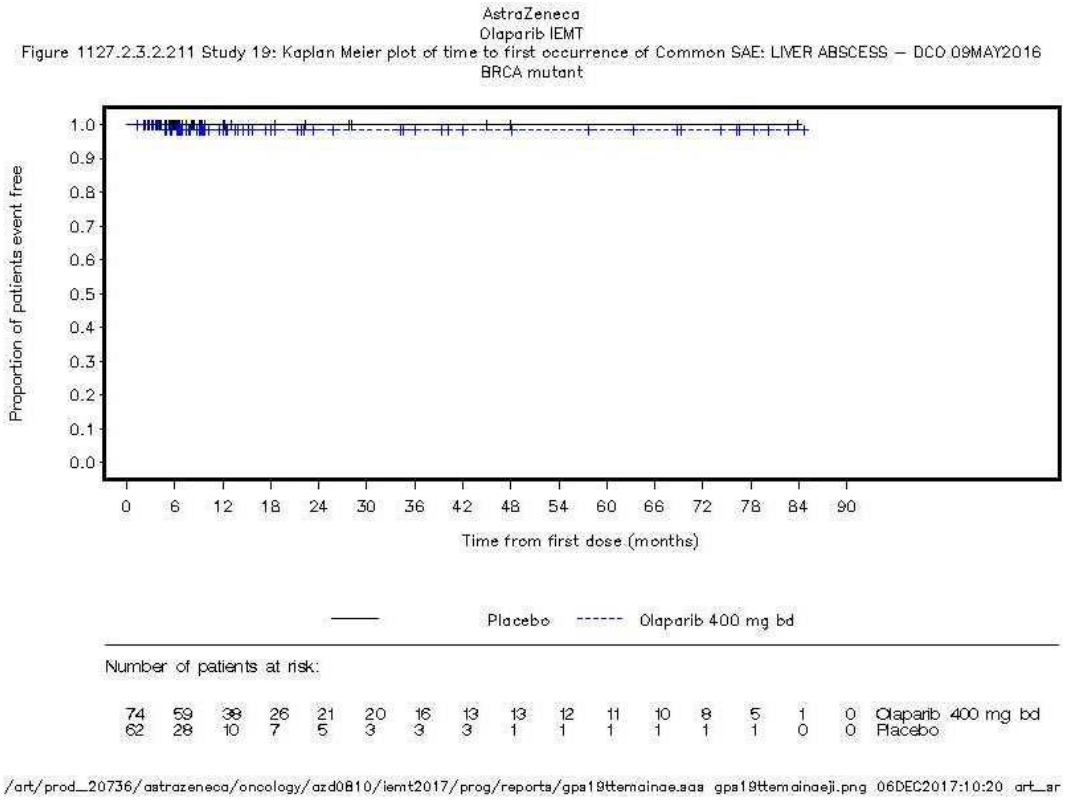


Abbildung 4G-303: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Leberabszess (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

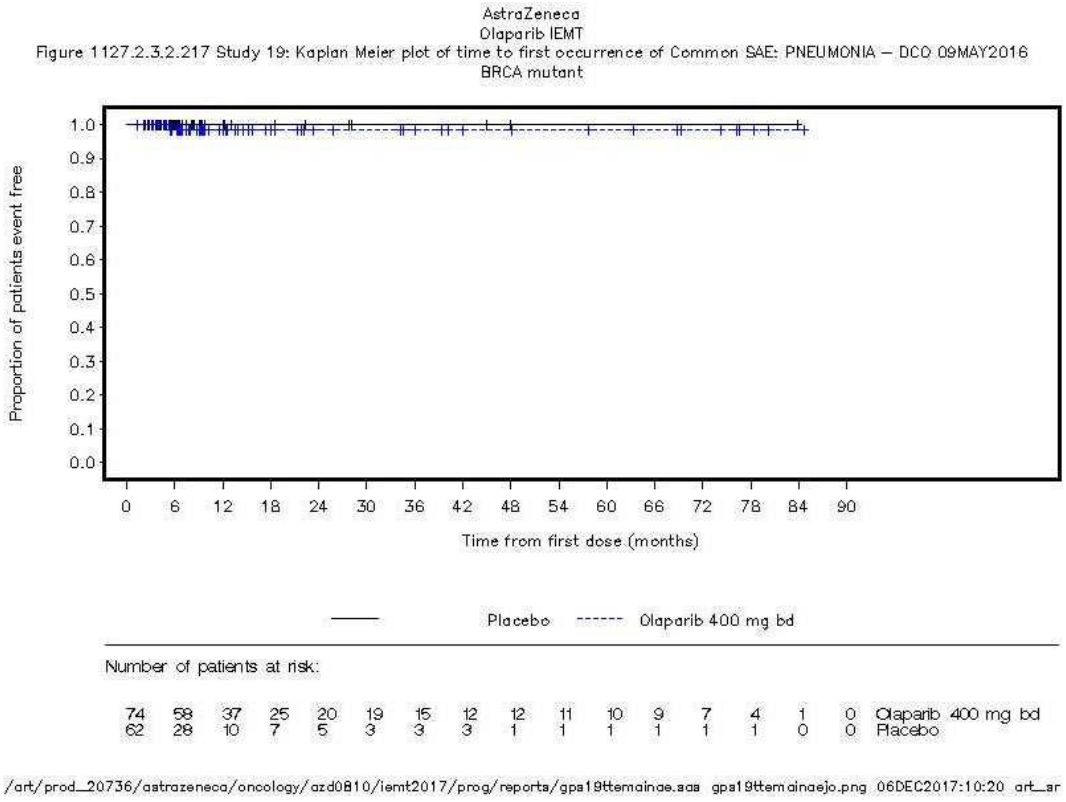


Abbildung 4G-304: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Lungenentzündung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

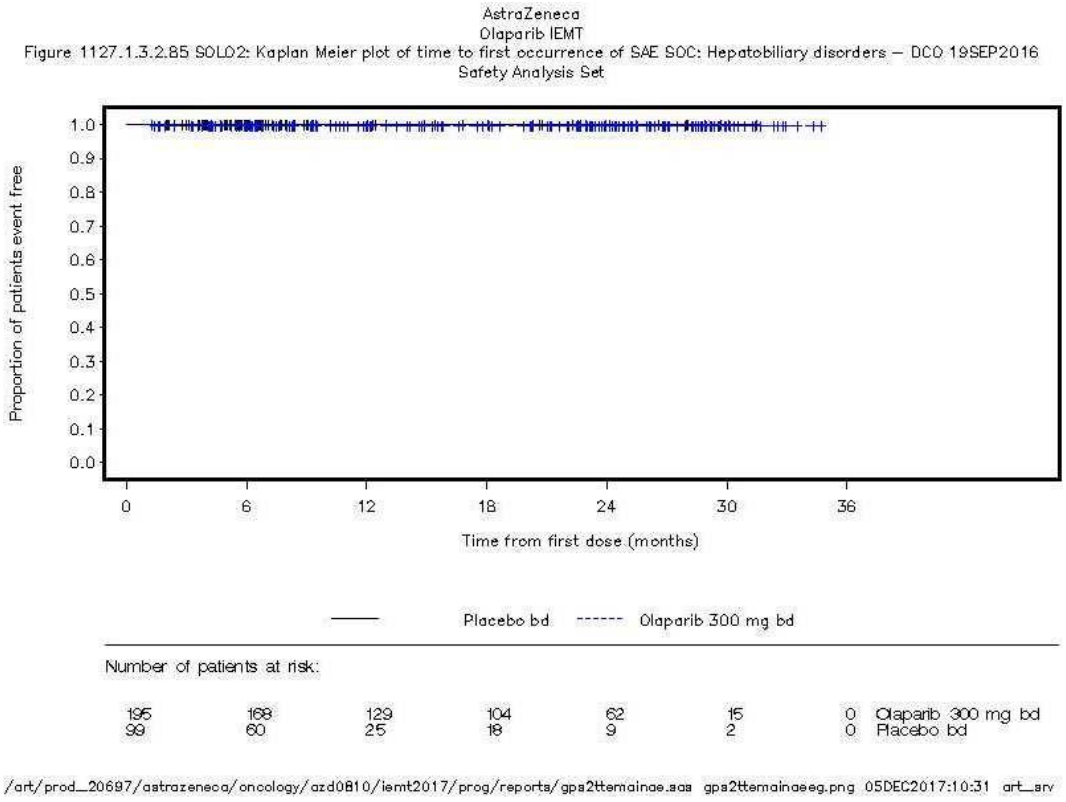


Abbildung 4G-305: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

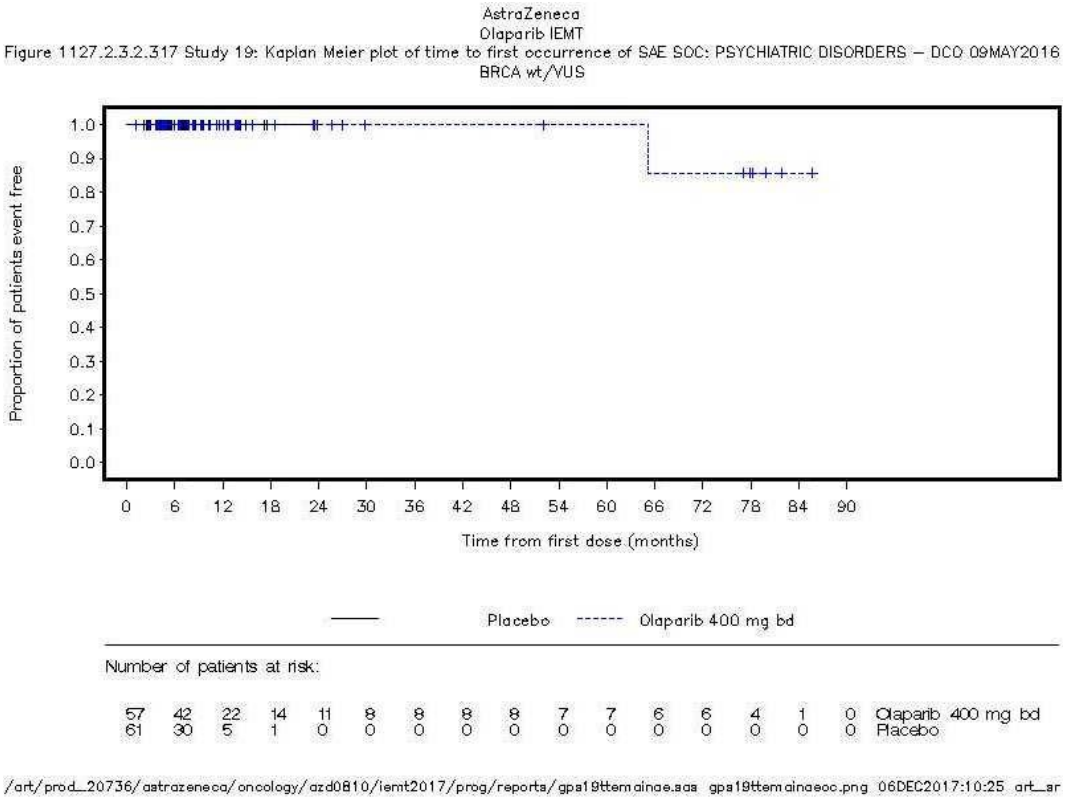


Abbildung 4G-306: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Psychiatrische Erkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

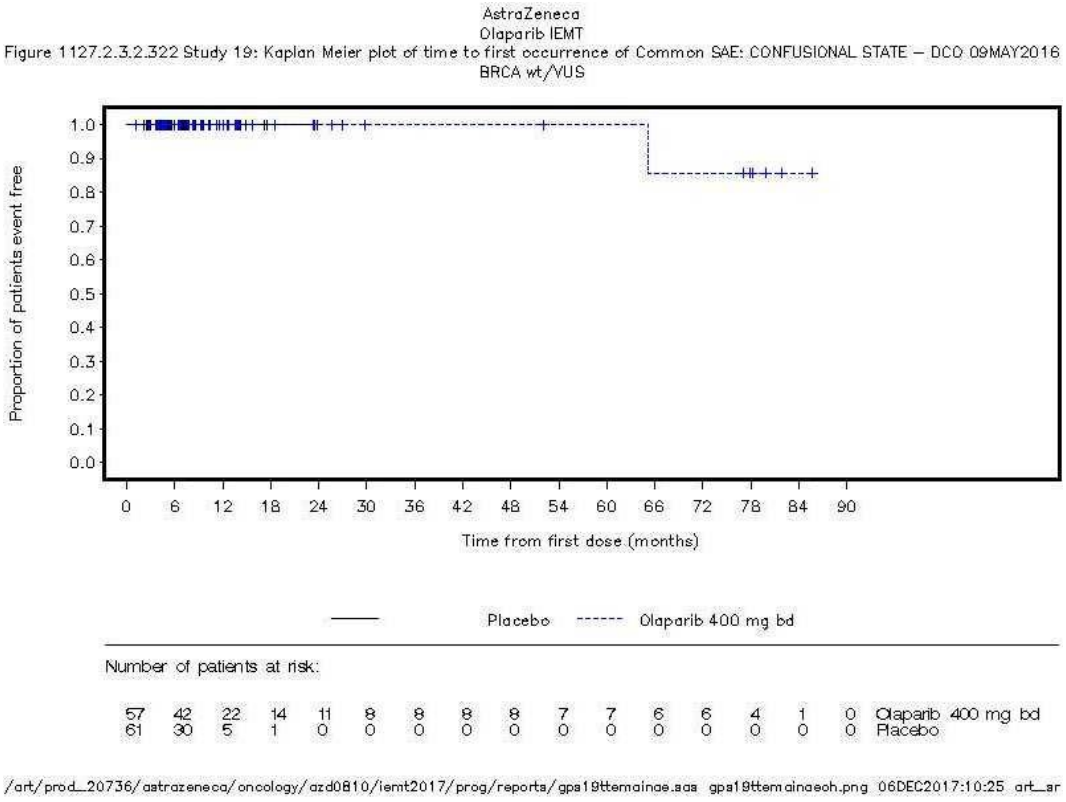


Abbildung 4G-307: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Verwirrtheitszustand (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

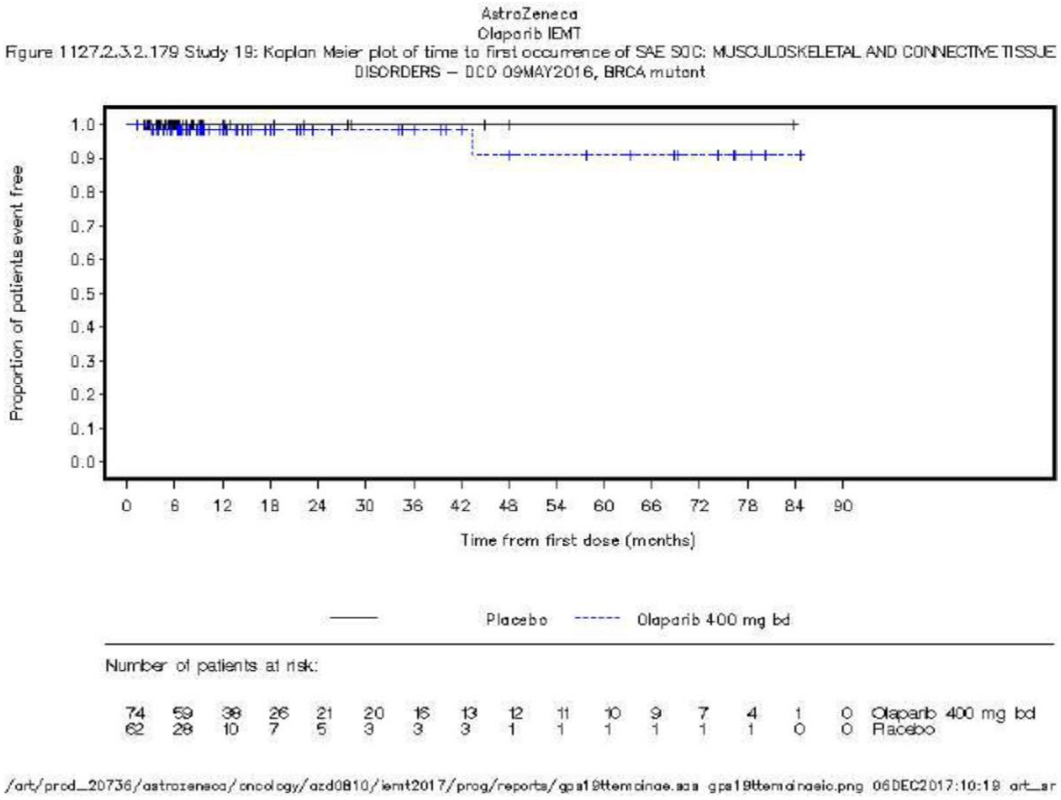


Abbildung 4G-308: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

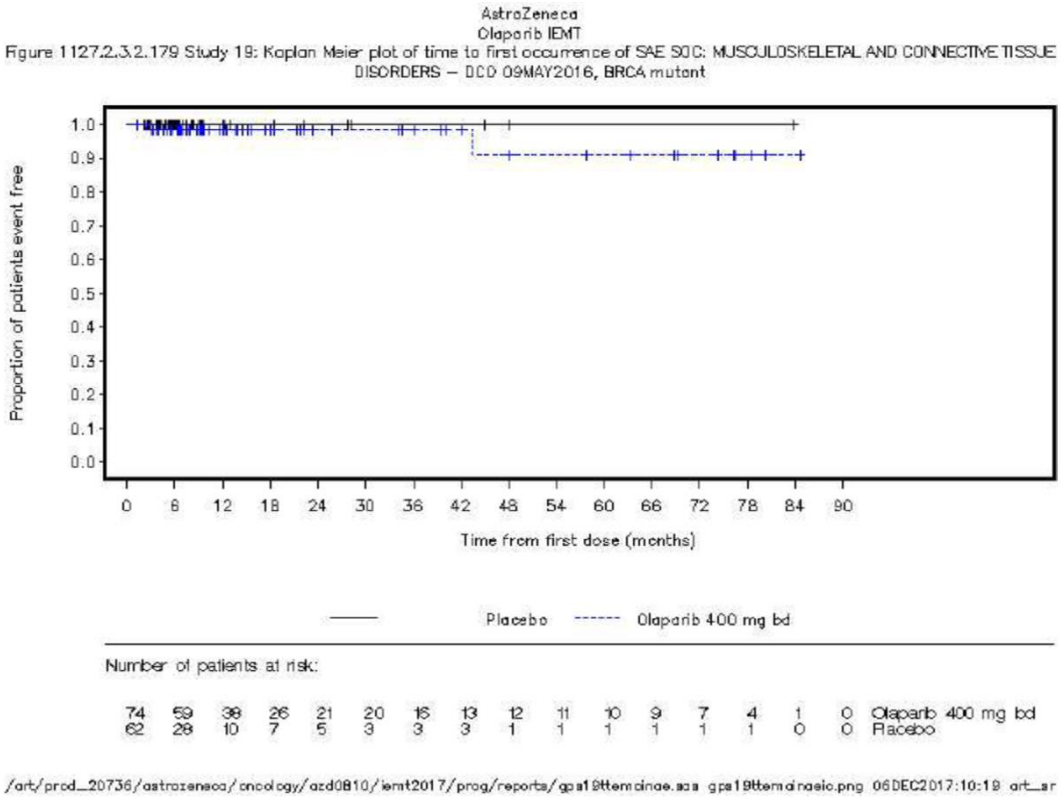


Abbildung 4G-309: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

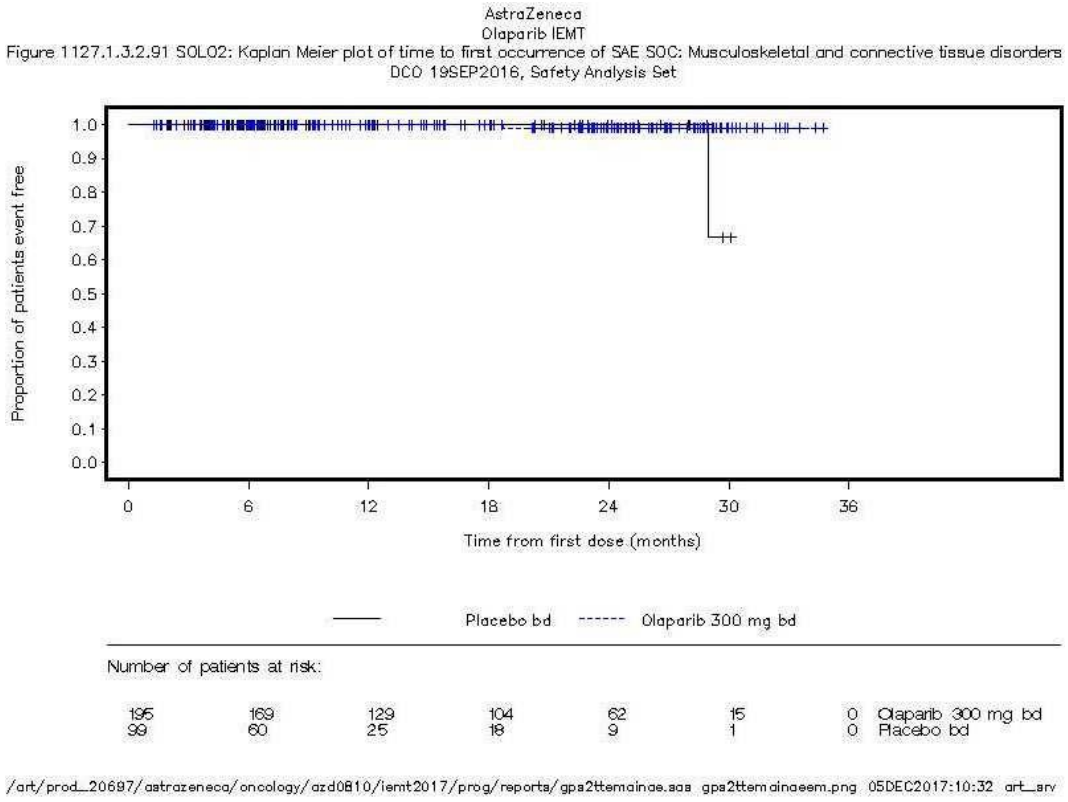


Abbildung 4G-310: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

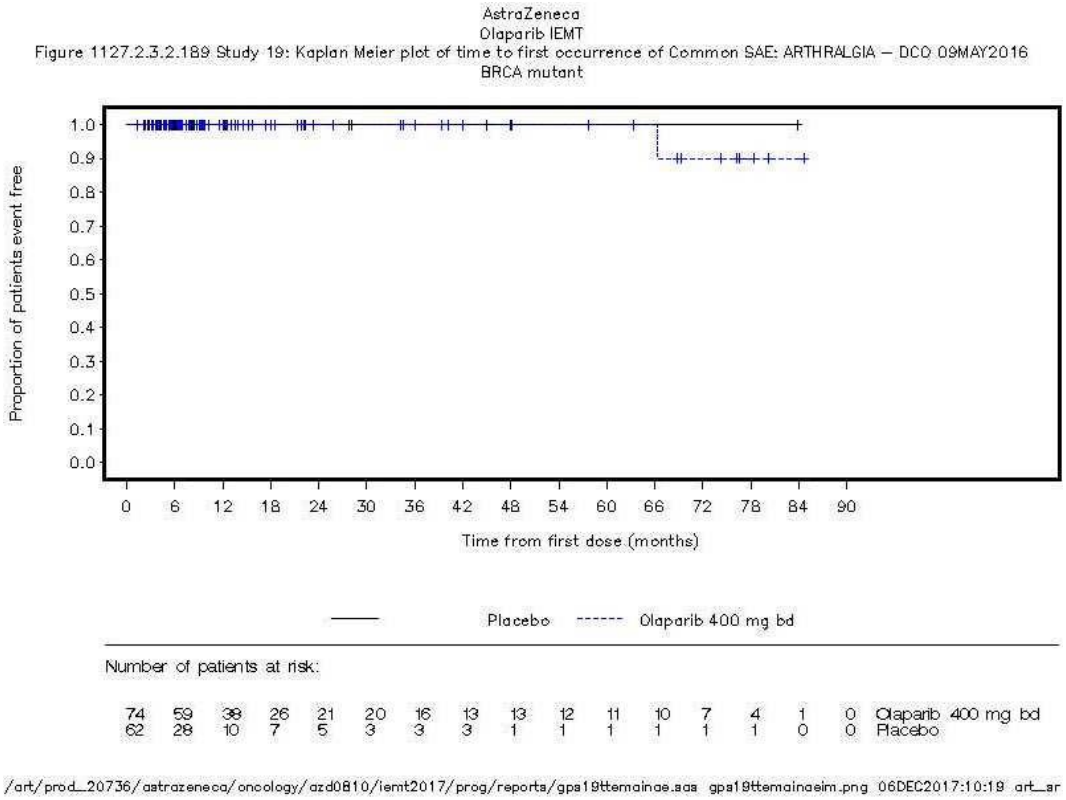


Abbildung 4G-311: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Gelenkschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

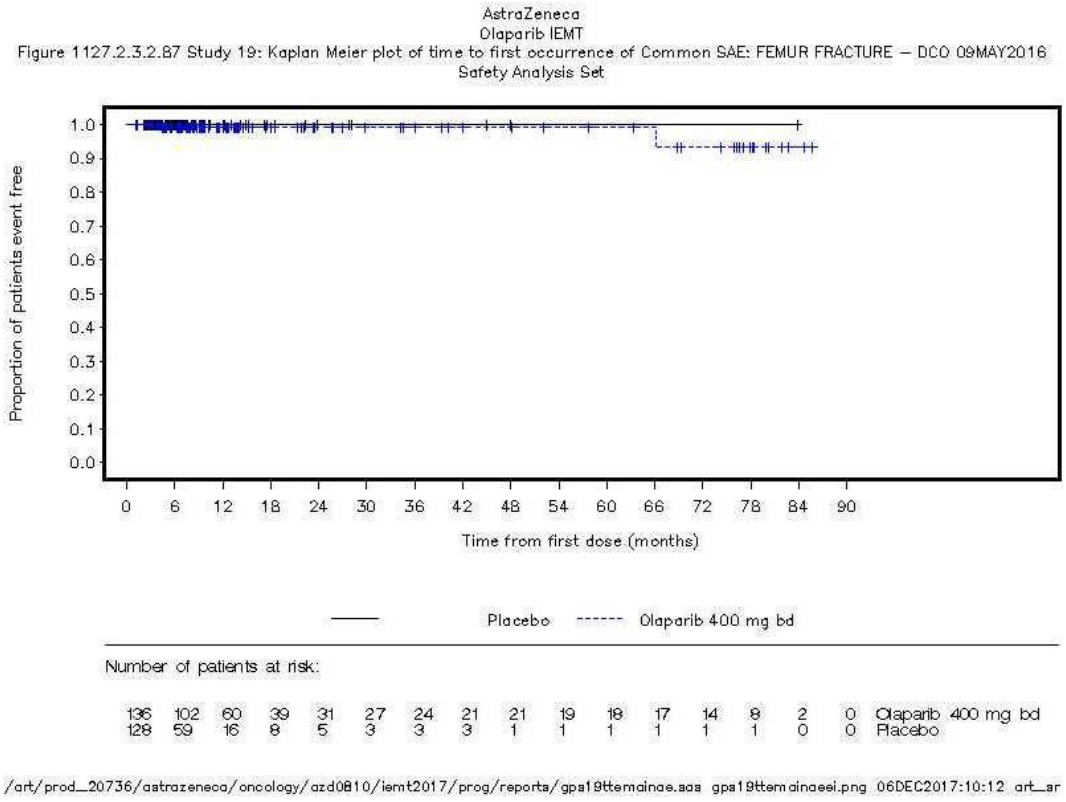


Abbildung 4G-312: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberschenkelfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

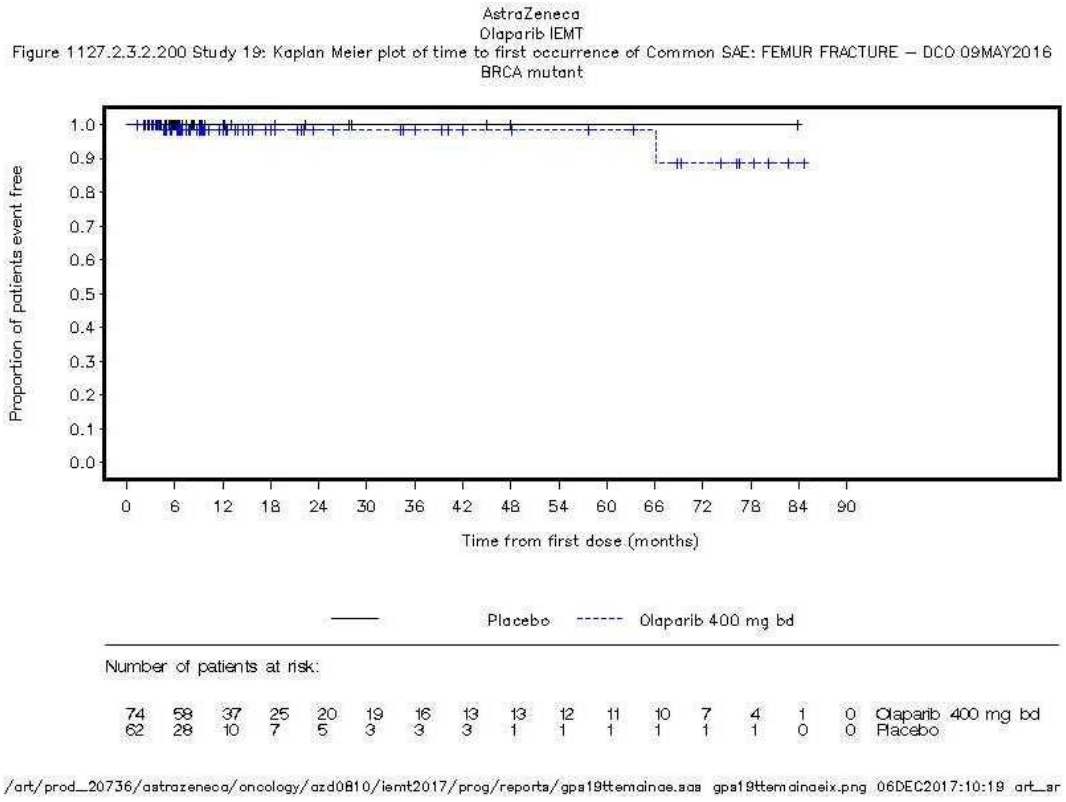


Abbildung 4G-313: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Oberschenkelfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

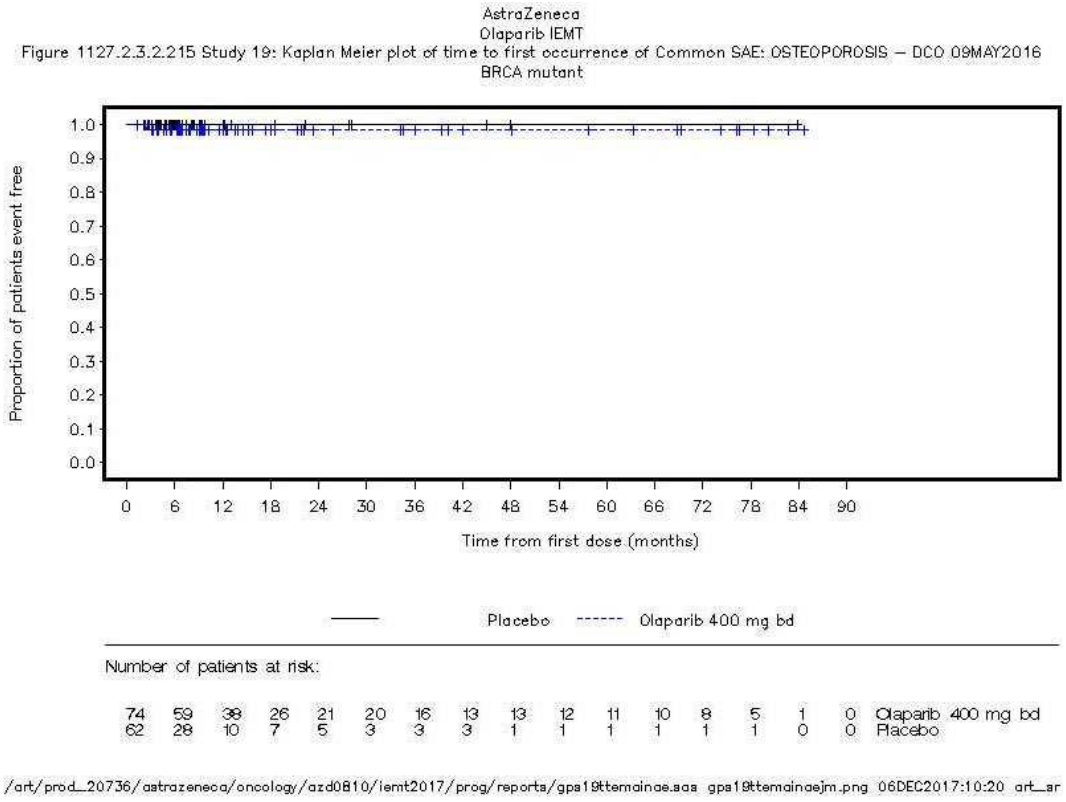


Abbildung 4G-314: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Osteoporose (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

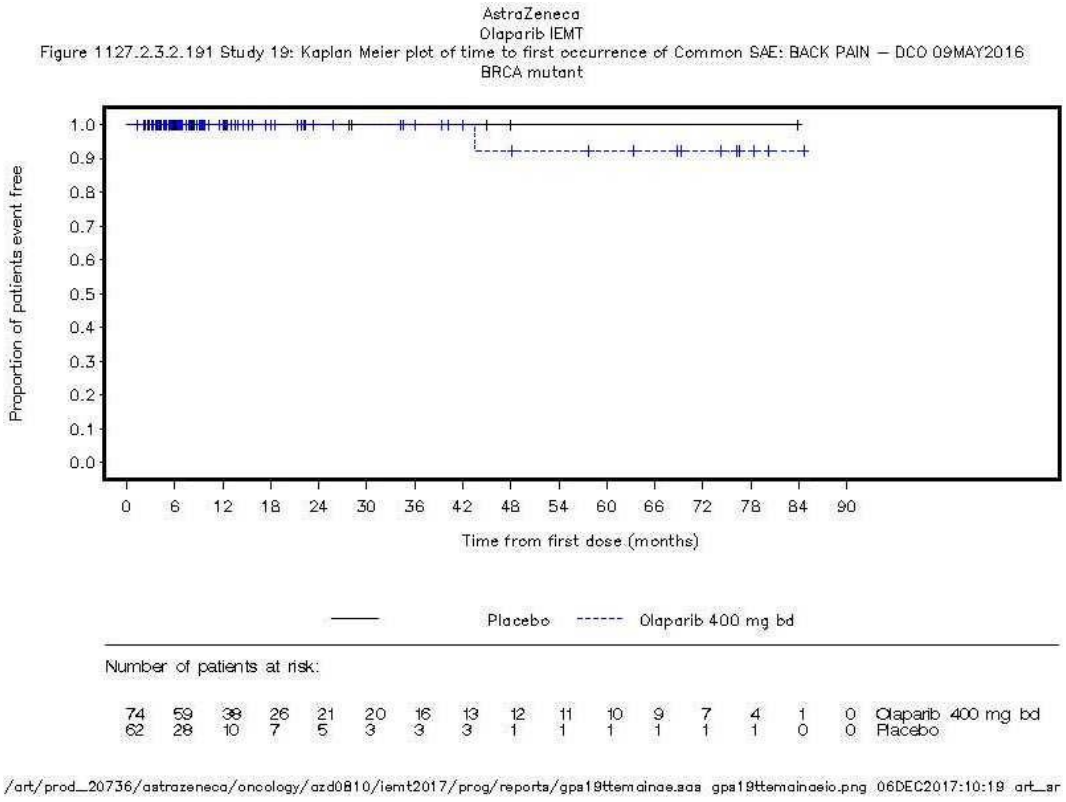


Abbildung 4G-315: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

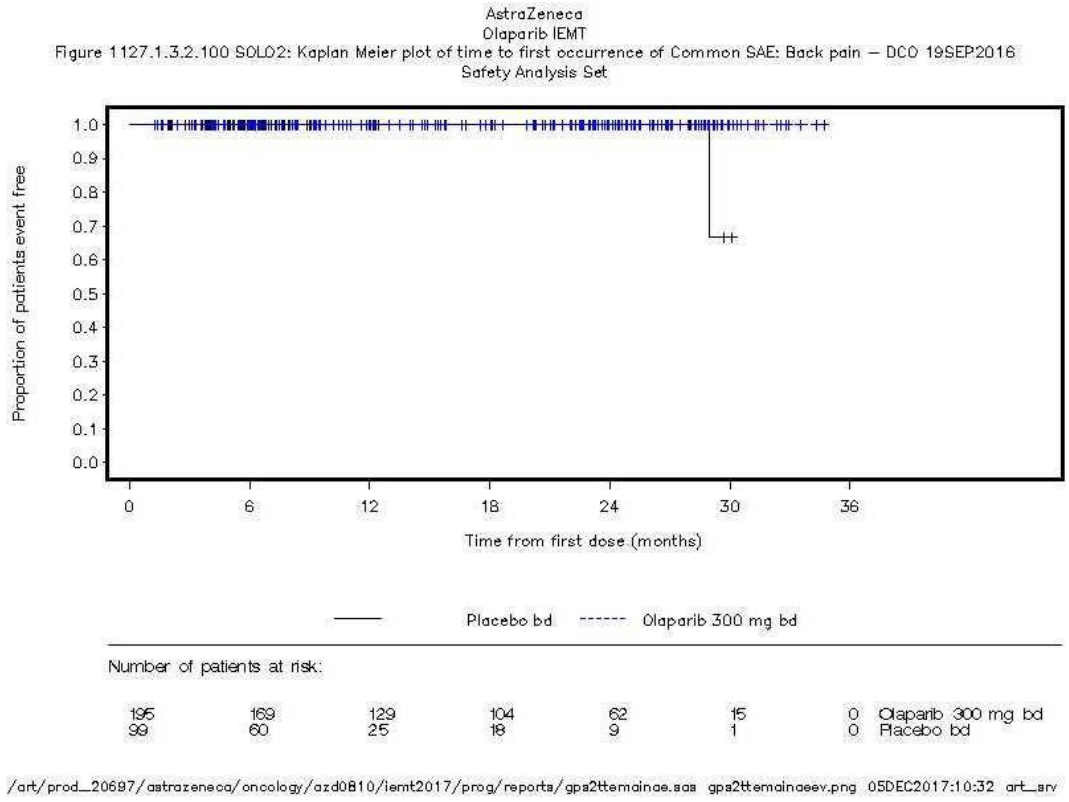


Abbildung 4G-316: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Rückenschmerzen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

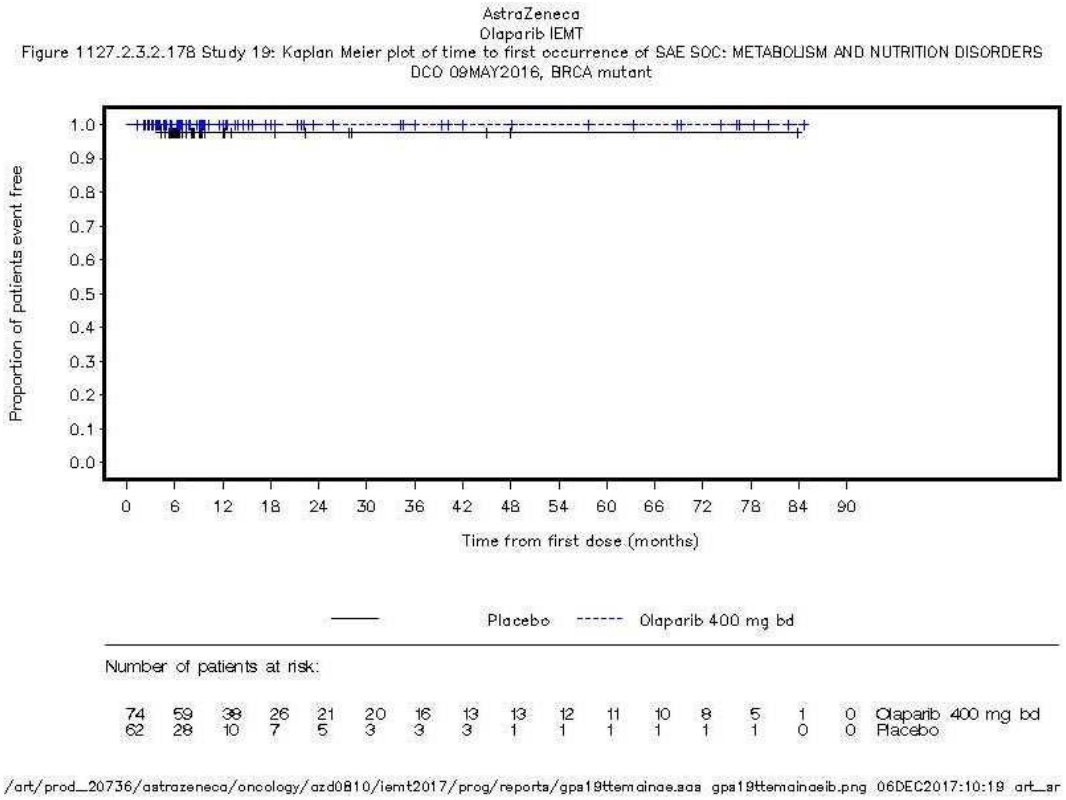


Abbildung 4G-317: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

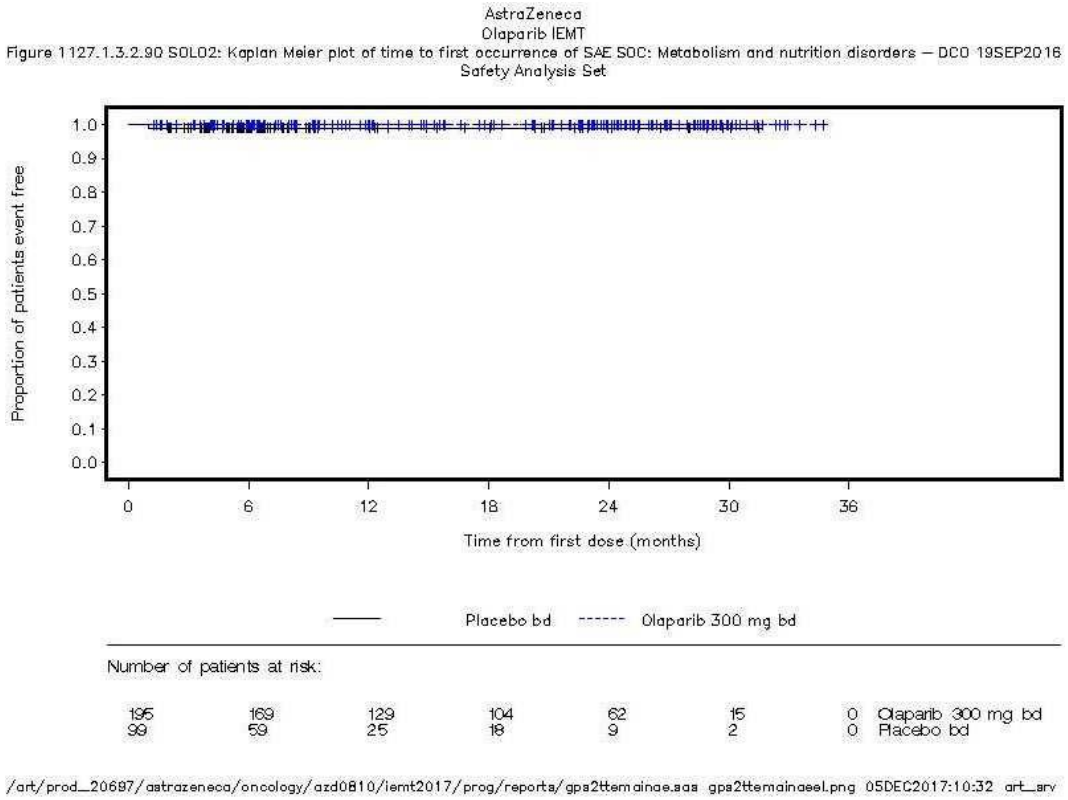


Abbildung 4G-318: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

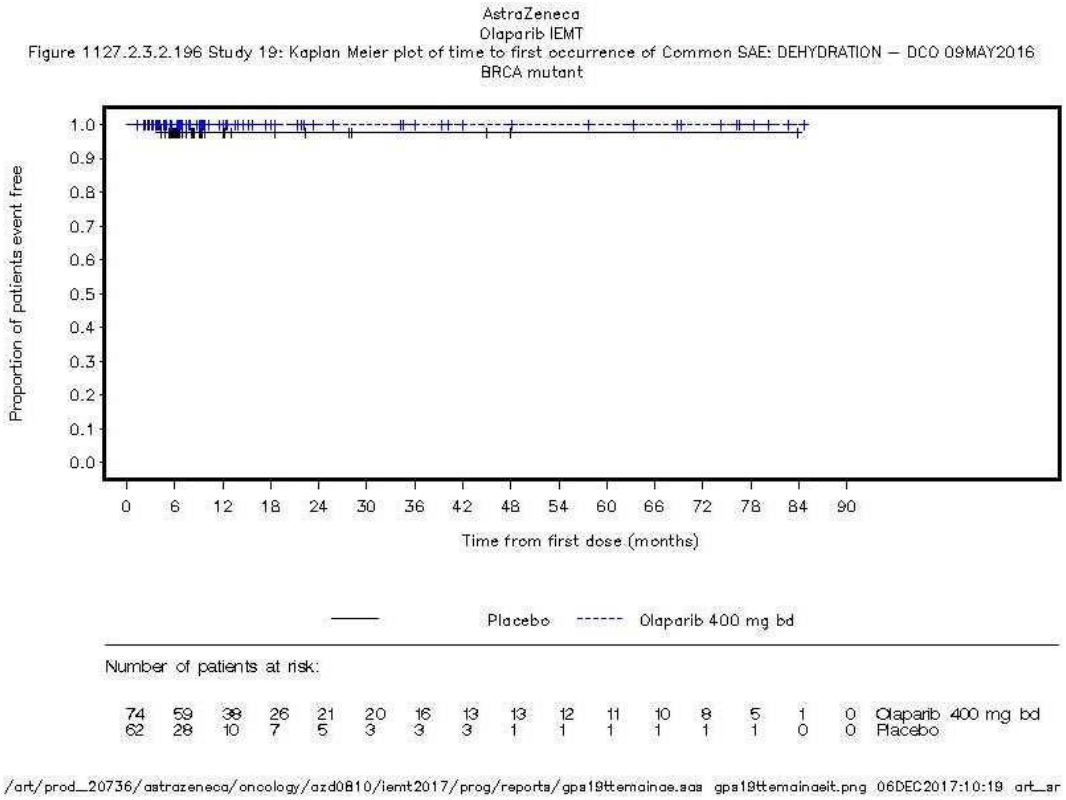


Abbildung 4G-319: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Dehydrierung (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

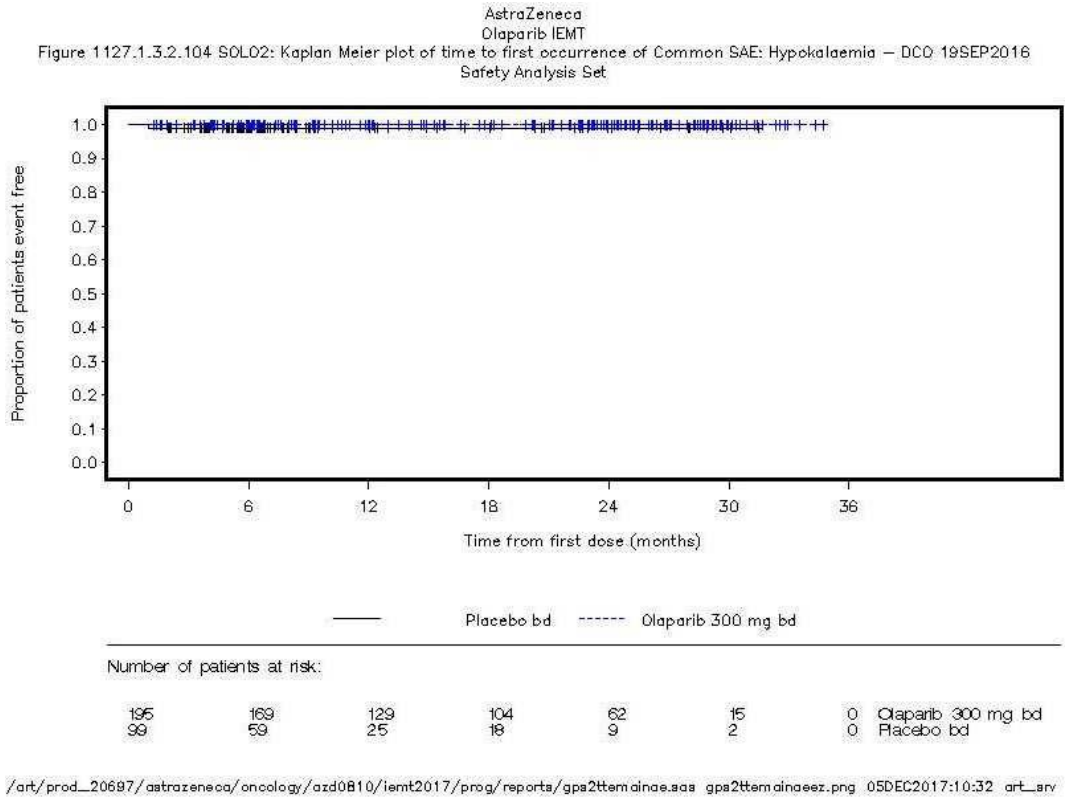


Abbildung 4G-320: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hypokaliämie (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

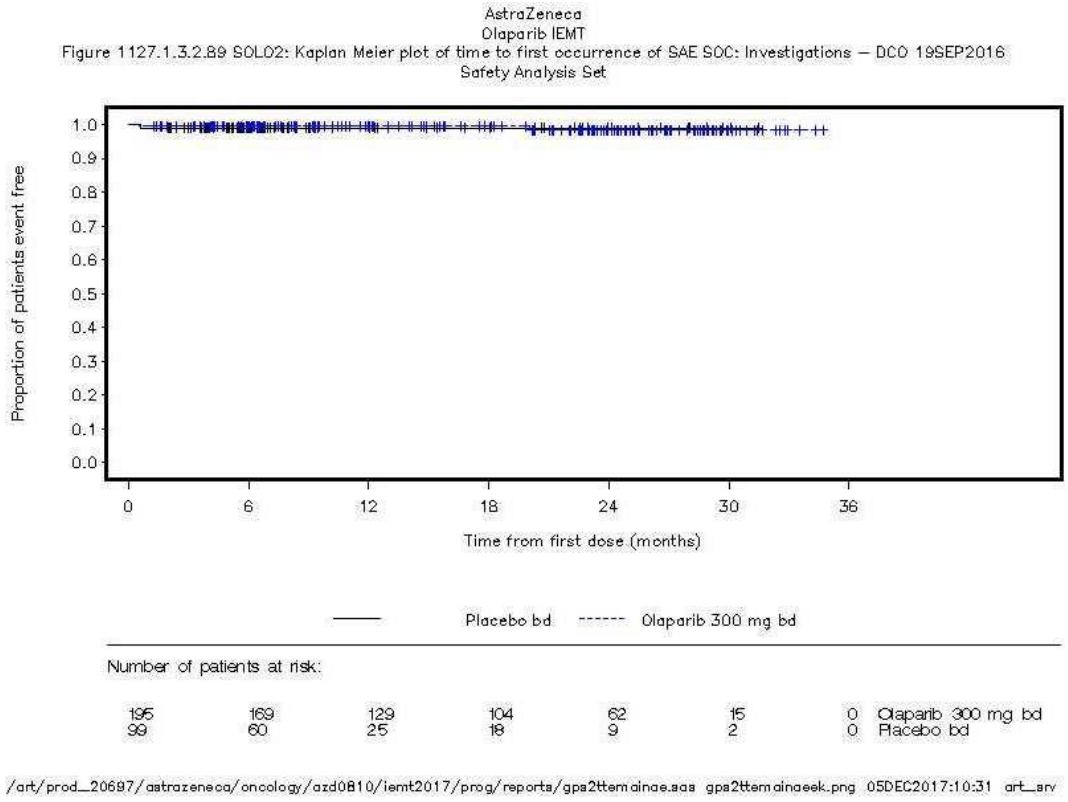


Abbildung 4G-321: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

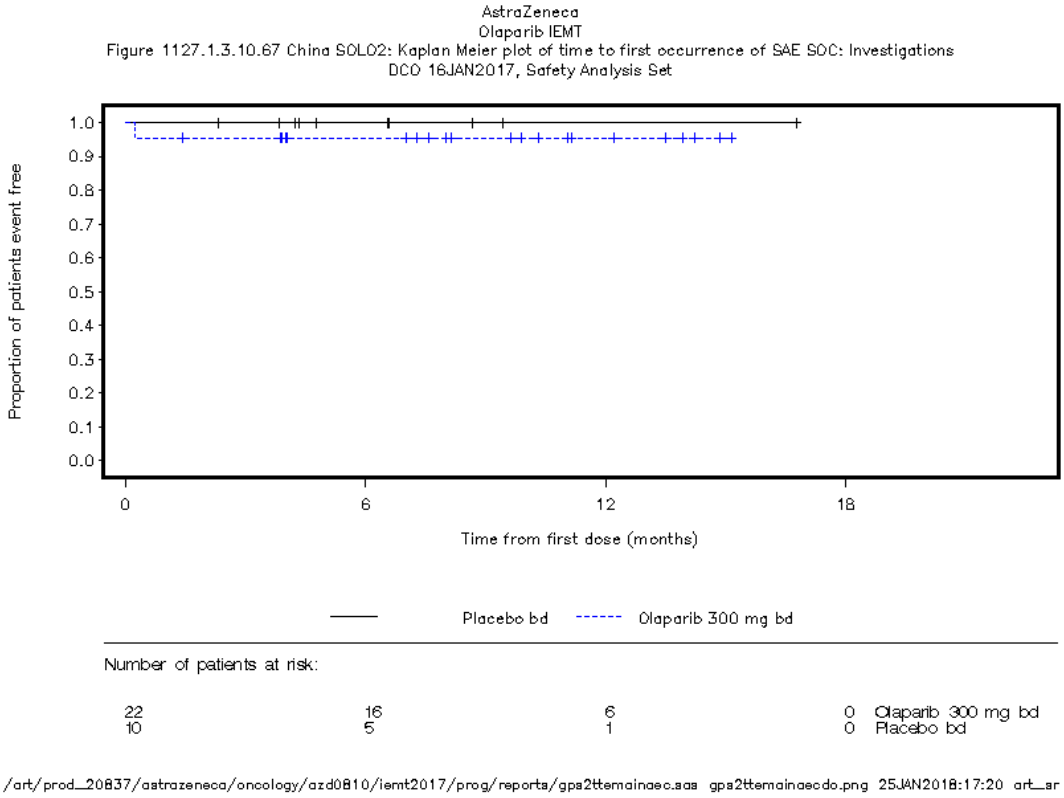


Abbildung 4G-322: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Untersuchungen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

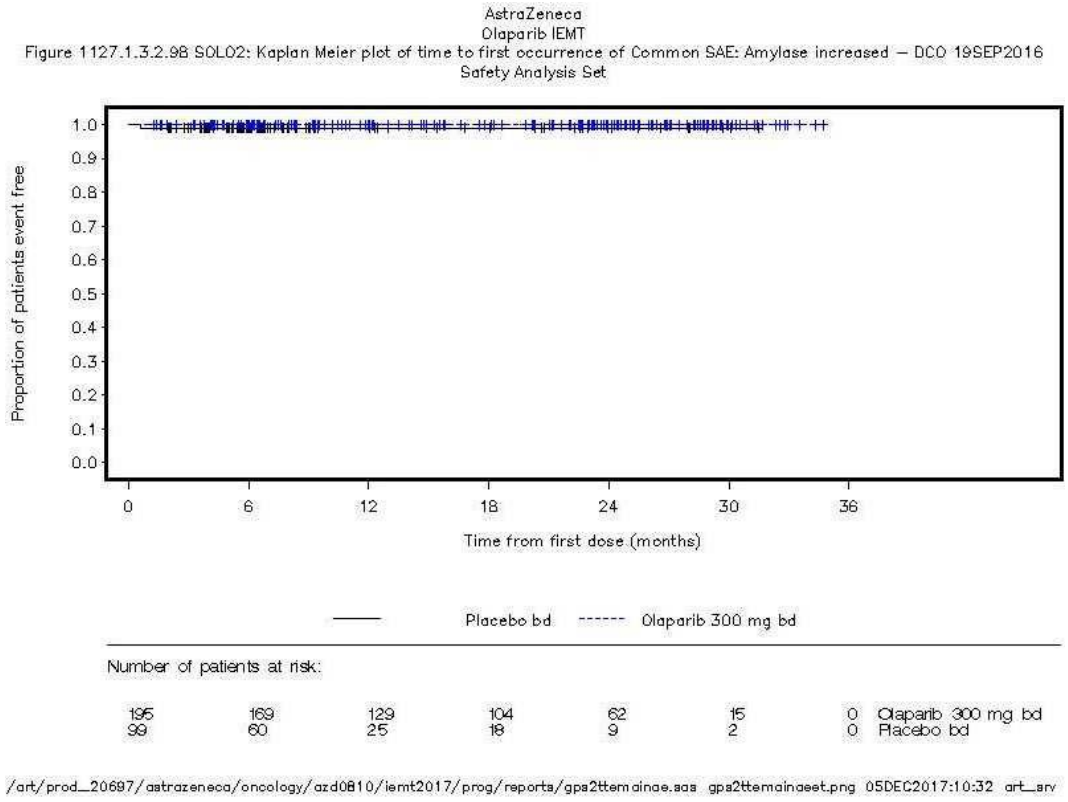


Abbildung 4G-323: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: erhöhte Amylase (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

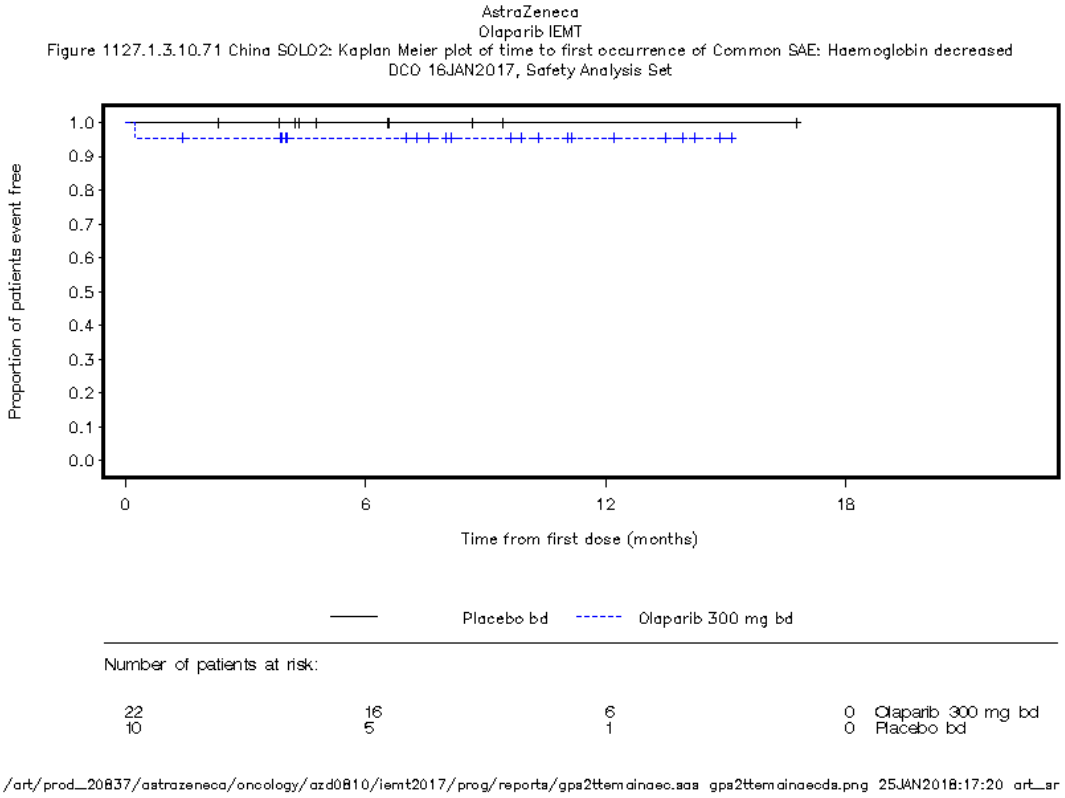


Abbildung 4G-324: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringertes Hämoglobin (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

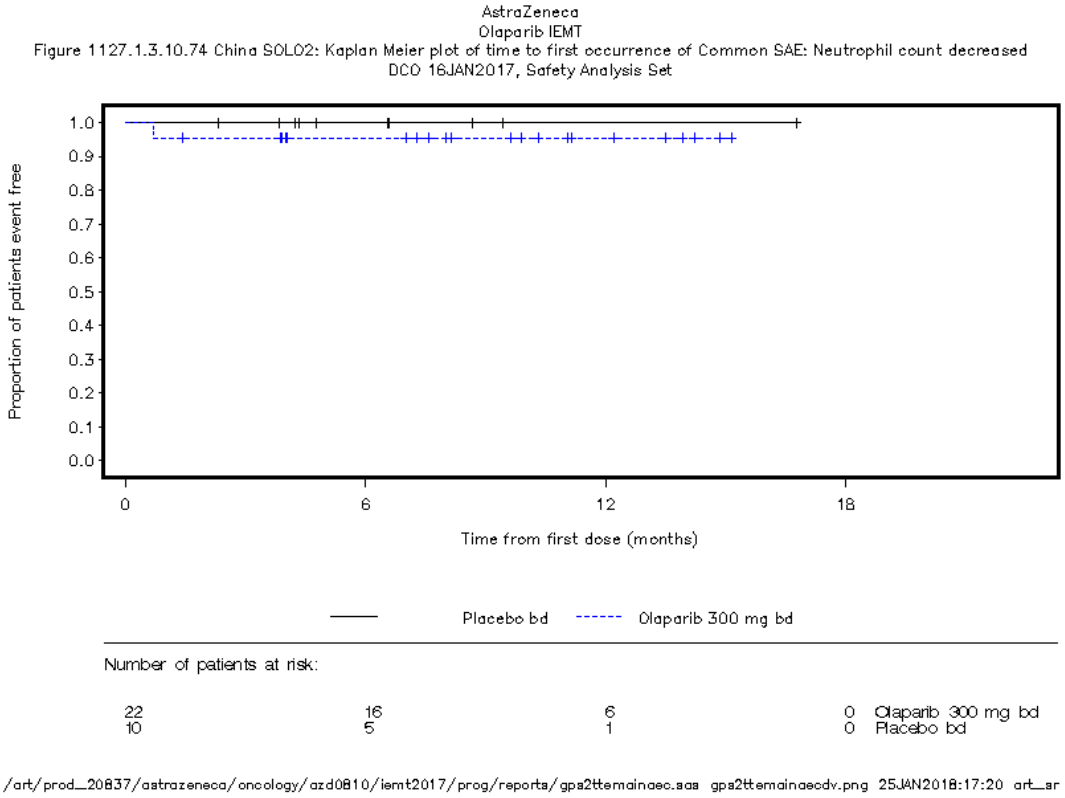


Abbildung 4G-325: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von Neutrophilen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

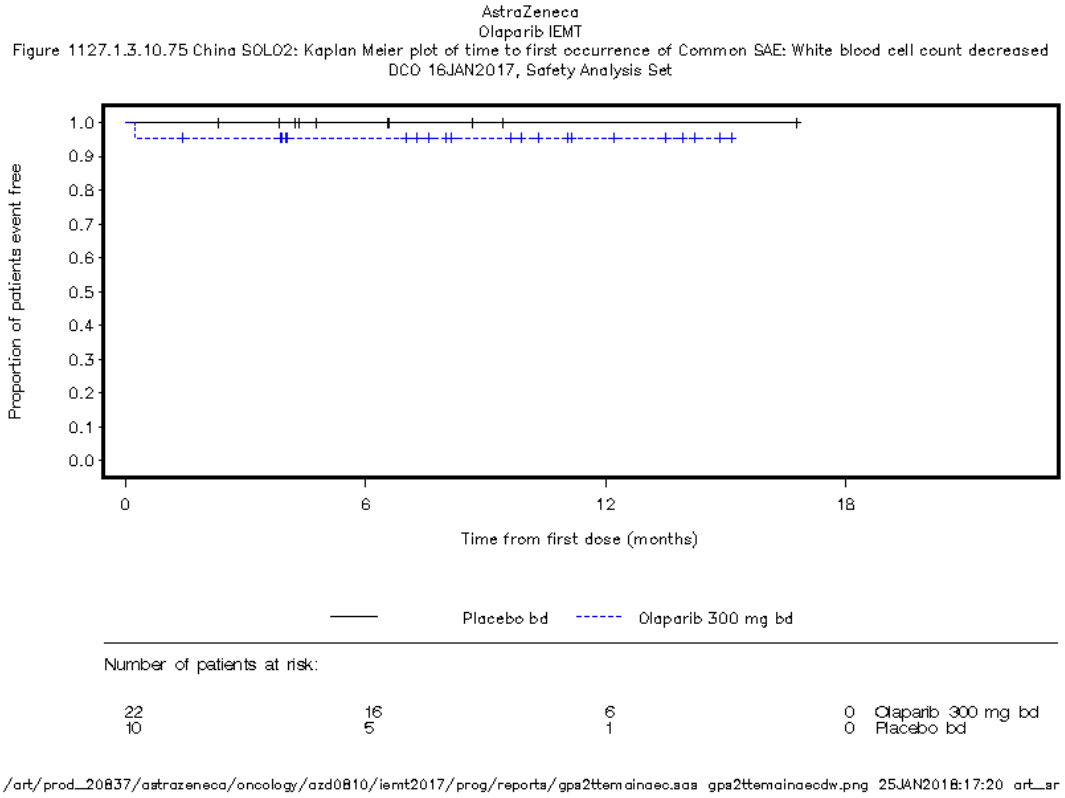


Abbildung 4G-326: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen (SUE) aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

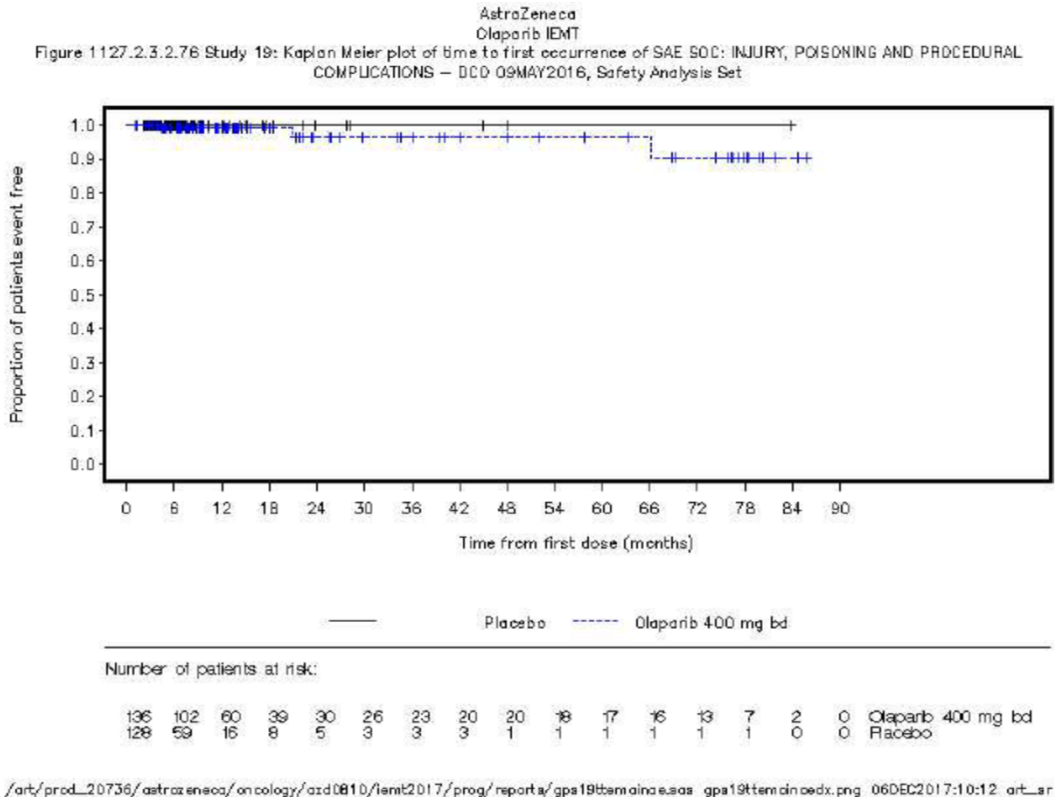


Abbildung 4G-327: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

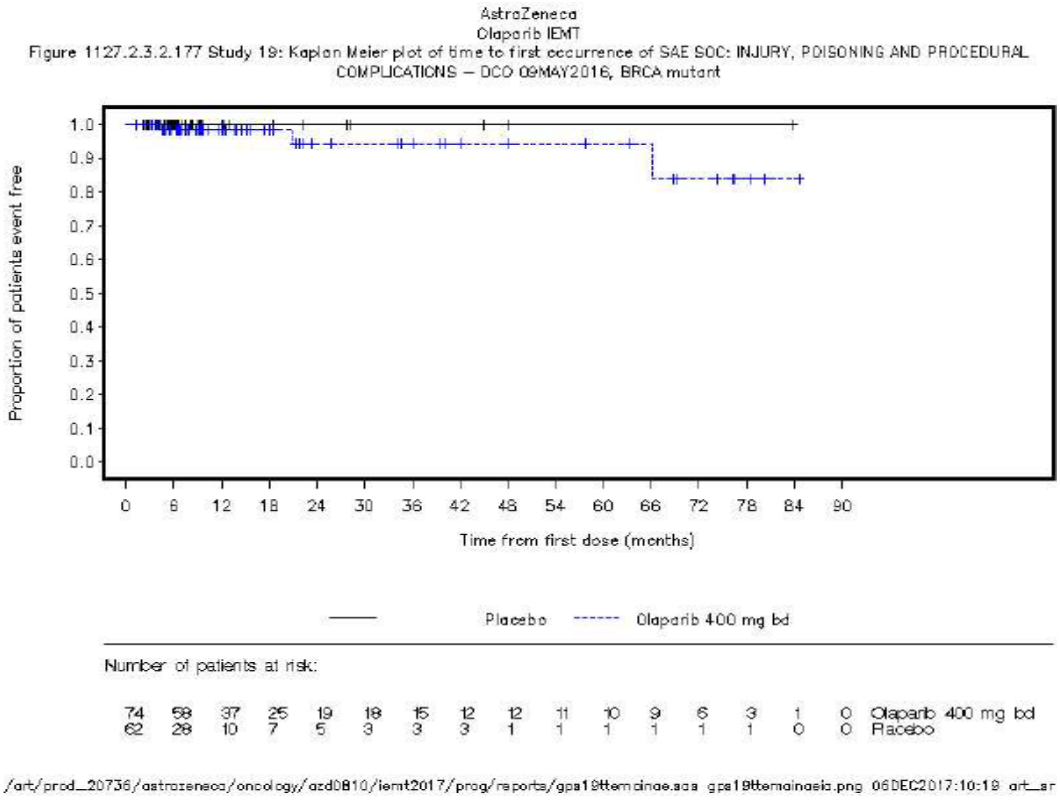


Abbildung 4G-328: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

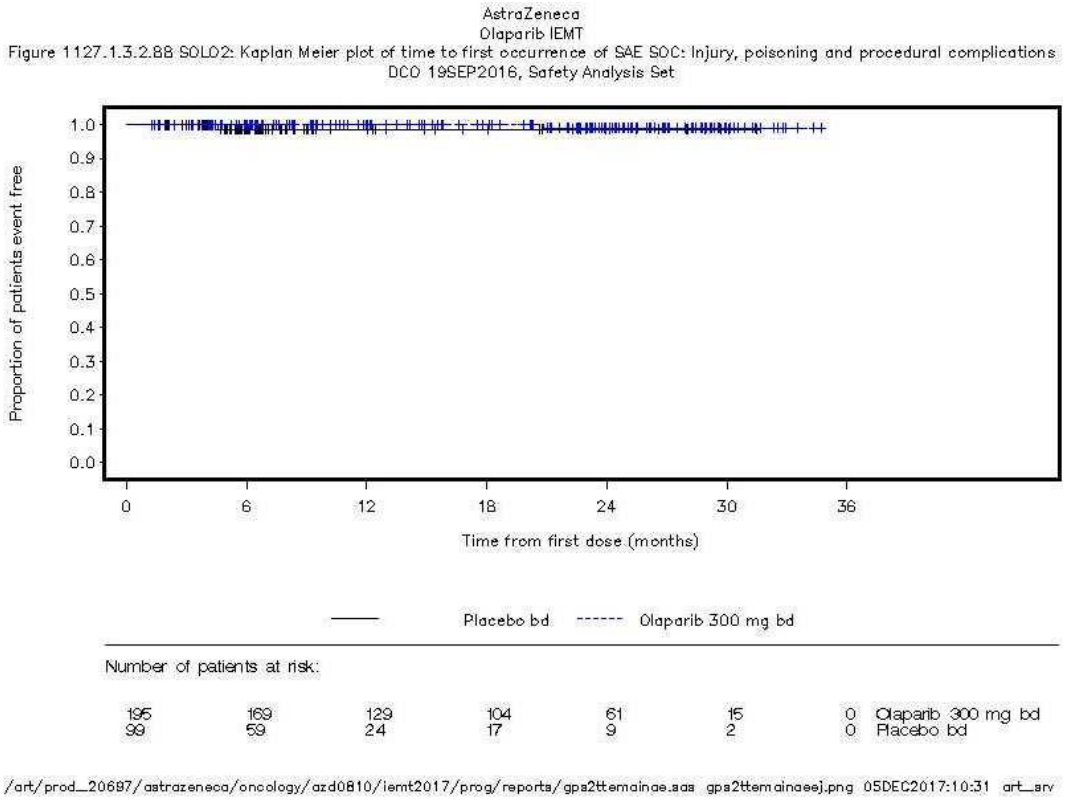


Abbildung 4G-329: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

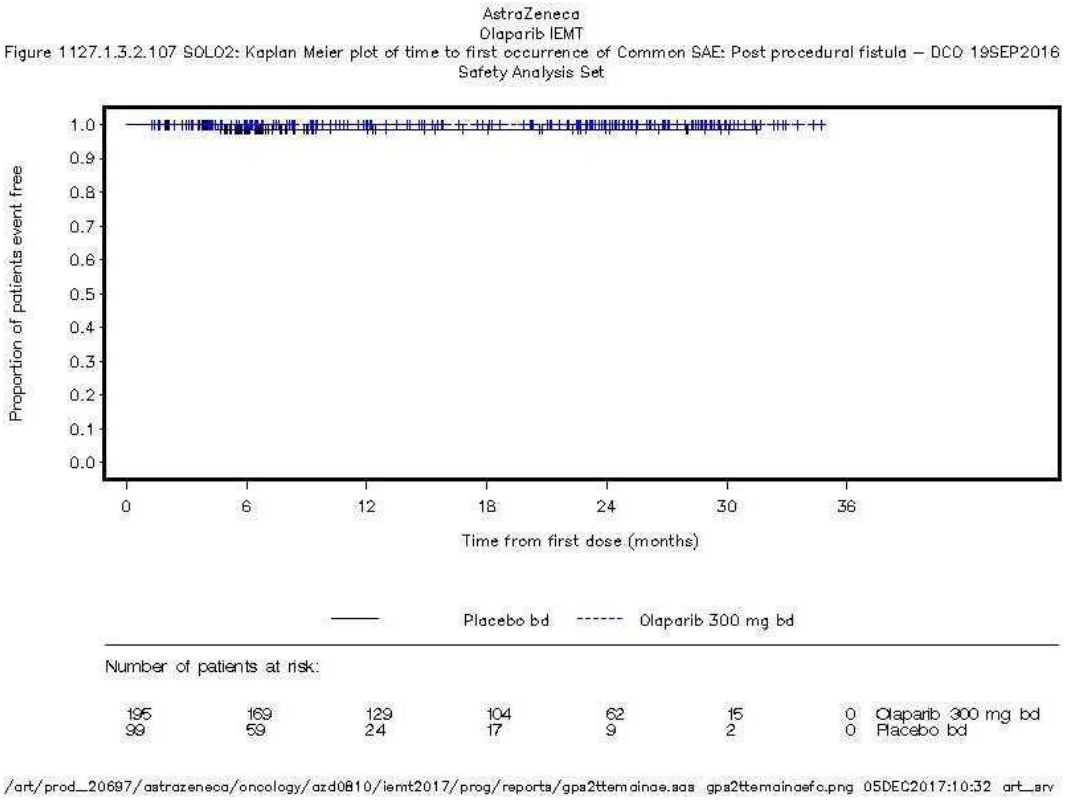


Abbildung 4G-330: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Fistel nach einem Eingriff (SUE) aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

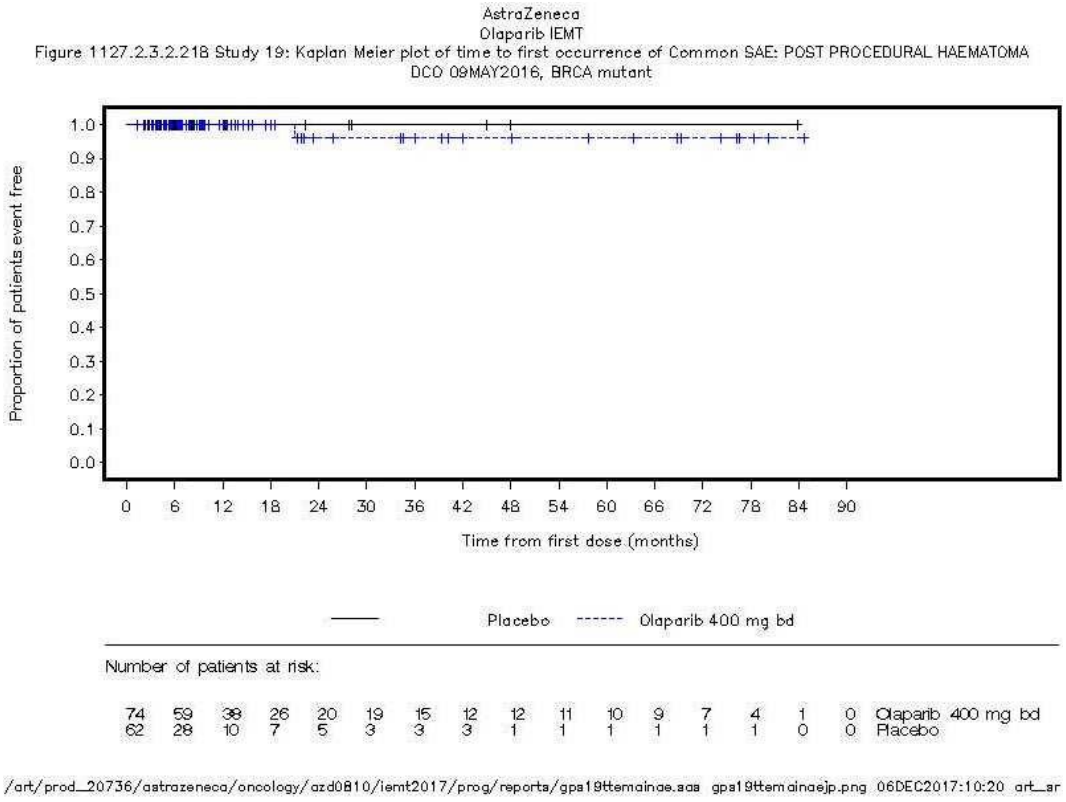


Abbildung 4G-331: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hämatom nach einem Eingriff (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

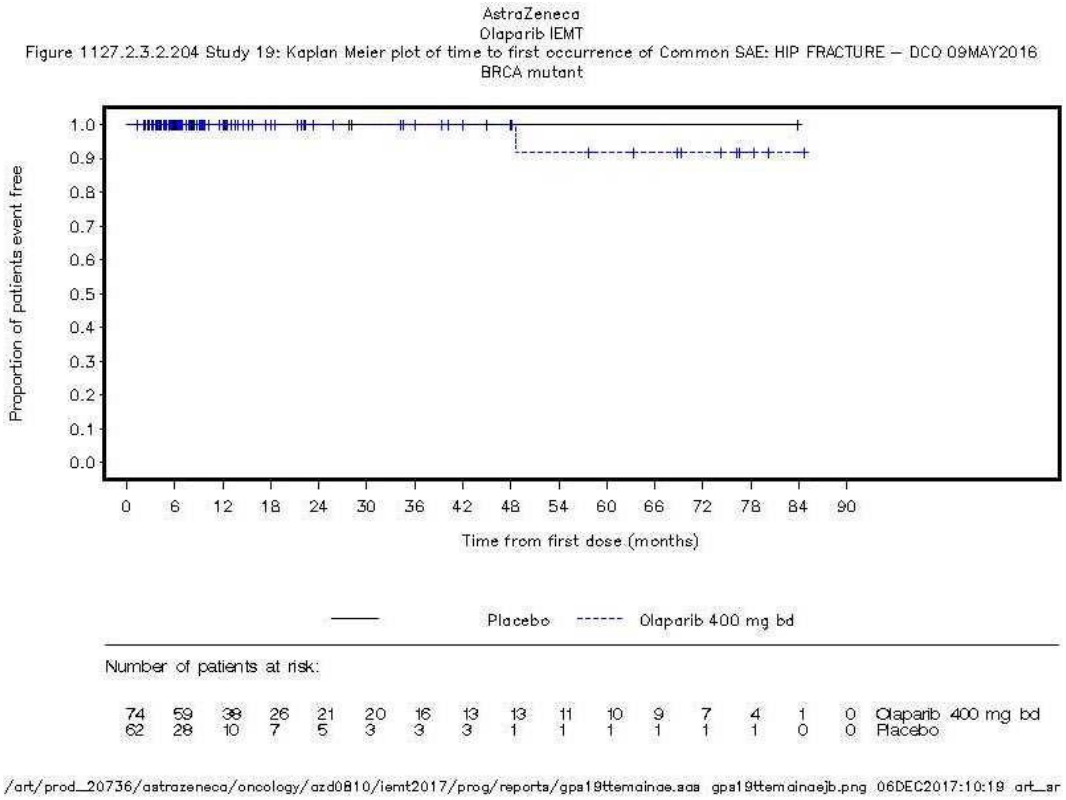


Abbildung 4G-332: Kaplan-Meier-Kurven für SUE mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme: Hüftfraktur (SUE) aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

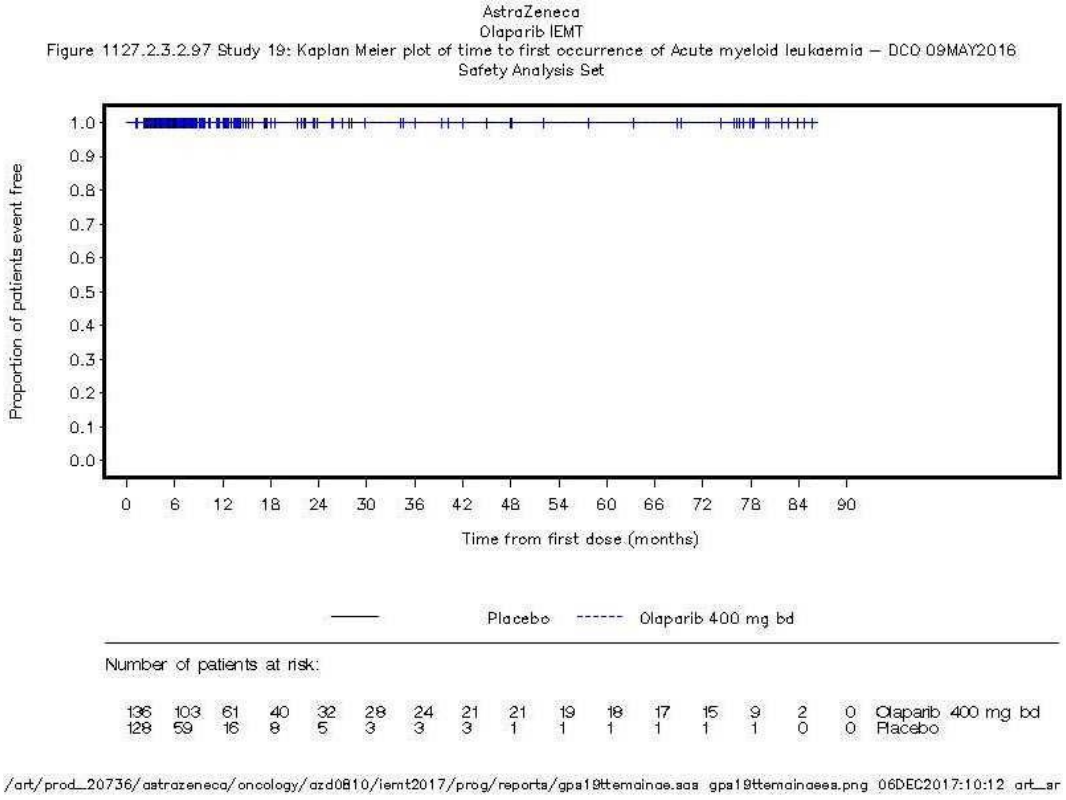


Abbildung 4G-333: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

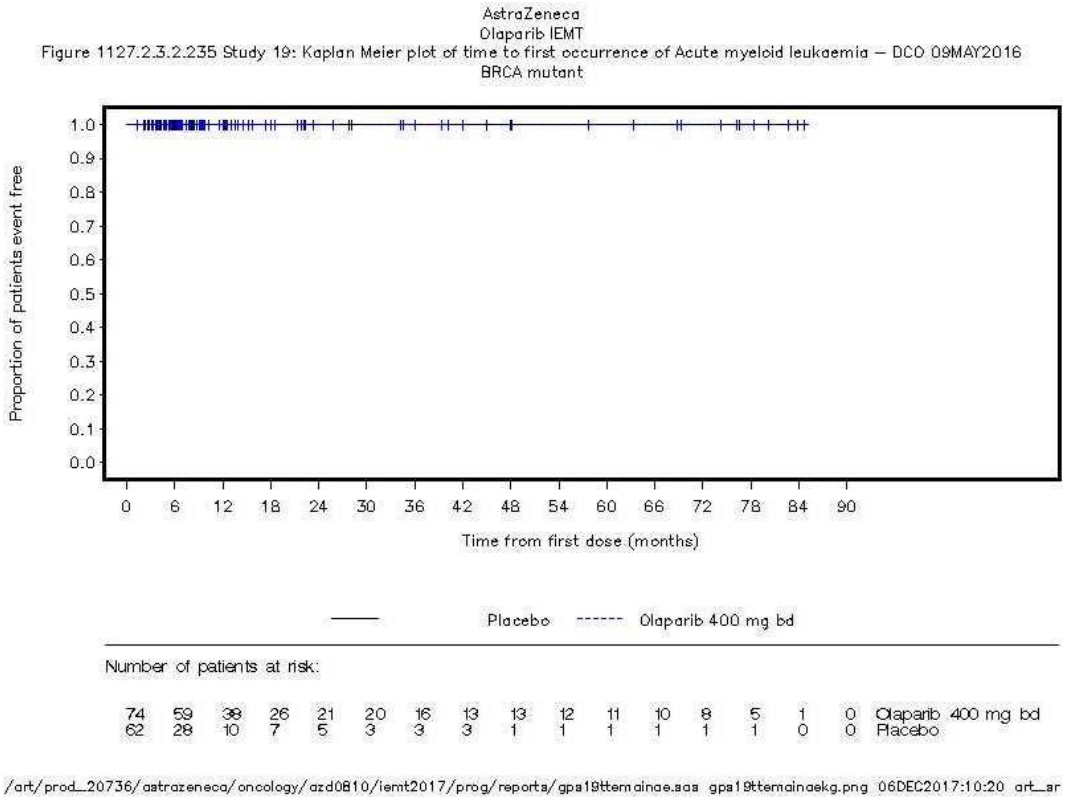


Abbildung 4G-334: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

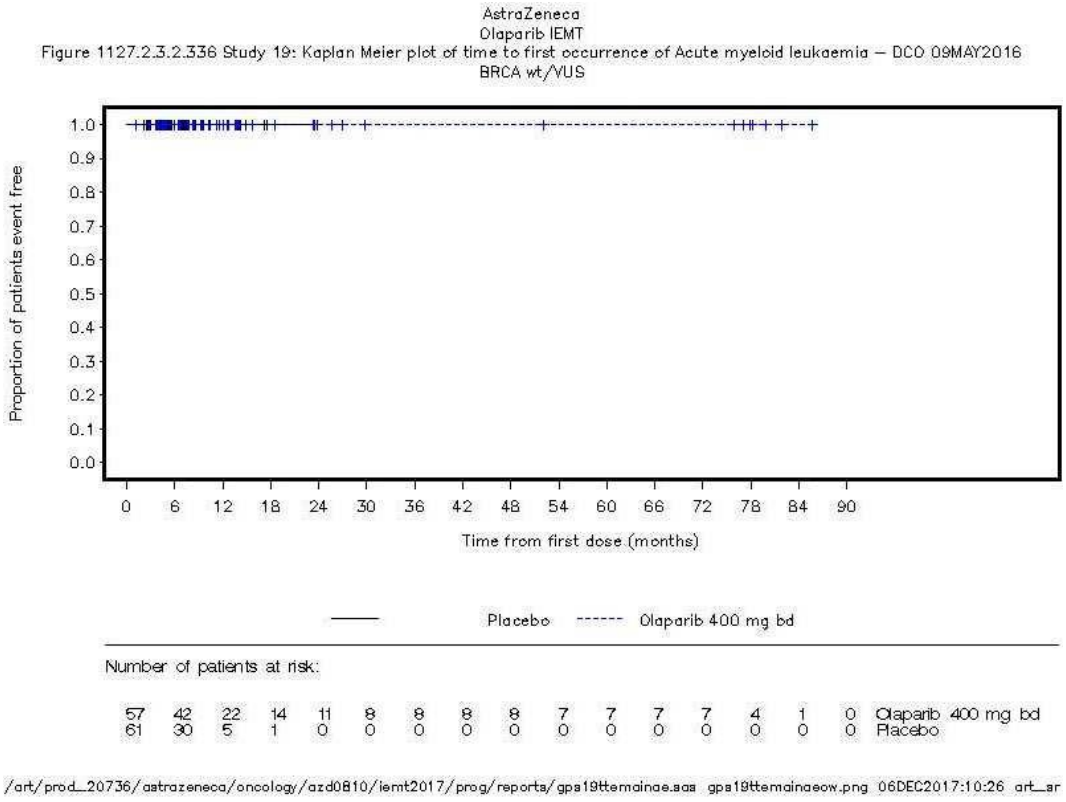


Abbildung 4G-335: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

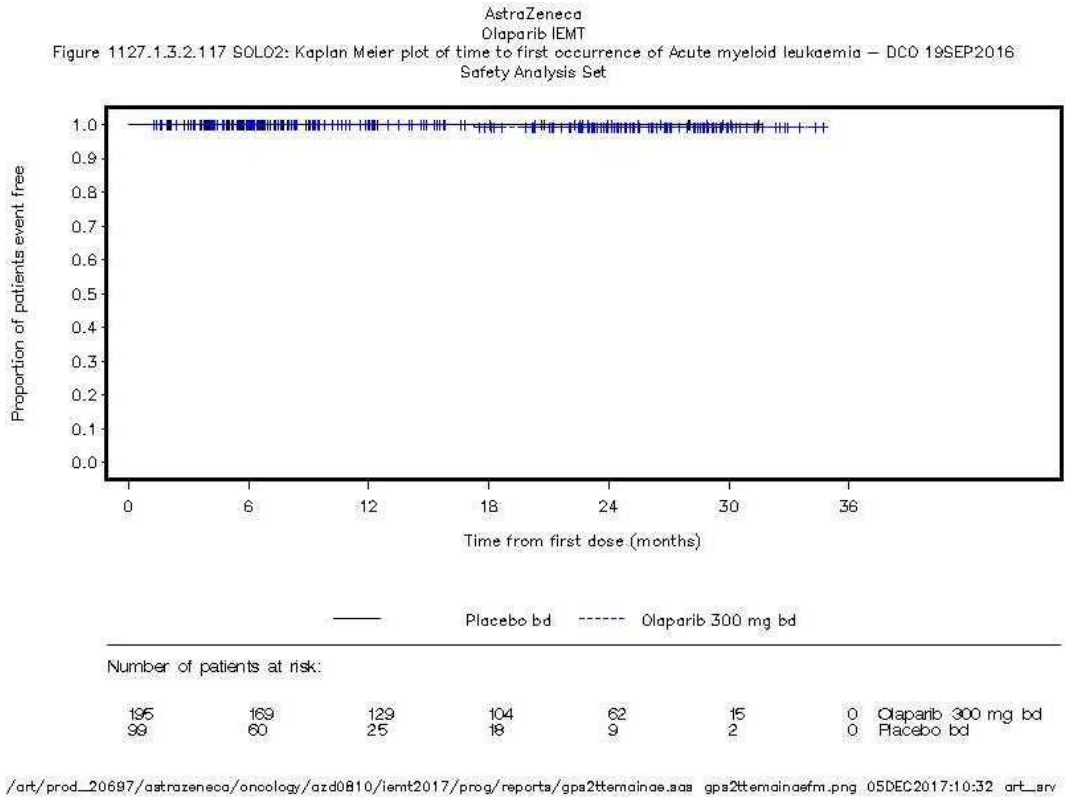


Abbildung 4G-336: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

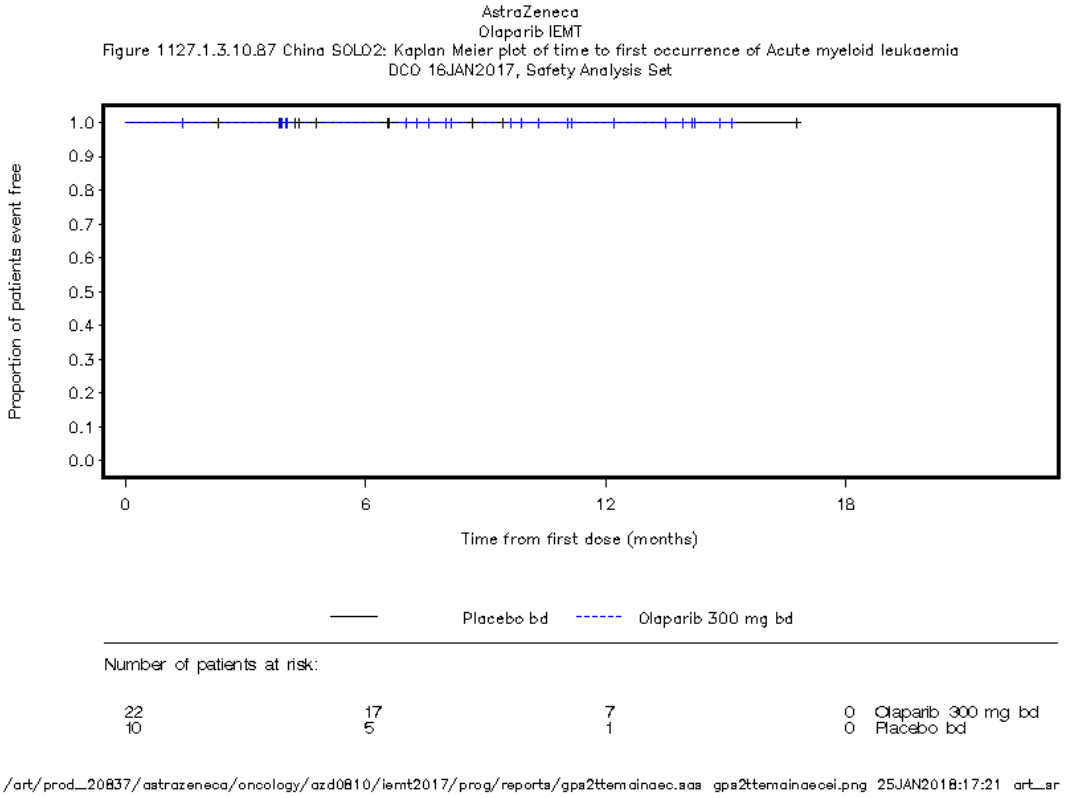


Abbildung 4G-337: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: akute myeloische Leukämie aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

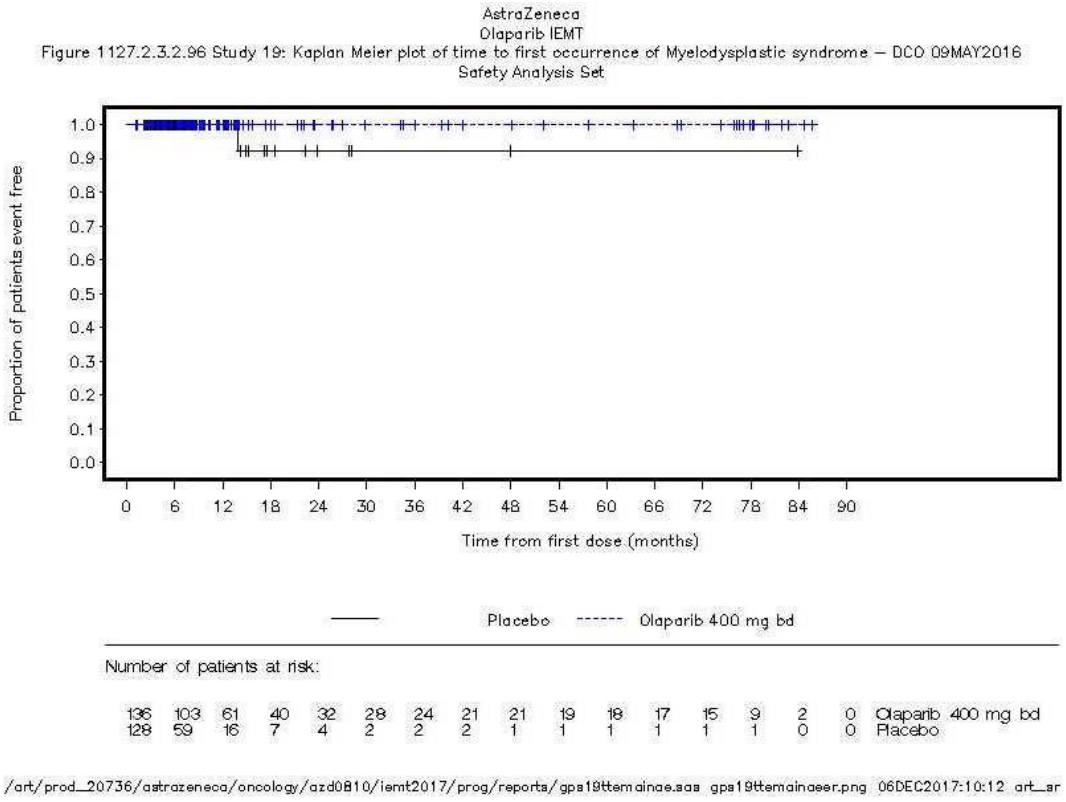


Abbildung 4G-338: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

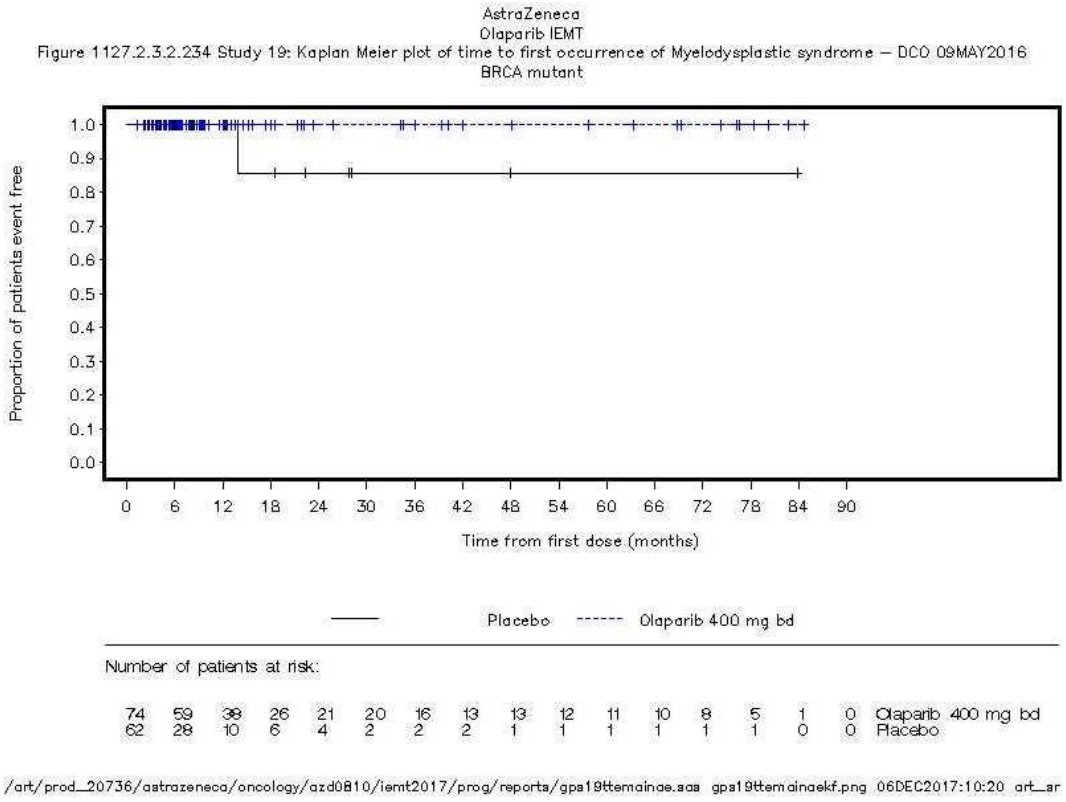


Abbildung 4G-339: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

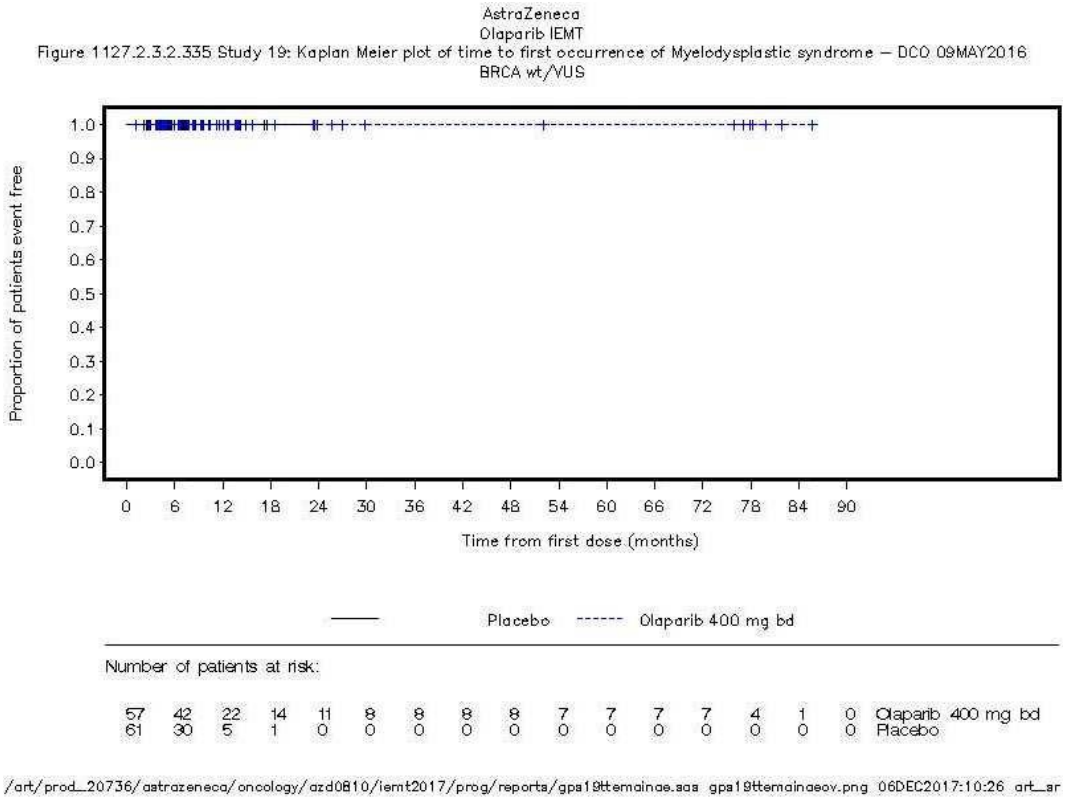


Abbildung 4G-340: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

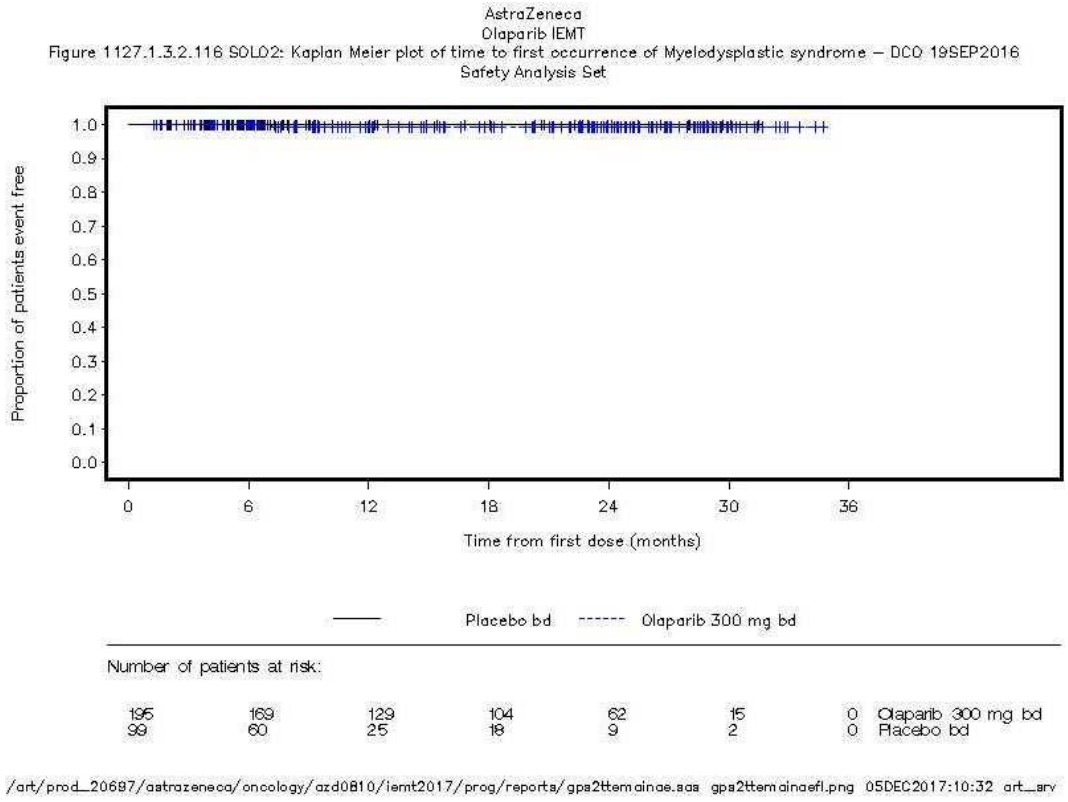


Abbildung 4G-341: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

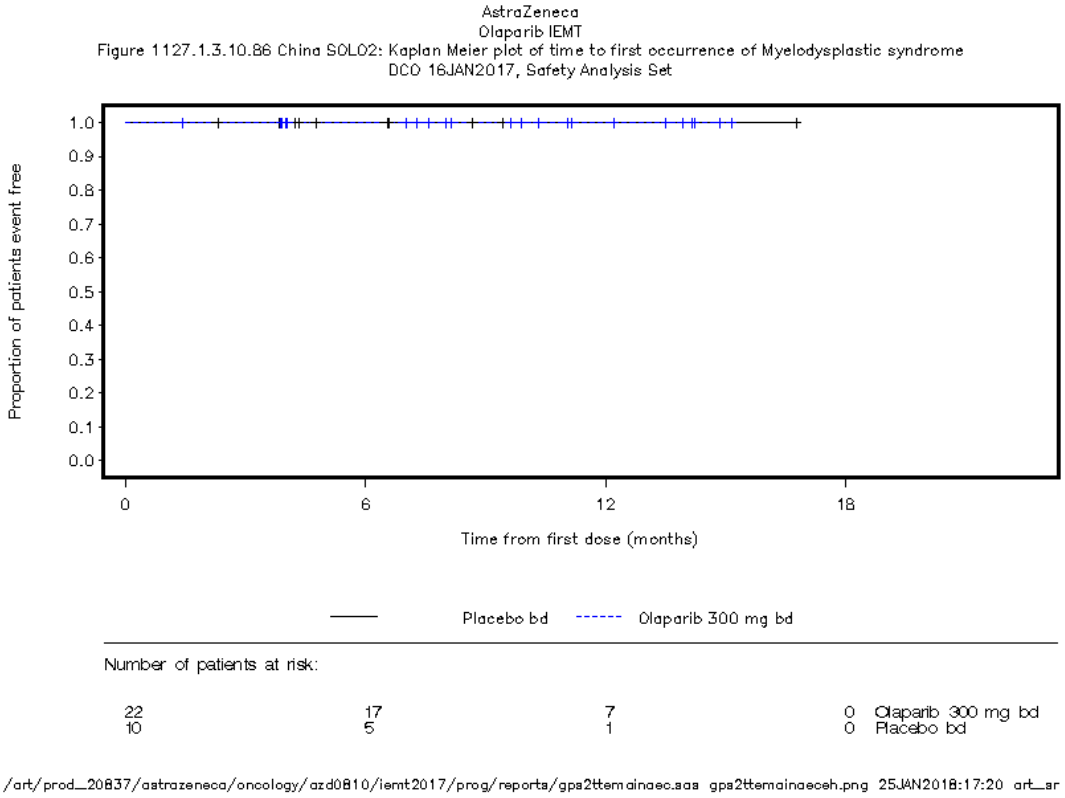


Abbildung 4G-342: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: myelodysplastisches Syndrom aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

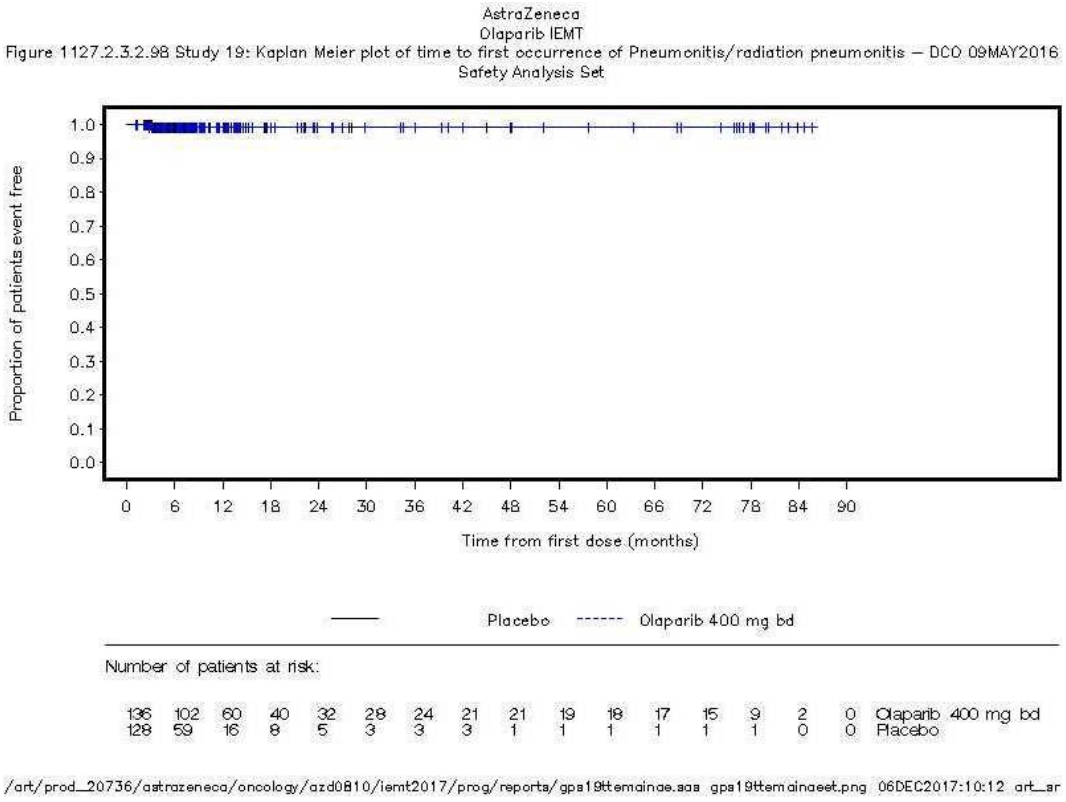


Abbildung 4G-343: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

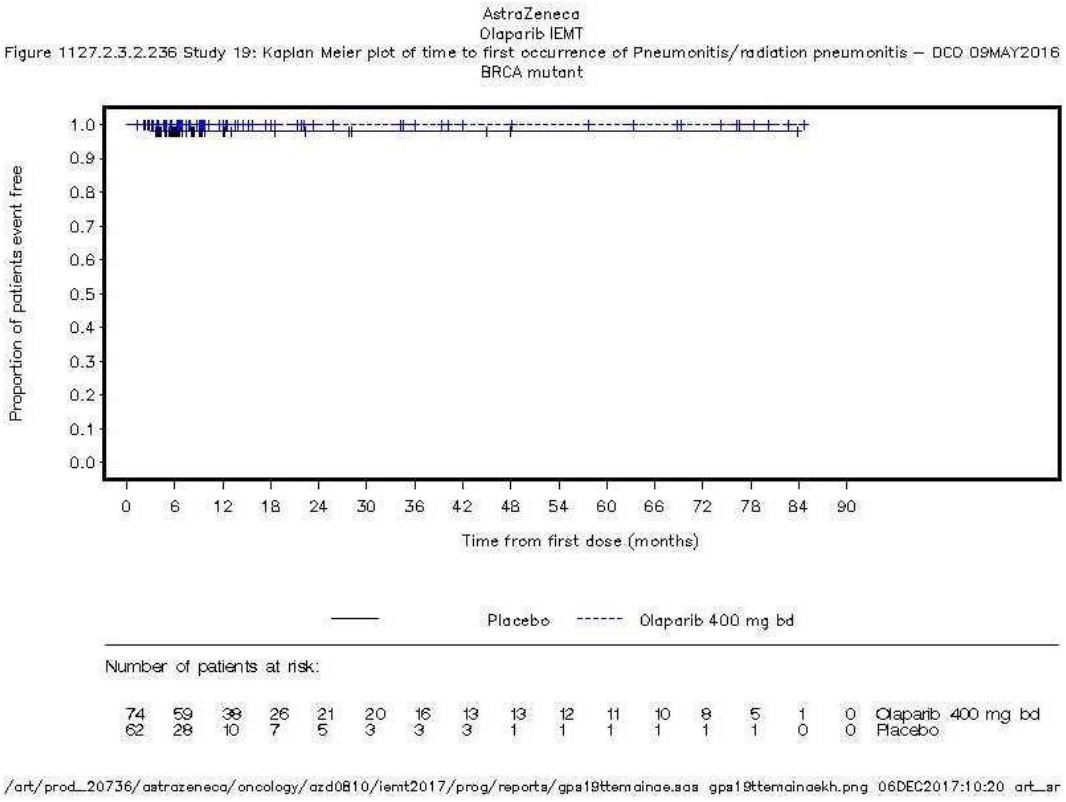


Abbildung 4G-344: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

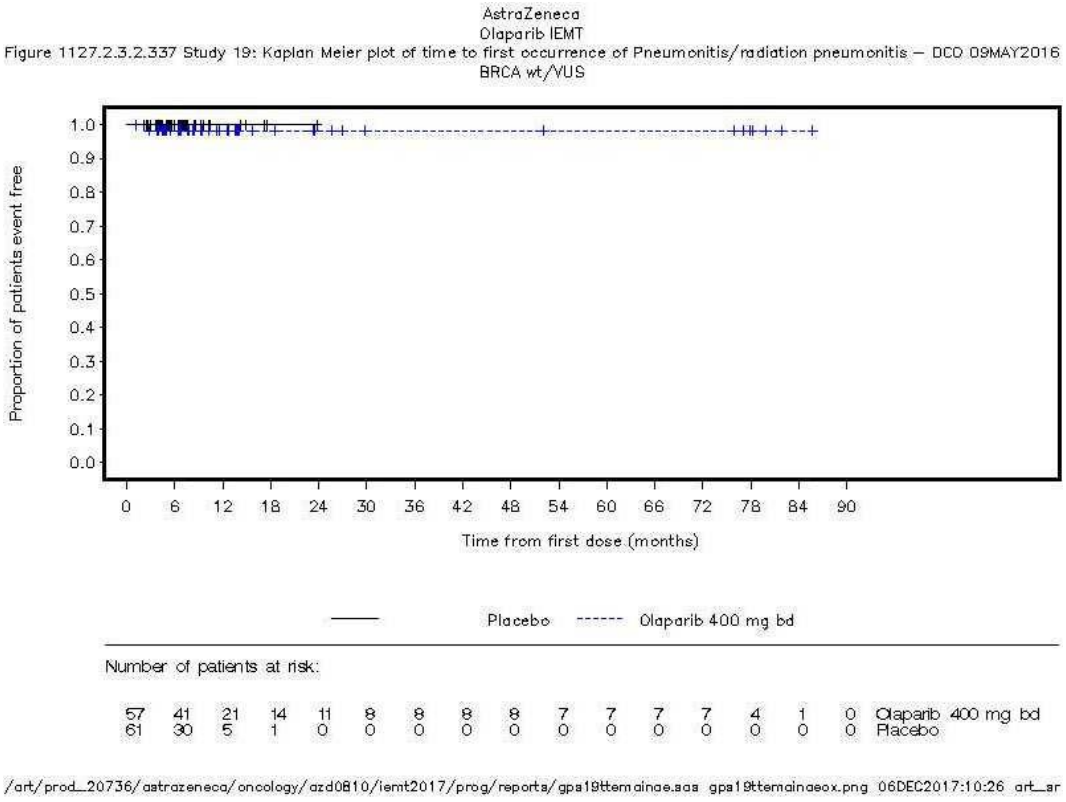


Abbildung 4G-345: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

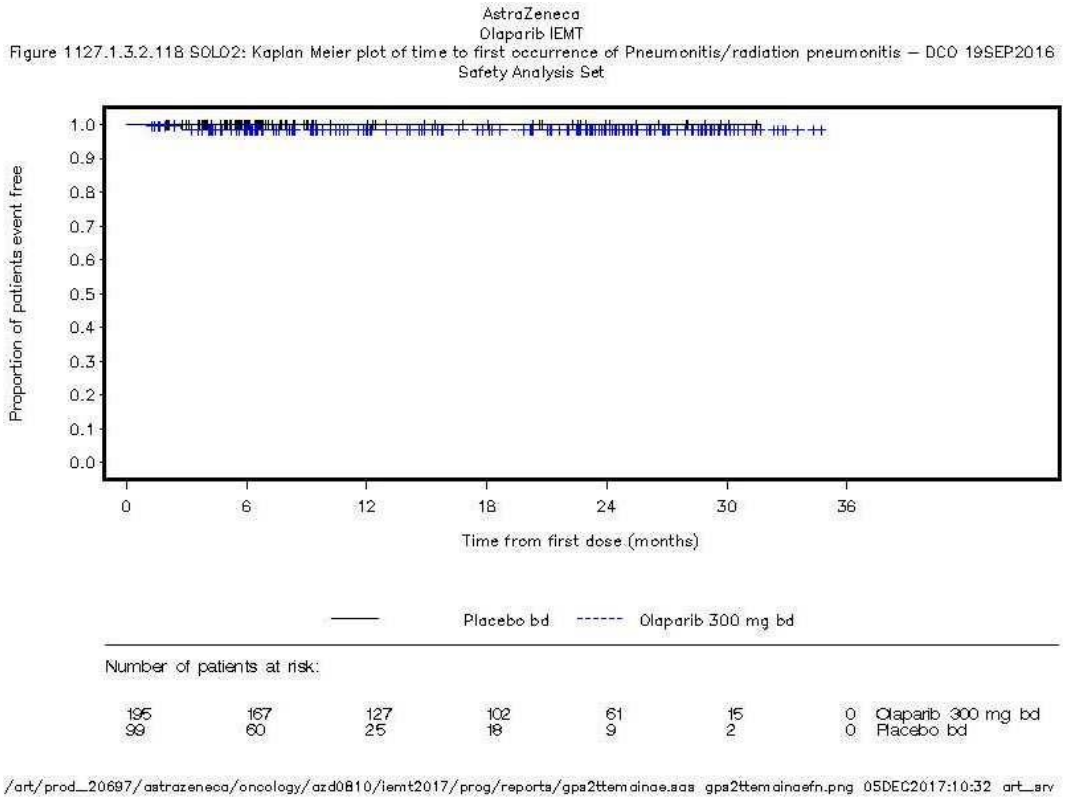


Abbildung 4G-346: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

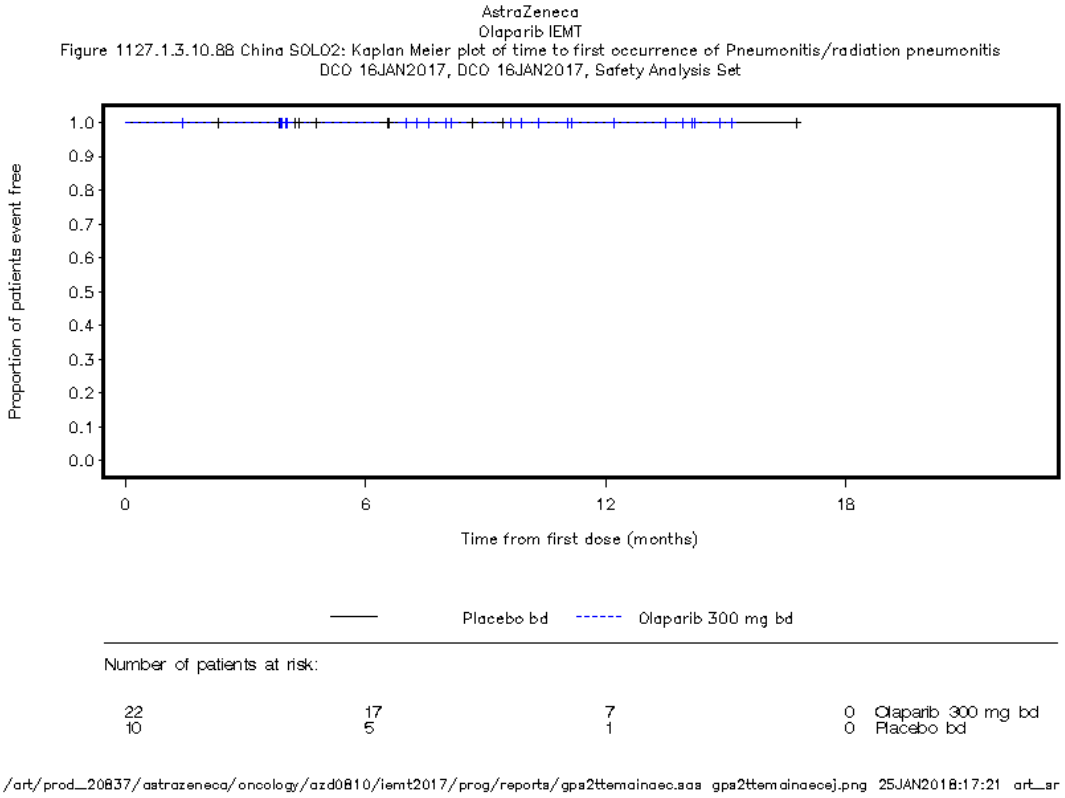


Abbildung 4G-347: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: Pneumonitis/strahlenbedingte Pneumonitis aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

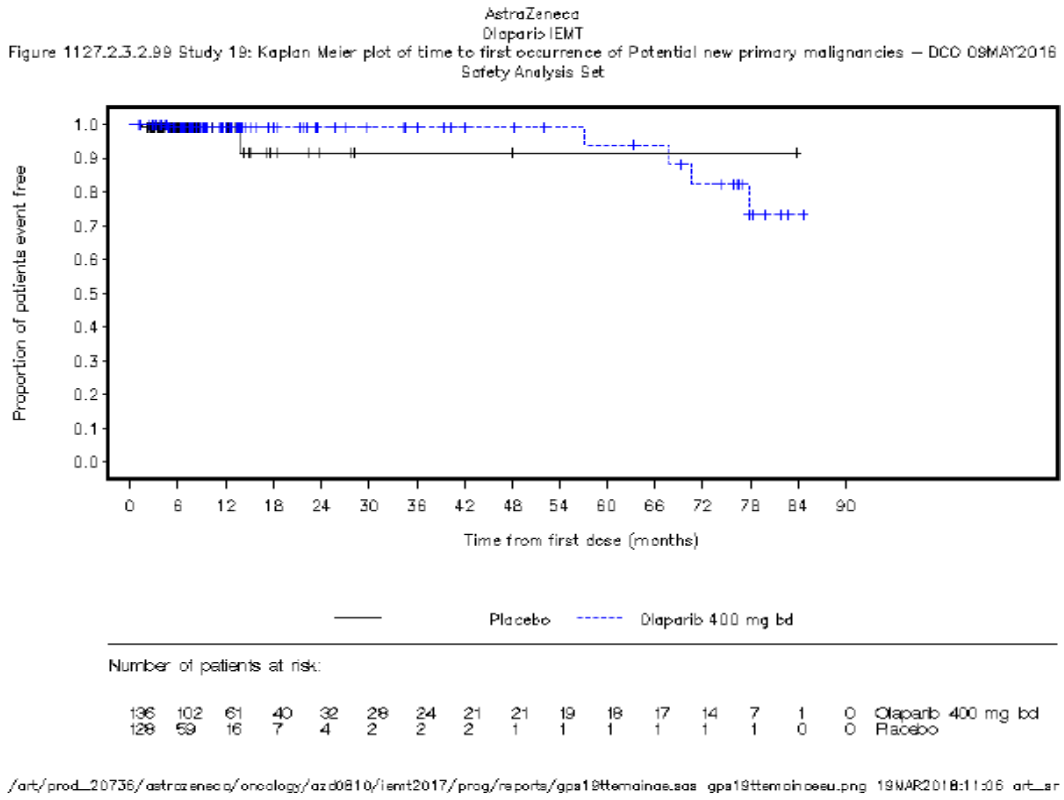


Abbildung 4G-348: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

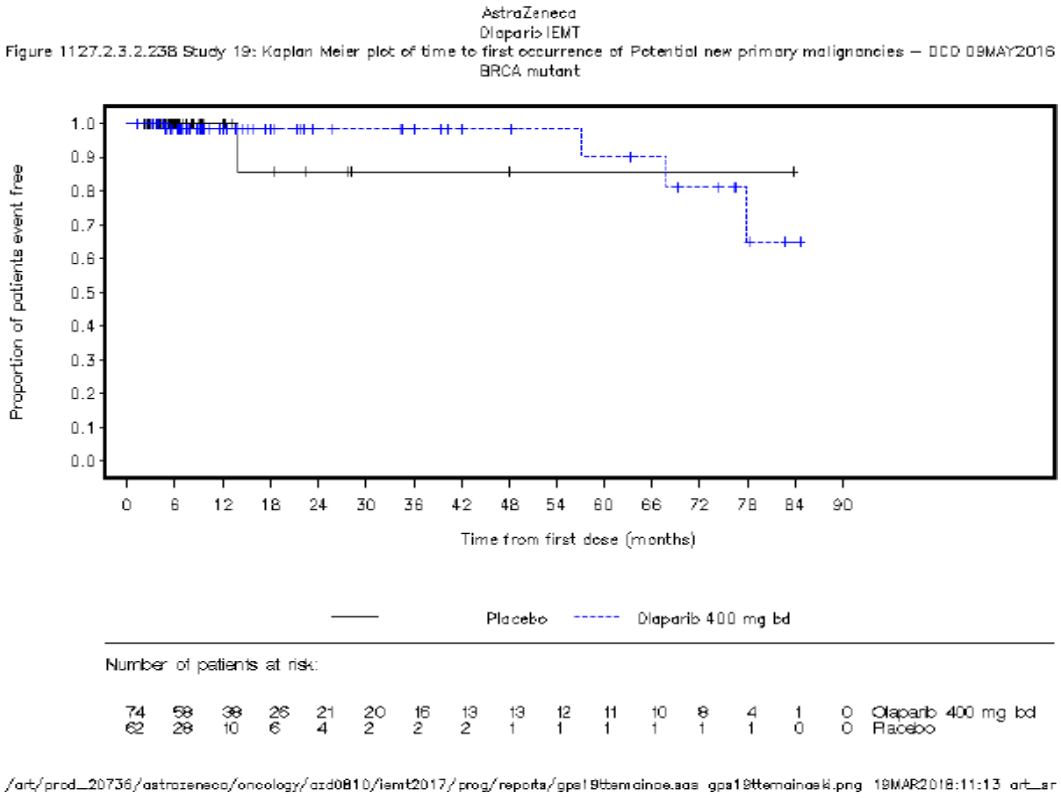


Abbildung 4G-349: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 BRCAm); Olaparib vs. Placebo

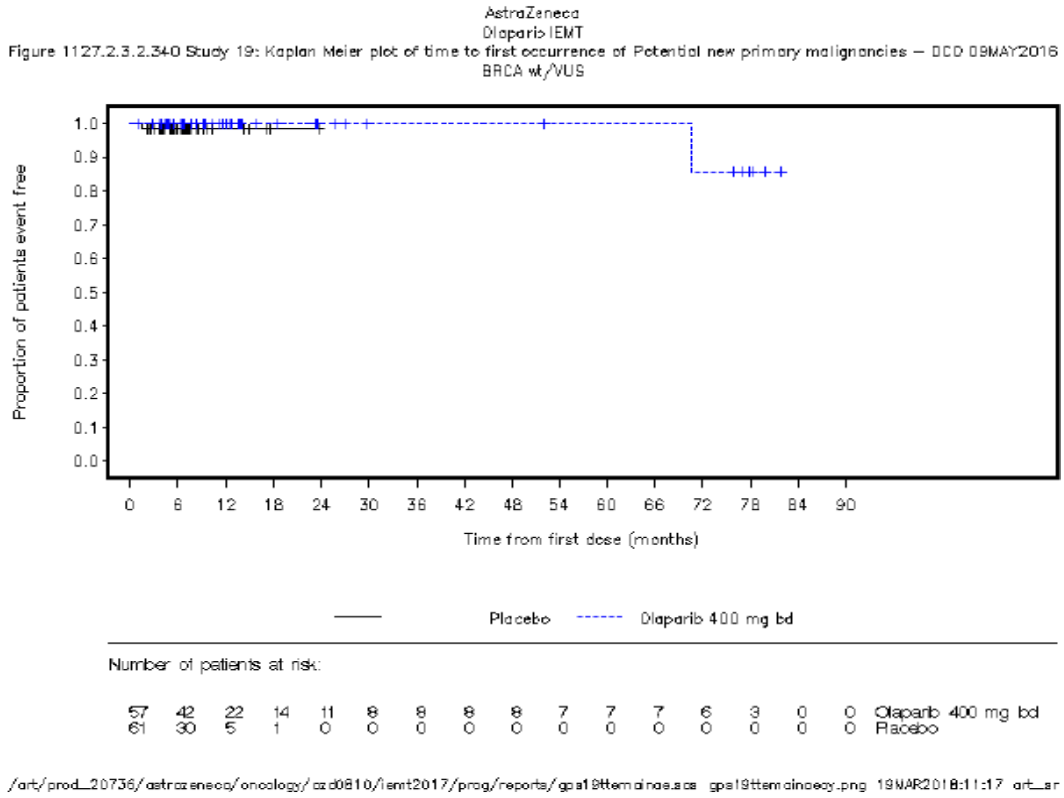


Abbildung 4G-350: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (Studie 19 BRCAwt); Olaparib vs. Placebo

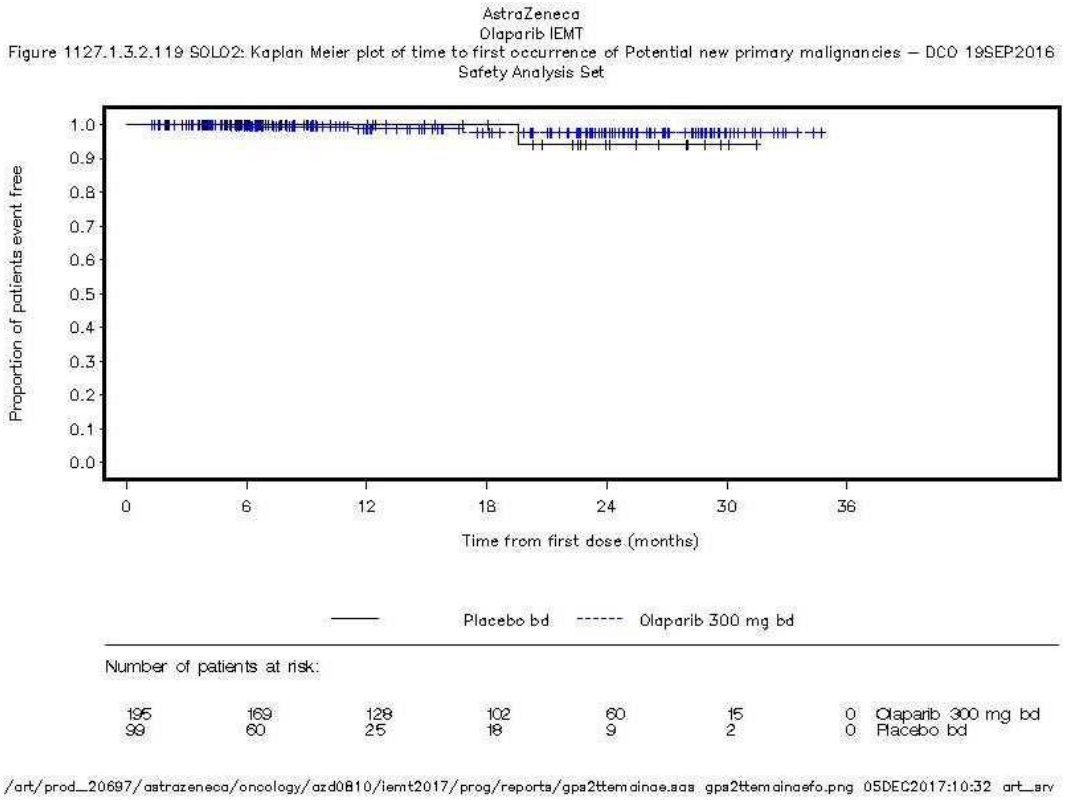


Abbildung 4G-351: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (SOLO2 Primärstudie); Olaparib vs. Placebo

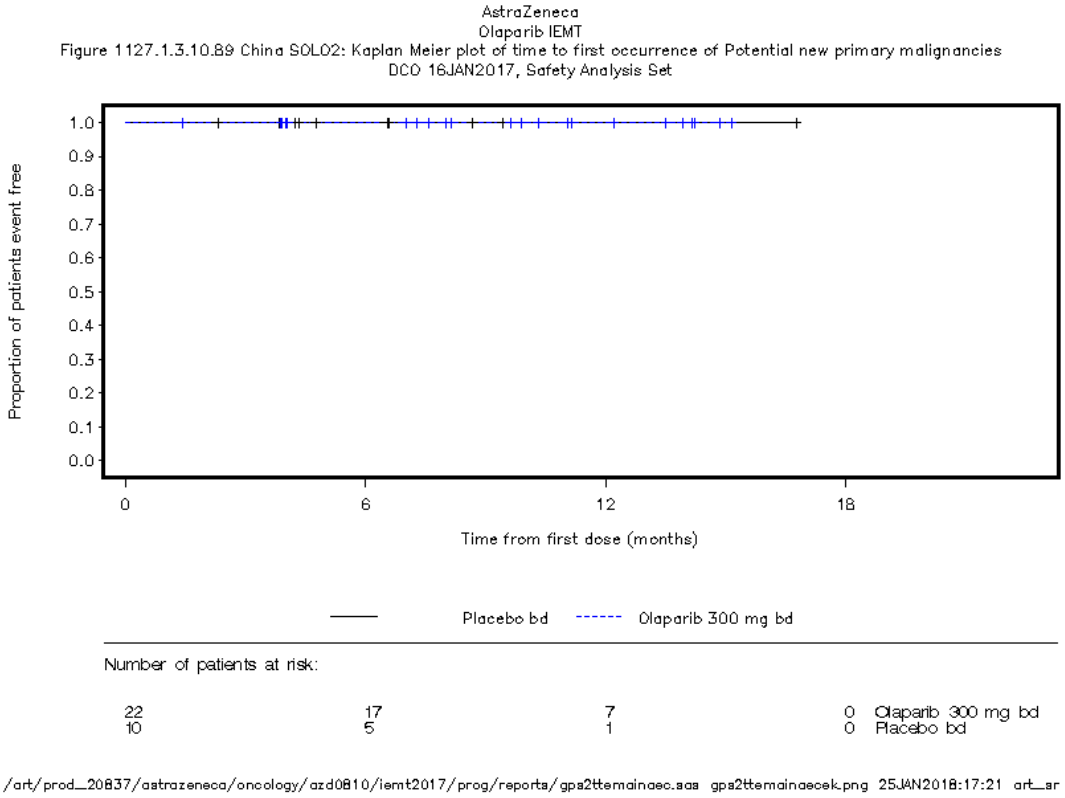


Abbildung 4G-352: Kaplan-Meier-Kurven für AESI: mögliche neue primäre Malignome aus RCT (SOLO2 Chinesische Kohorte); Olaparib vs. Placebo

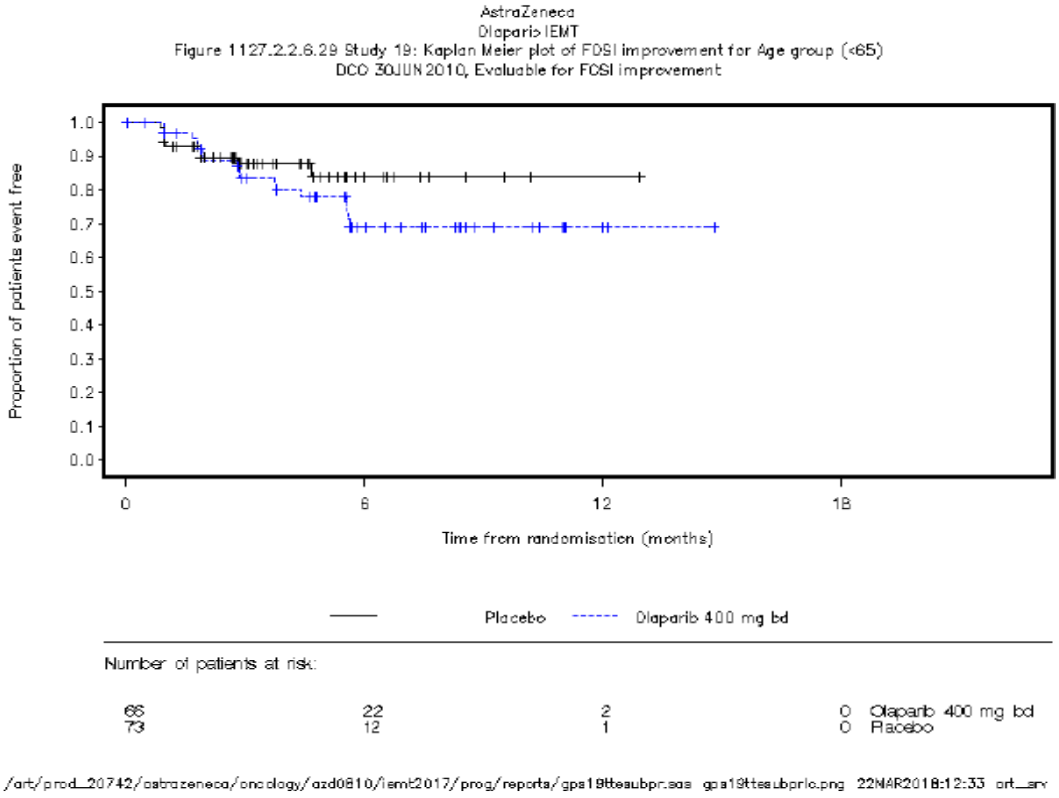


Abbildung 4G-353: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verbesserung, Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

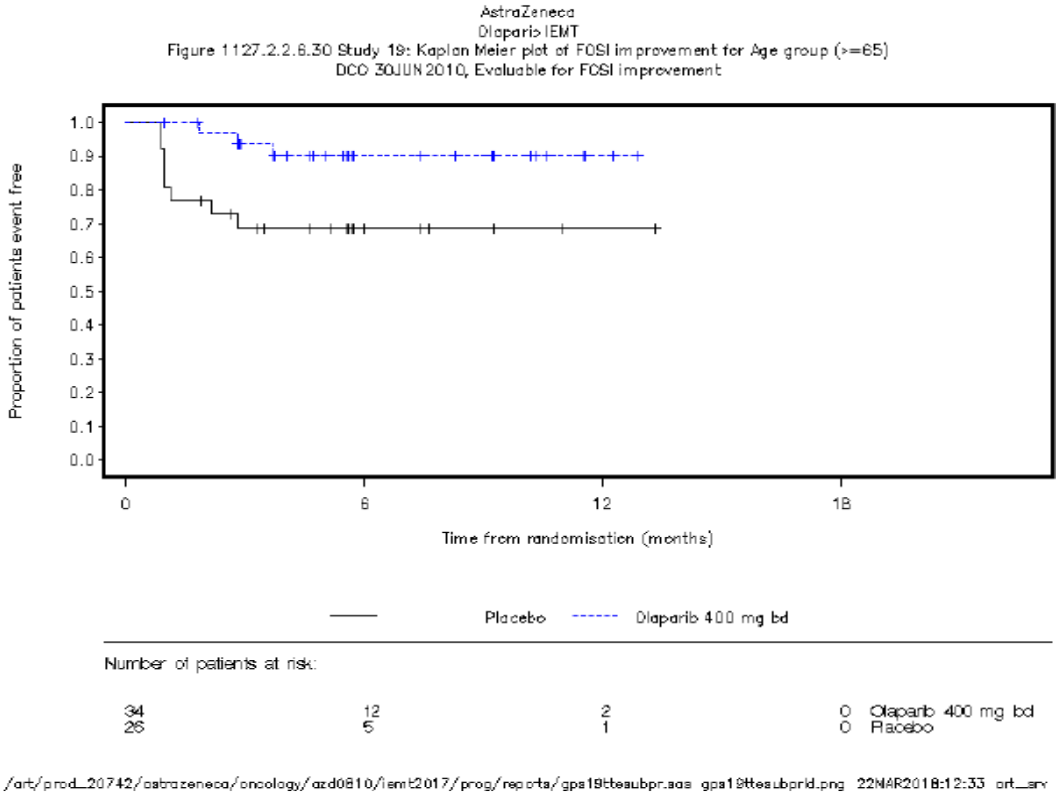


Abbildung 4G-354: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verbesserung, Alter: ≥ 65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

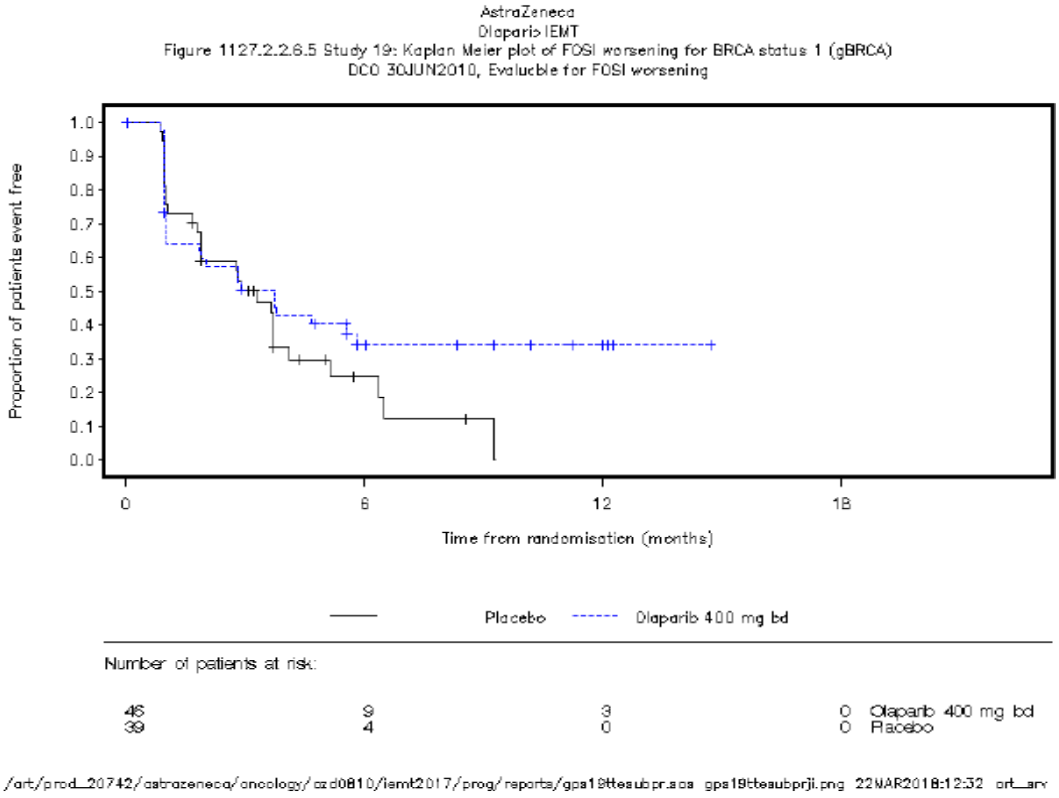


Abbildung 4G-355: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

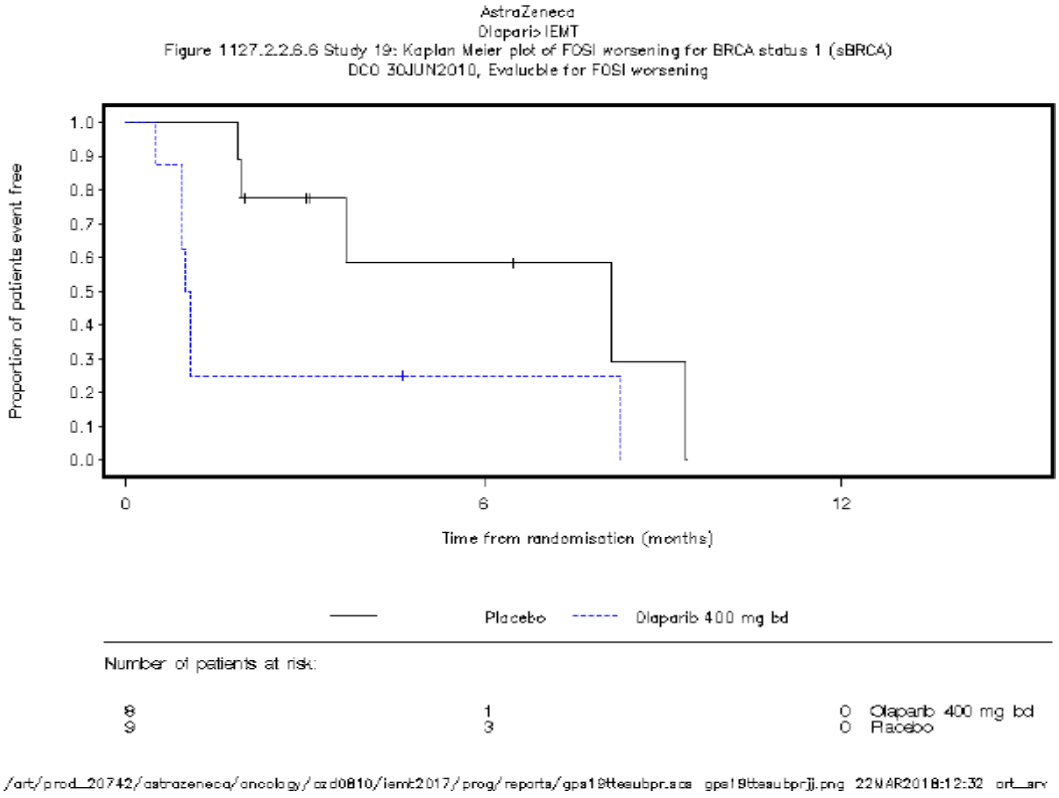


Abbildung 4G-356: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

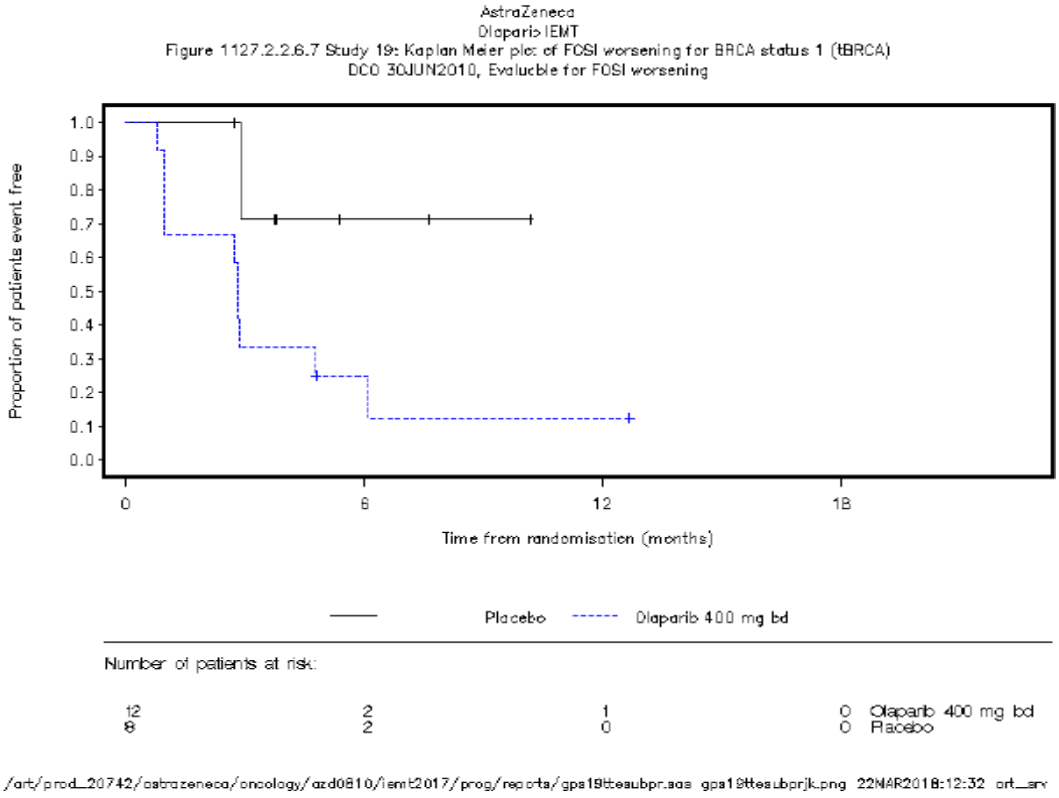


Abbildung 4G-357: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

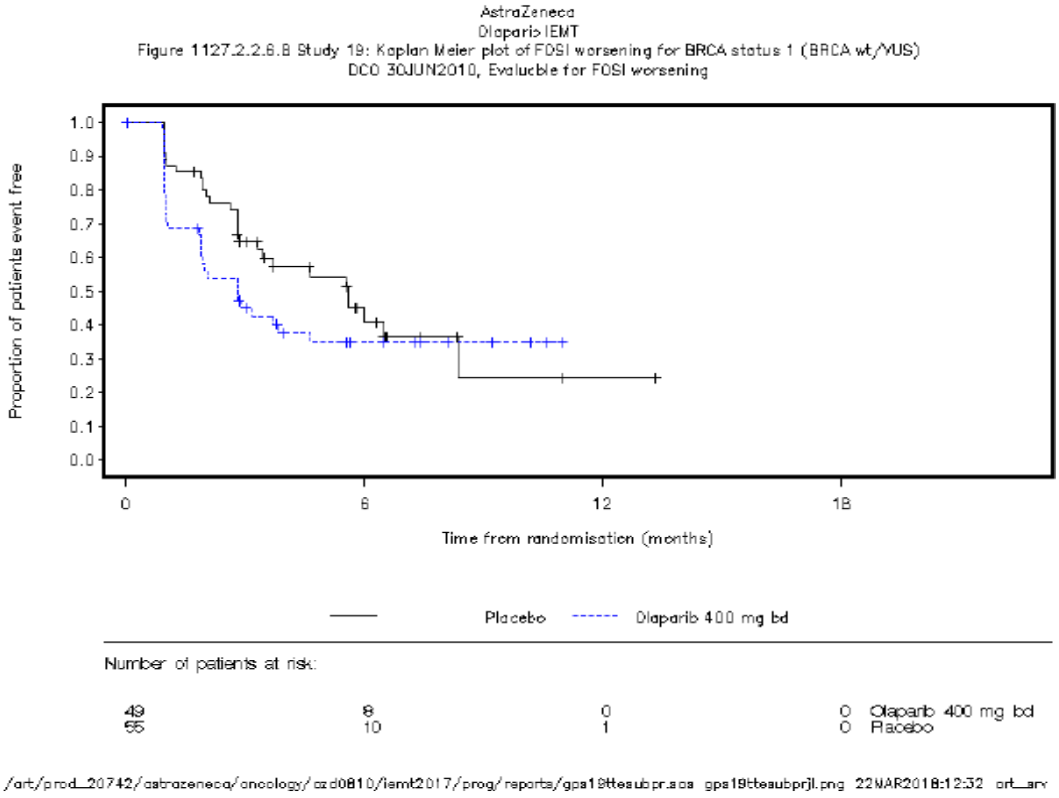


Abbildung 4G-358: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: BRCA wt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

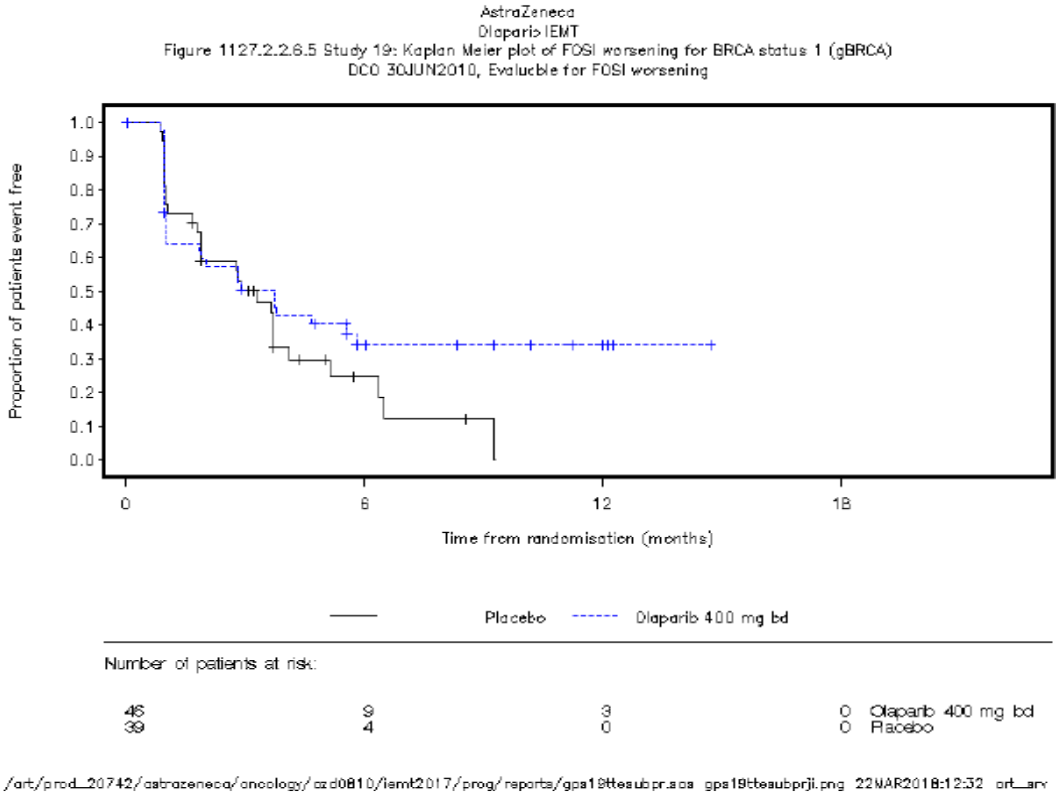


Abbildung 4G-359: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

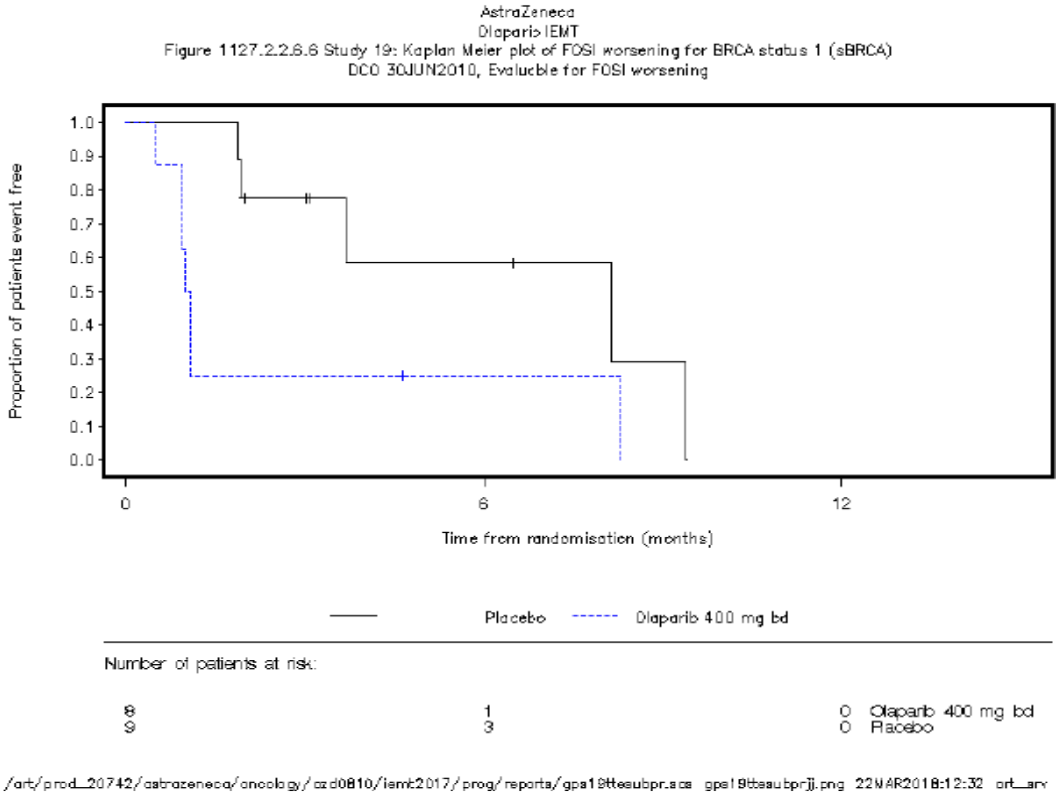


Abbildung 4G-360: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

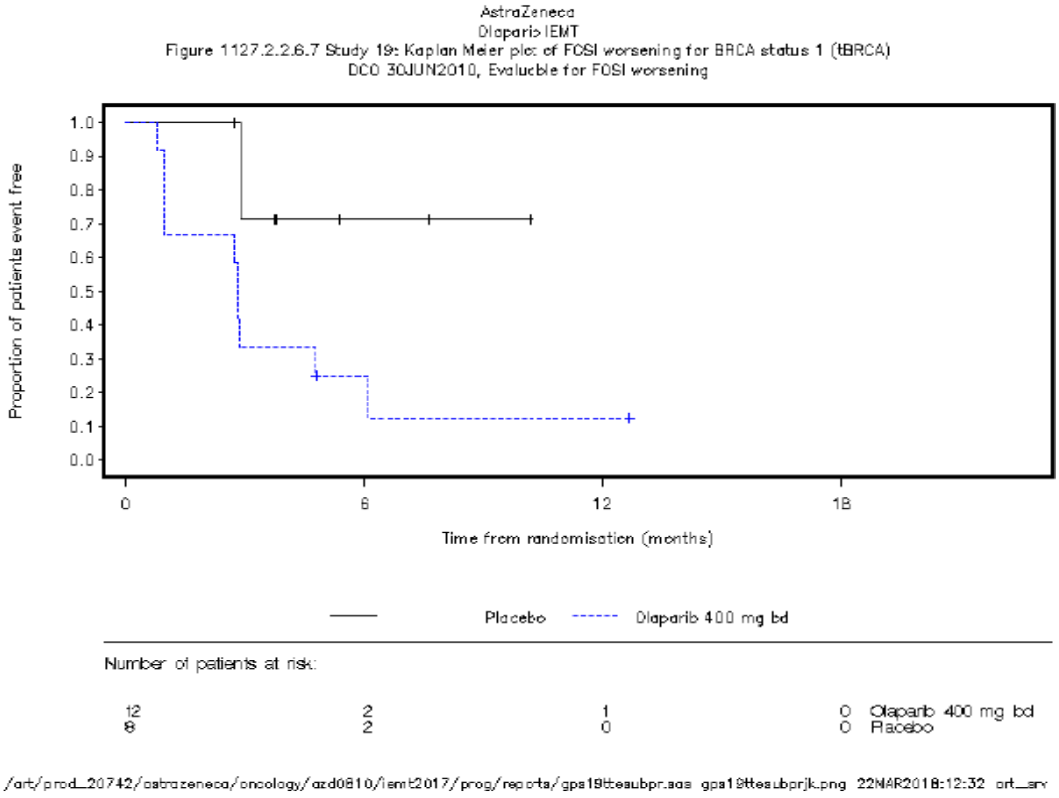


Abbildung 4G-361: Kaplan-Meier-Plot für FOSI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

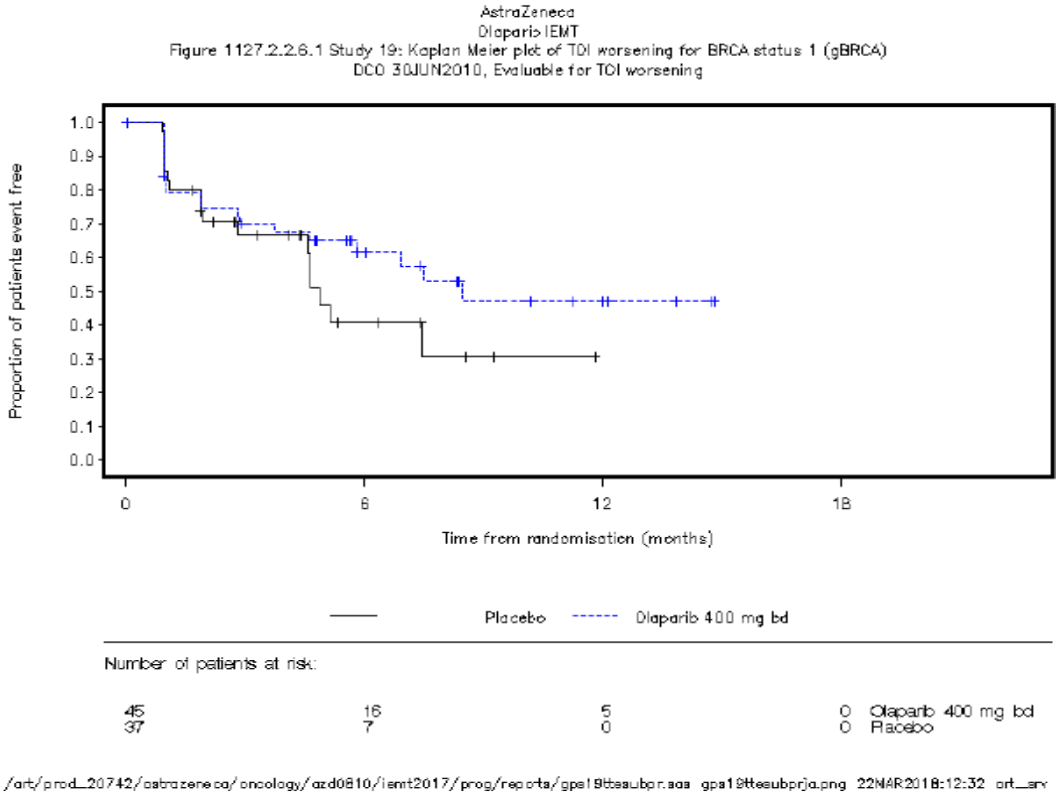


Abbildung 4G-362: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

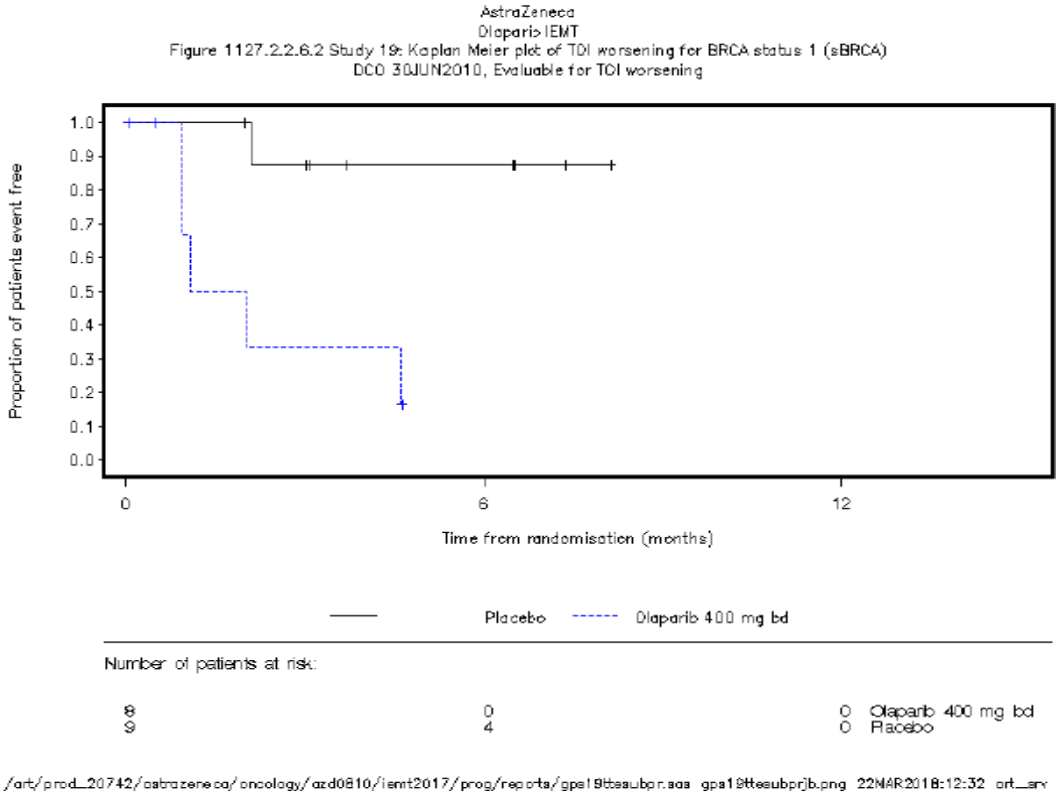


Abbildung 4G-363: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

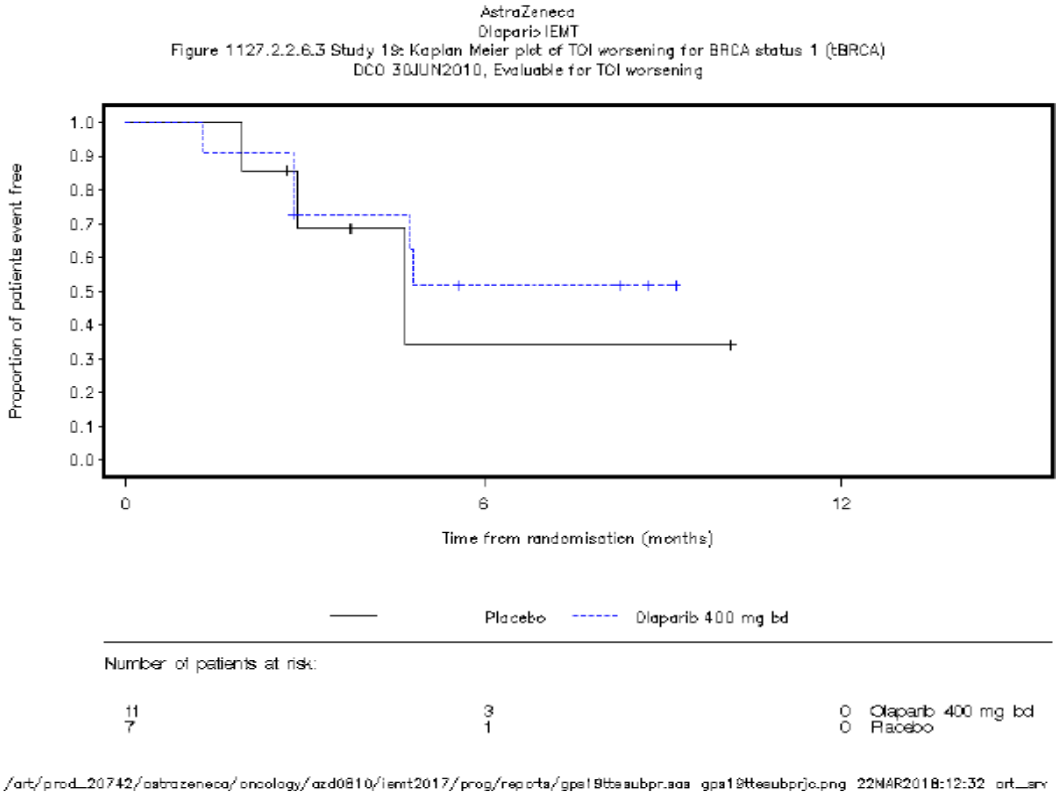


Abbildung 4G-364: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

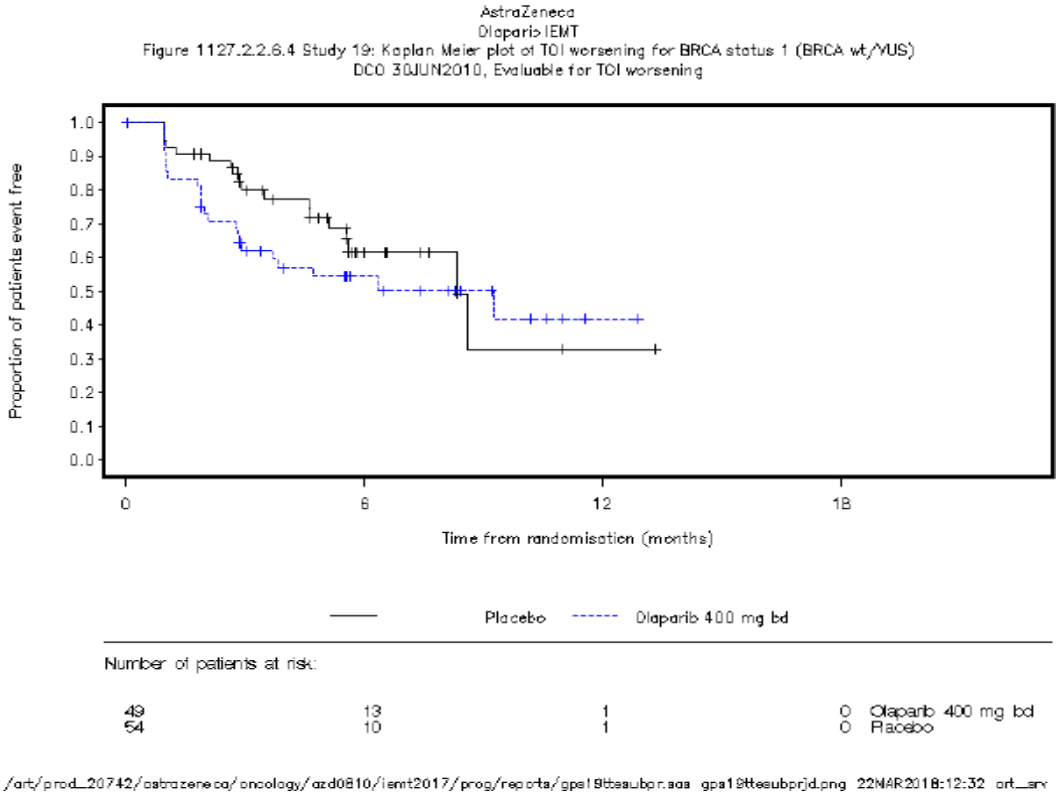


Abbildung 4G-365: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: BRCA wt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

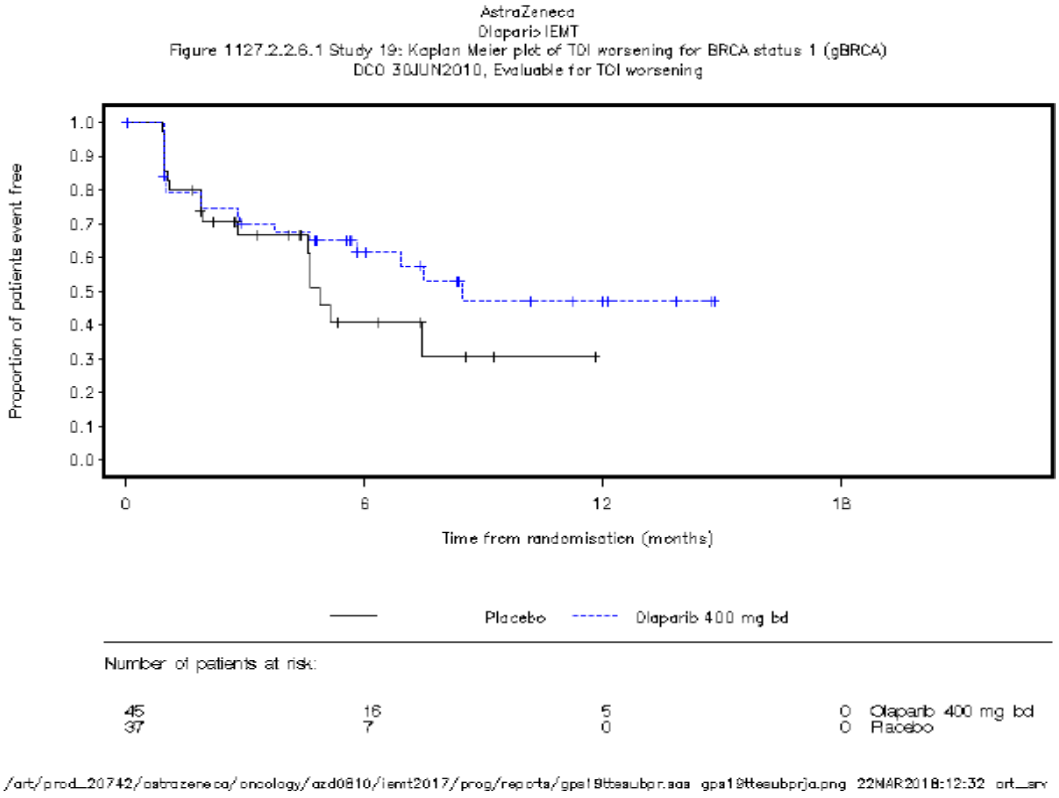


Abbildung 4G-366: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

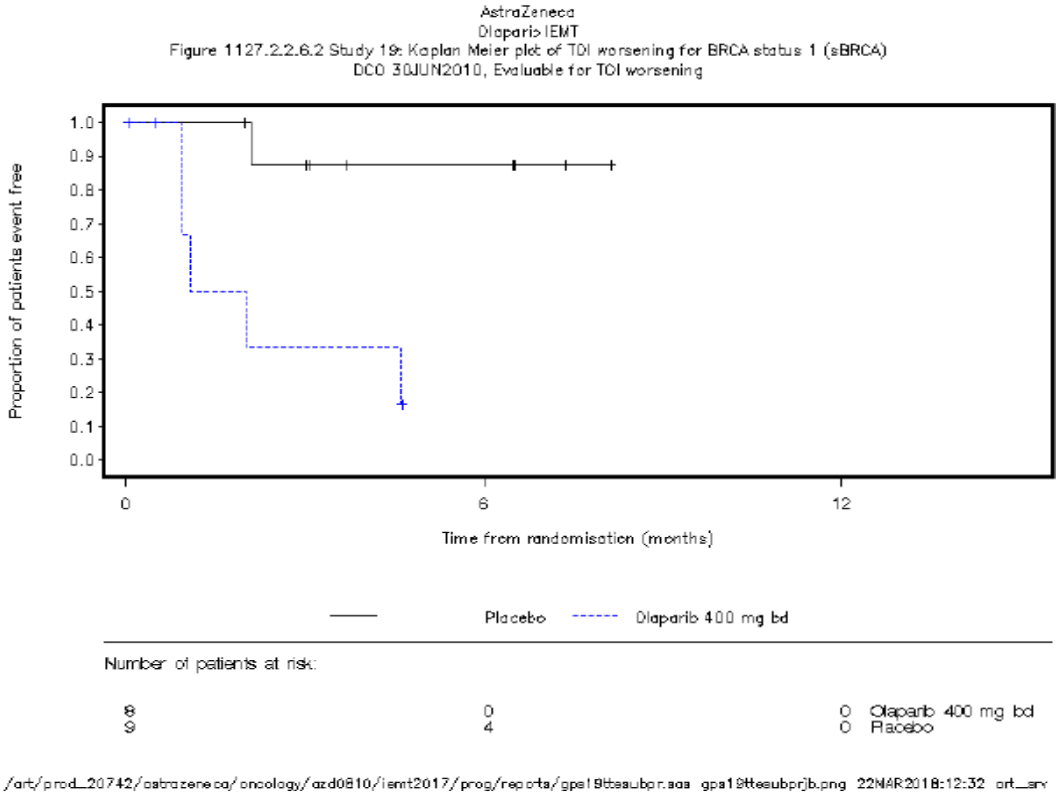


Abbildung 4G-367: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

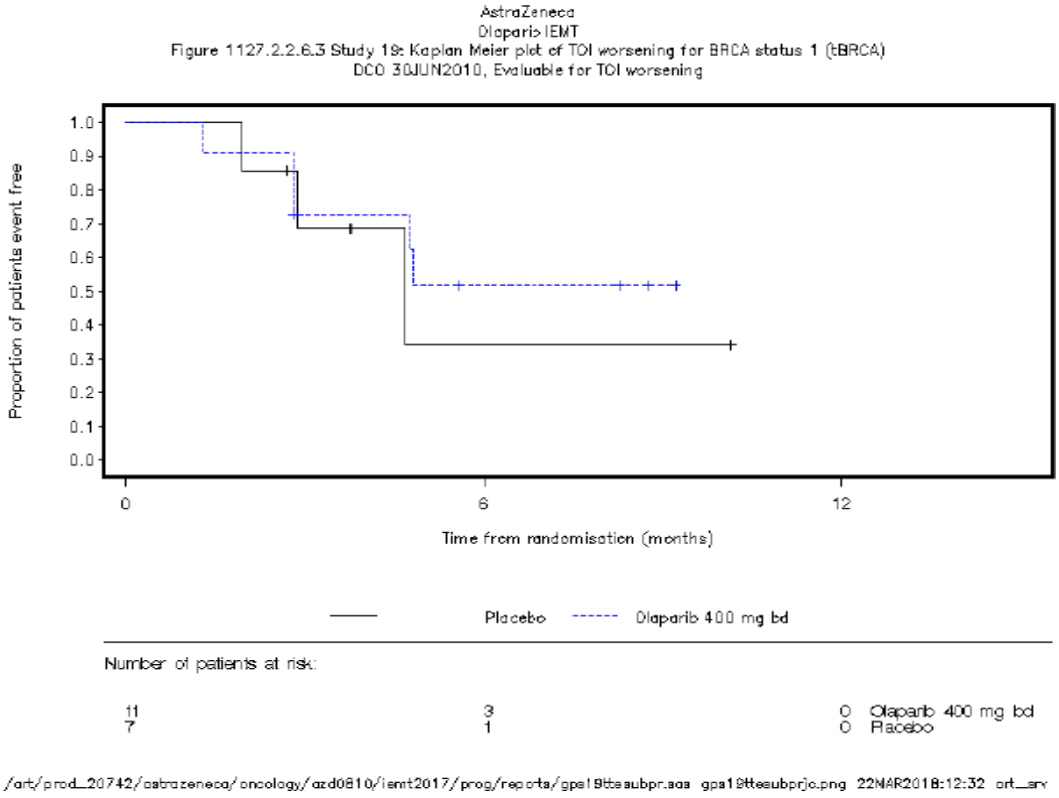


Abbildung 4G-368: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

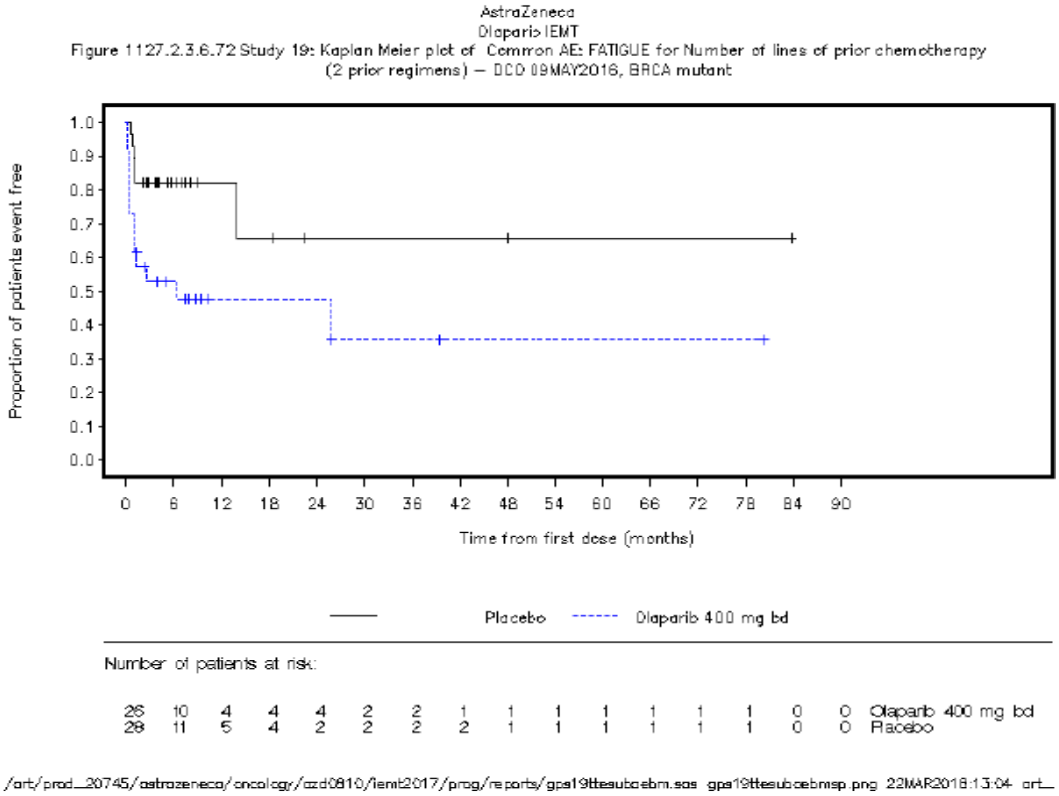


Abbildung 4G-369: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Fatigue), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

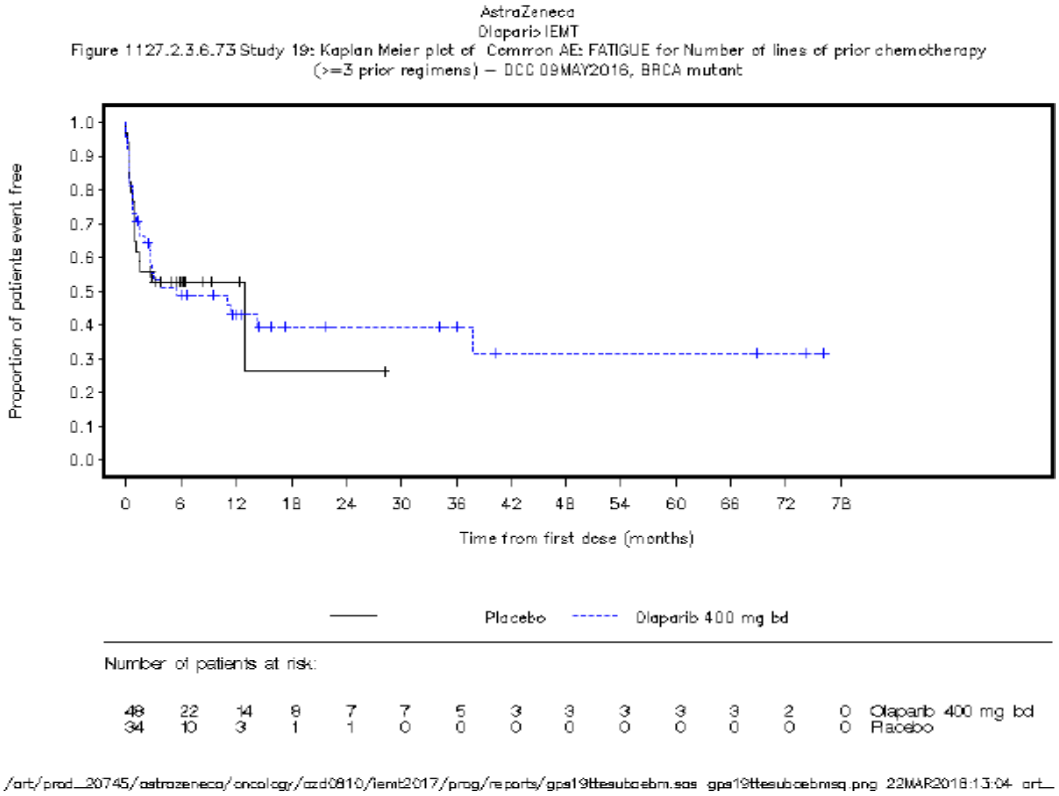


Abbildung 4G-370: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Fatigue), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥ 3 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

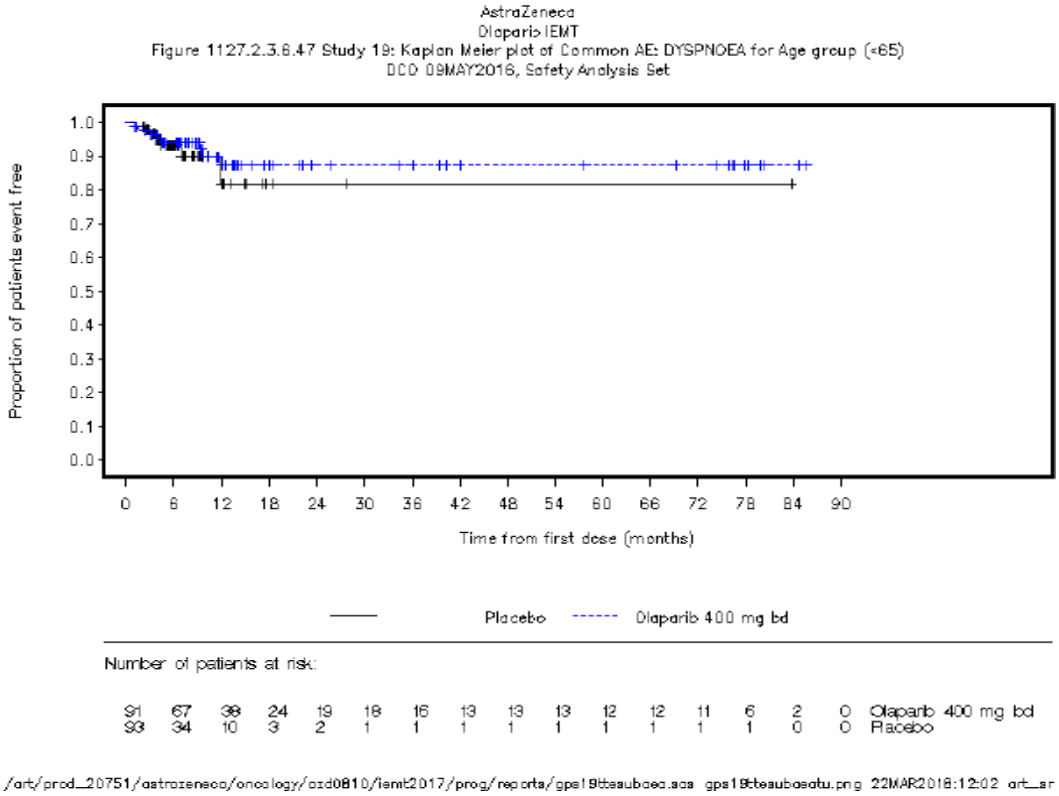


Abbildung 4G-371: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Dyspnoe), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

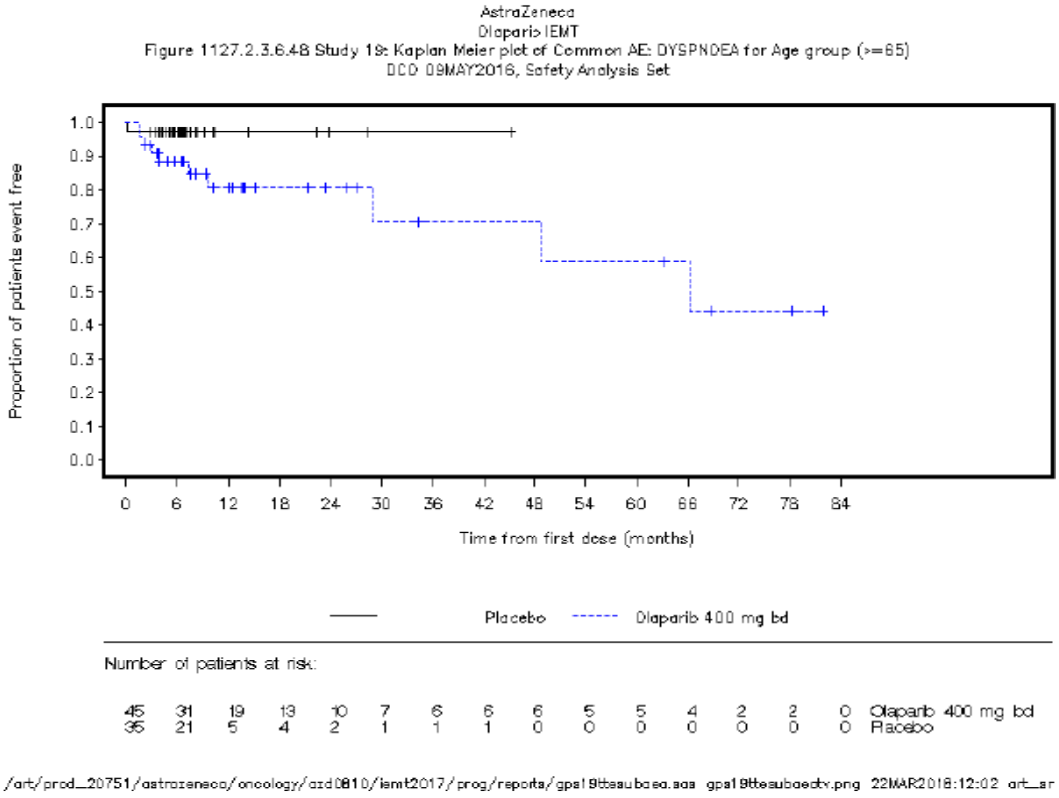


Abbildung 4G-372: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Dyspnoe), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

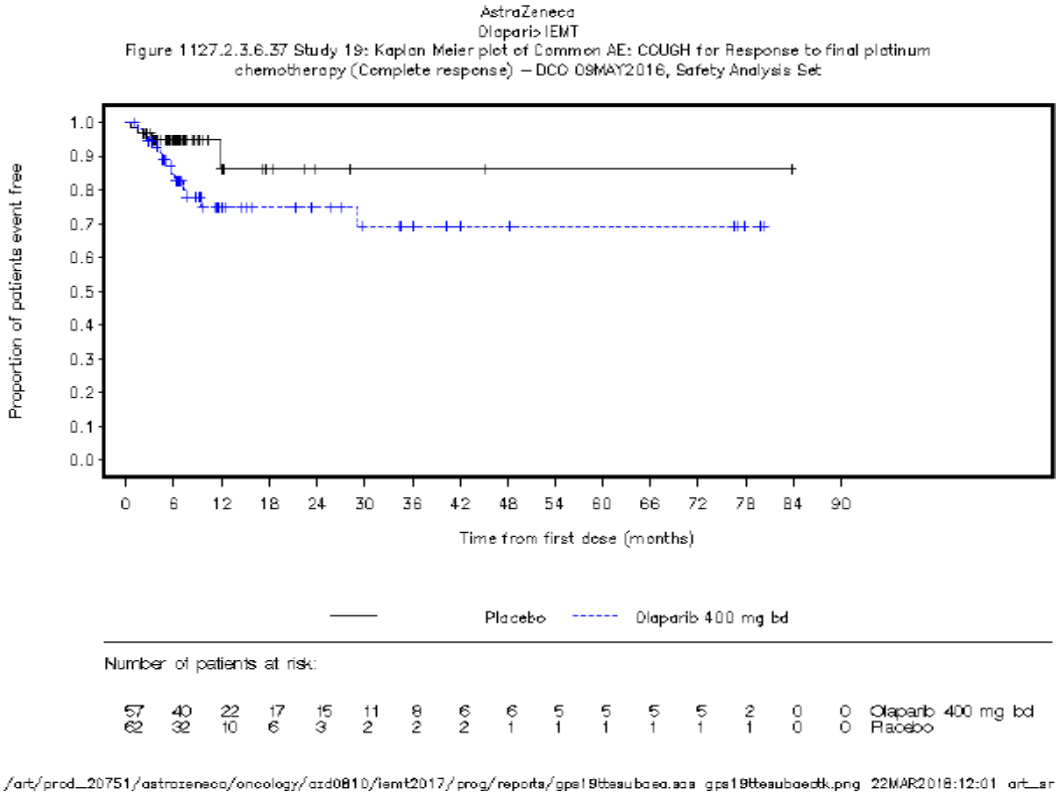


Abbildung 4G-373: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

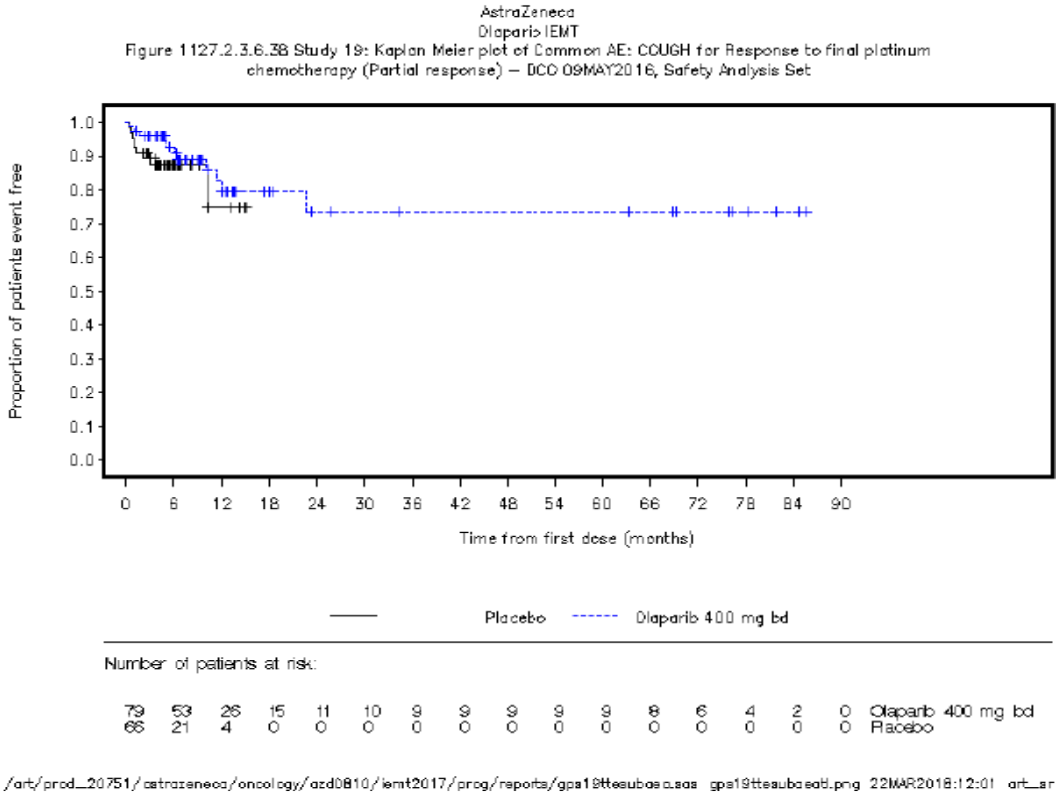


Abbildung 4G-374: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

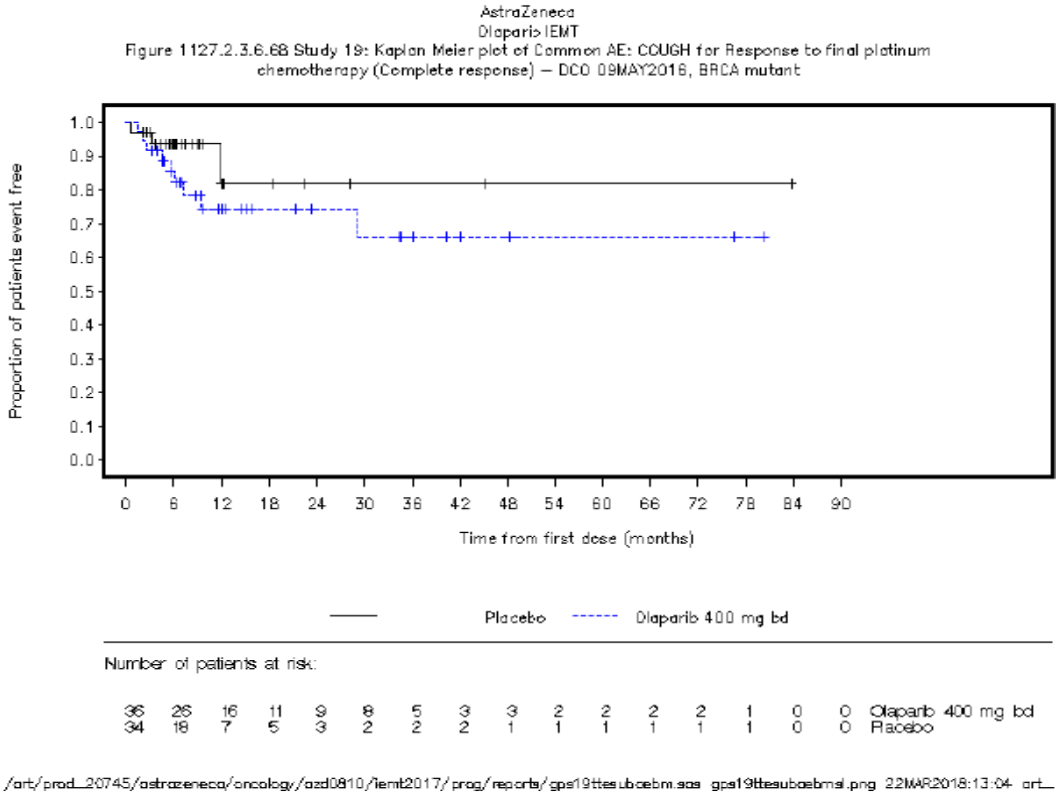


Abbildung 4G-375: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

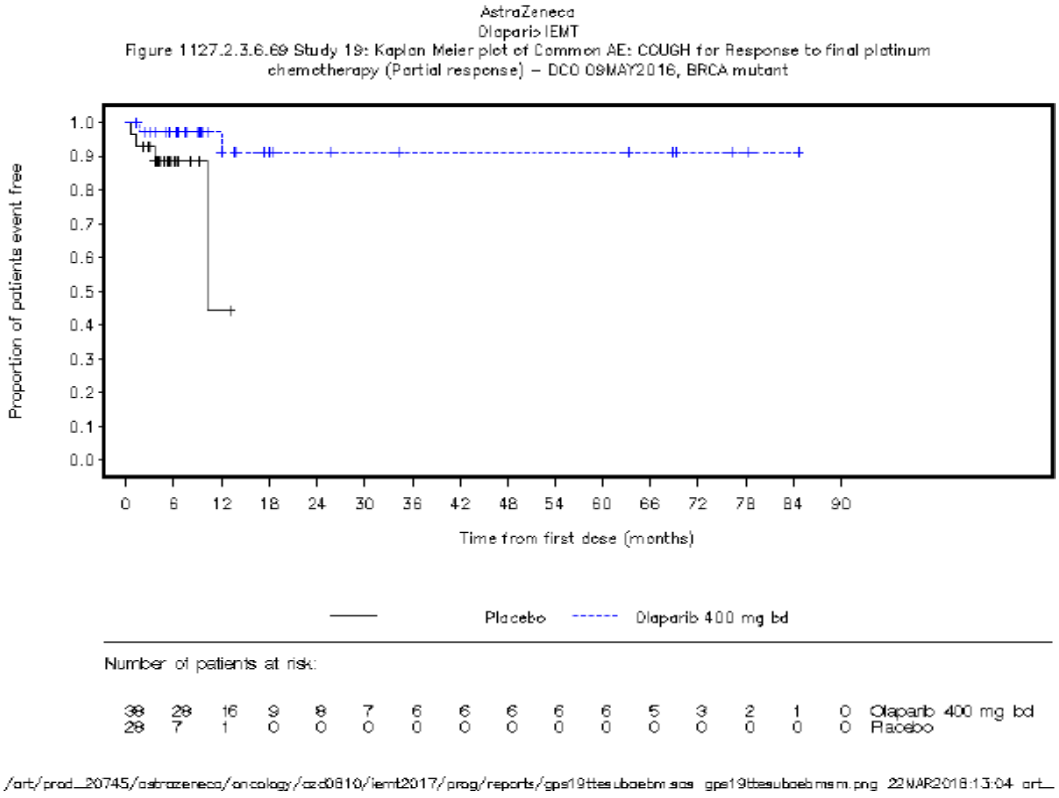


Abbildung 4G-376: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Husten), Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

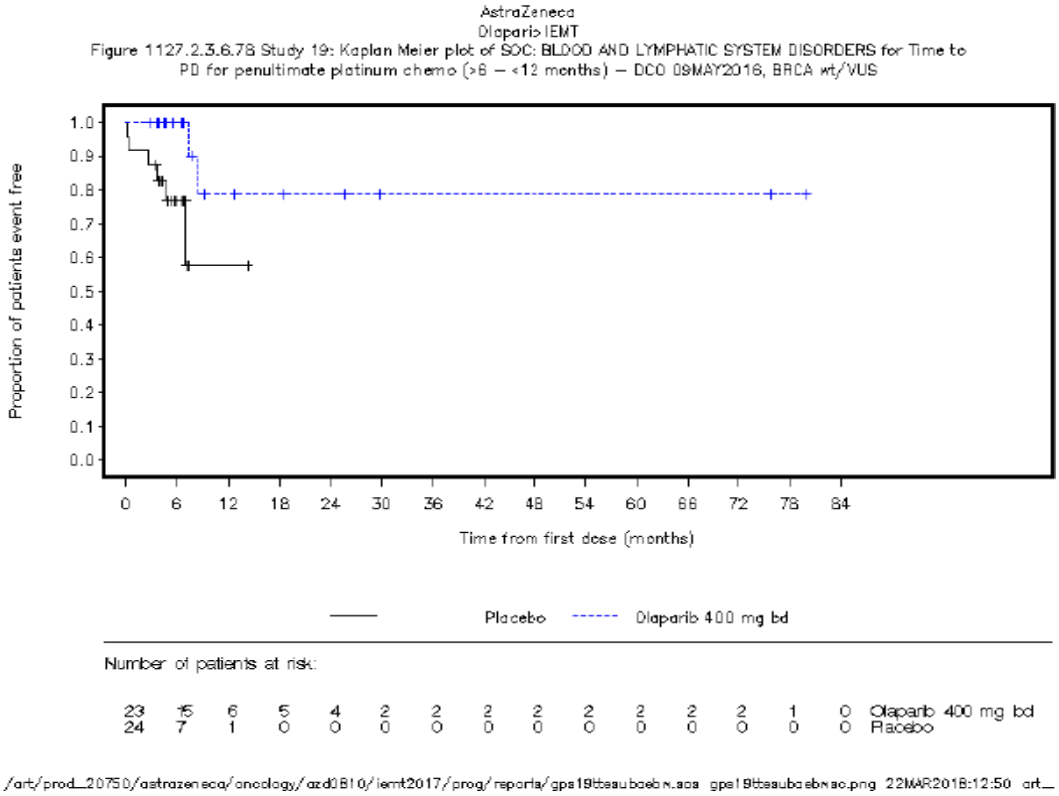


Abbildung 4G-377: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

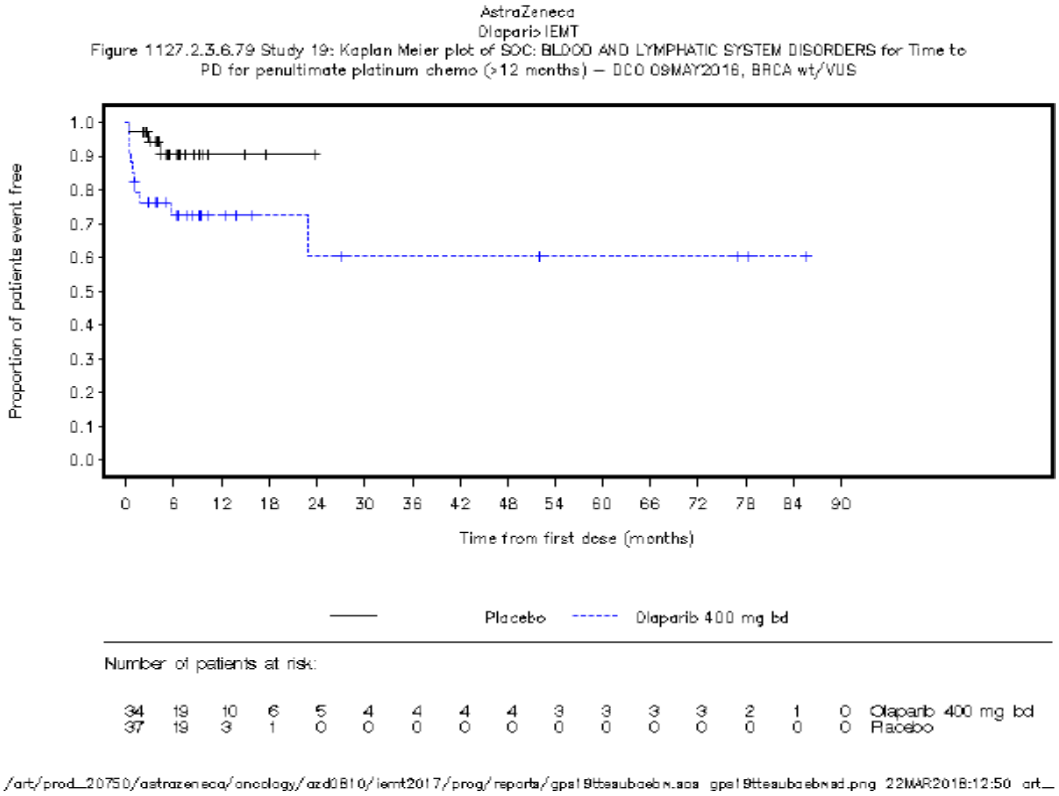


Abbildung 4G-378: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

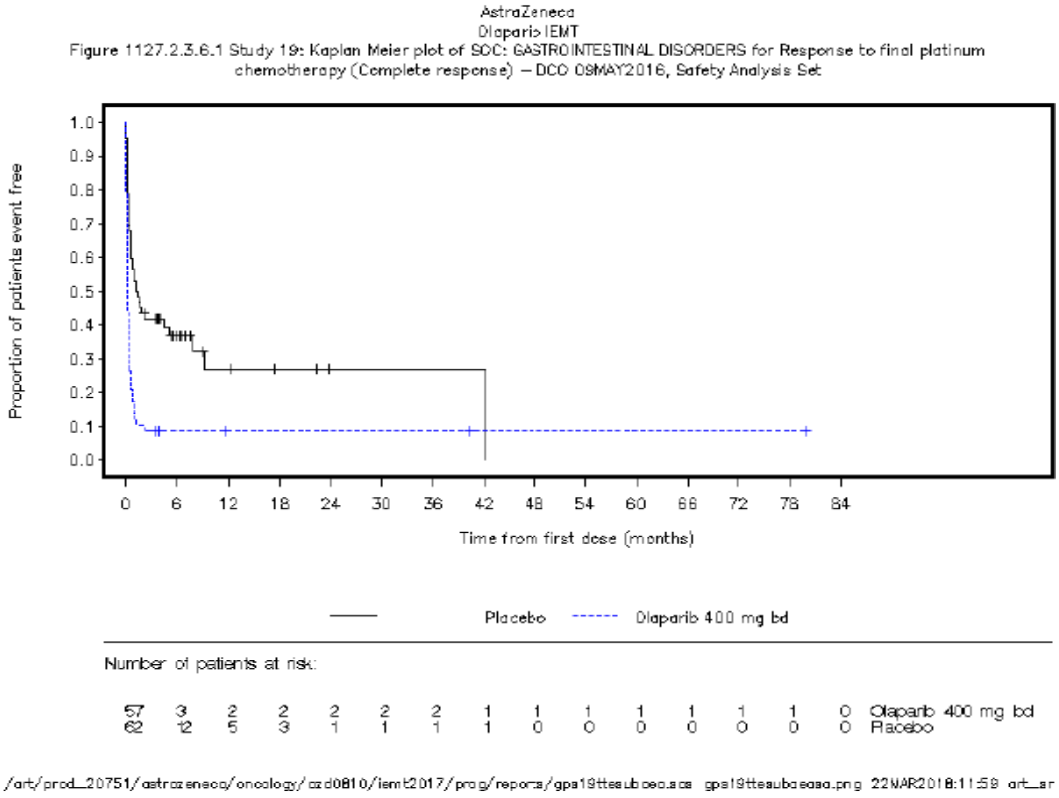


Abbildung 4G-379: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

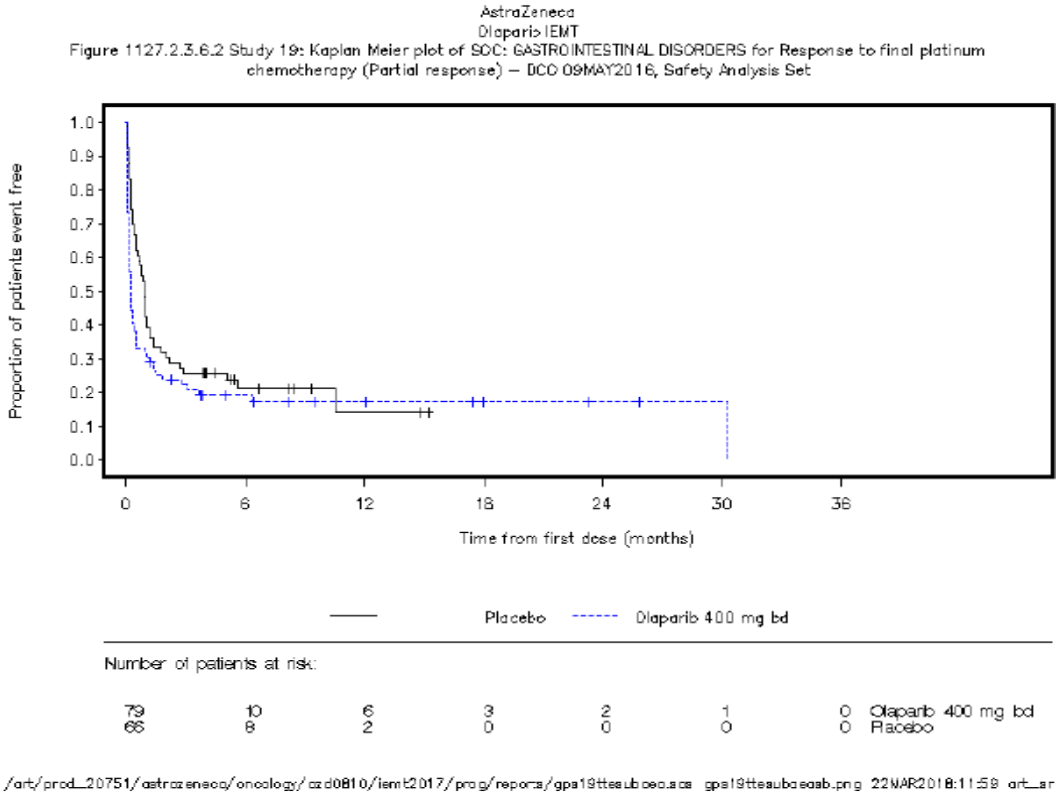


Abbildung 4G-380: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

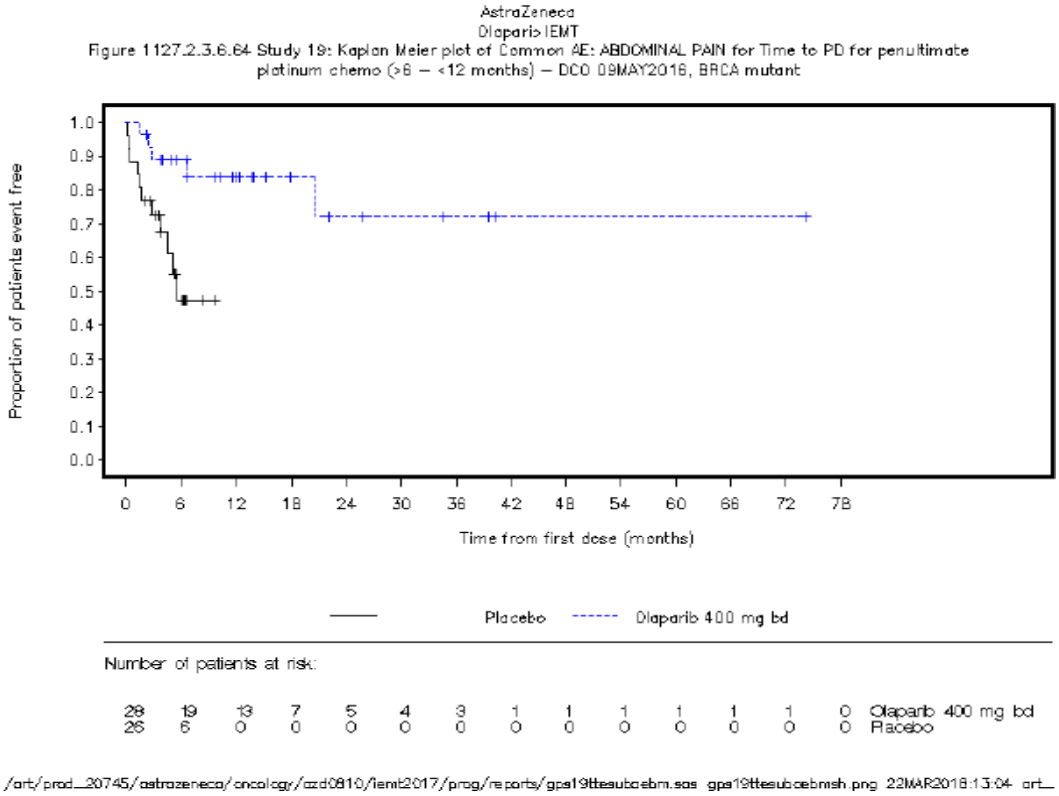


Abbildung 4G-381: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Bauchschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

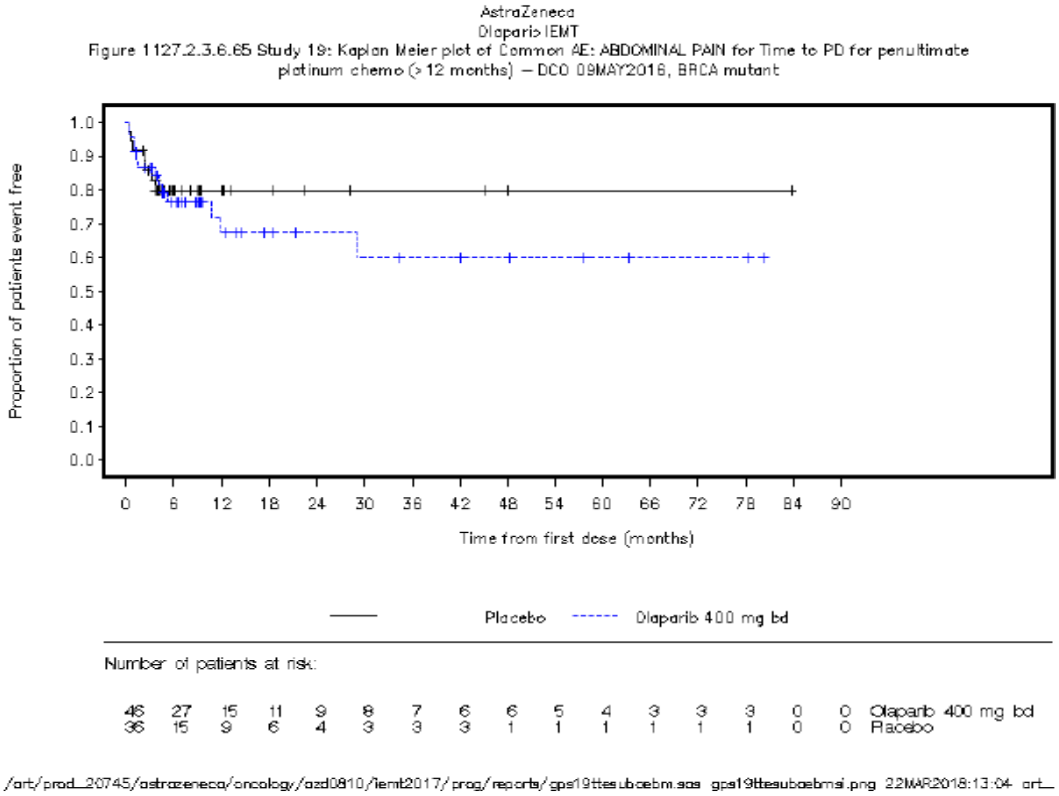


Abbildung 4G-382: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Bauchschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

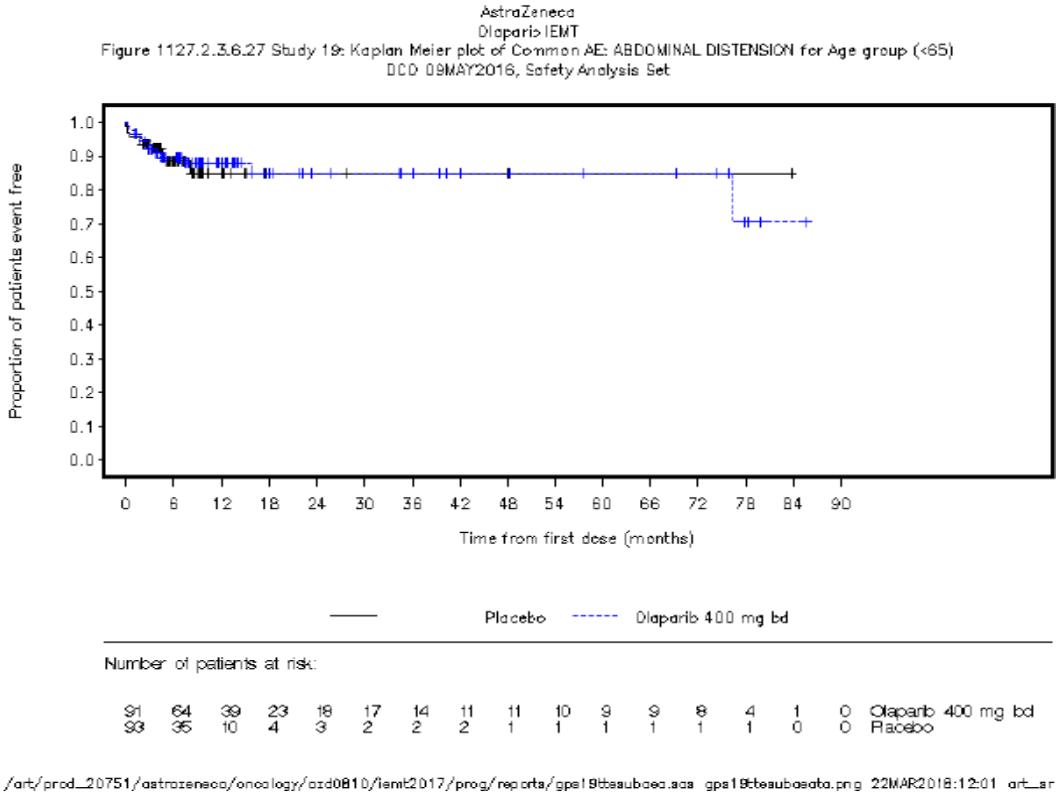


Abbildung 4G-383: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

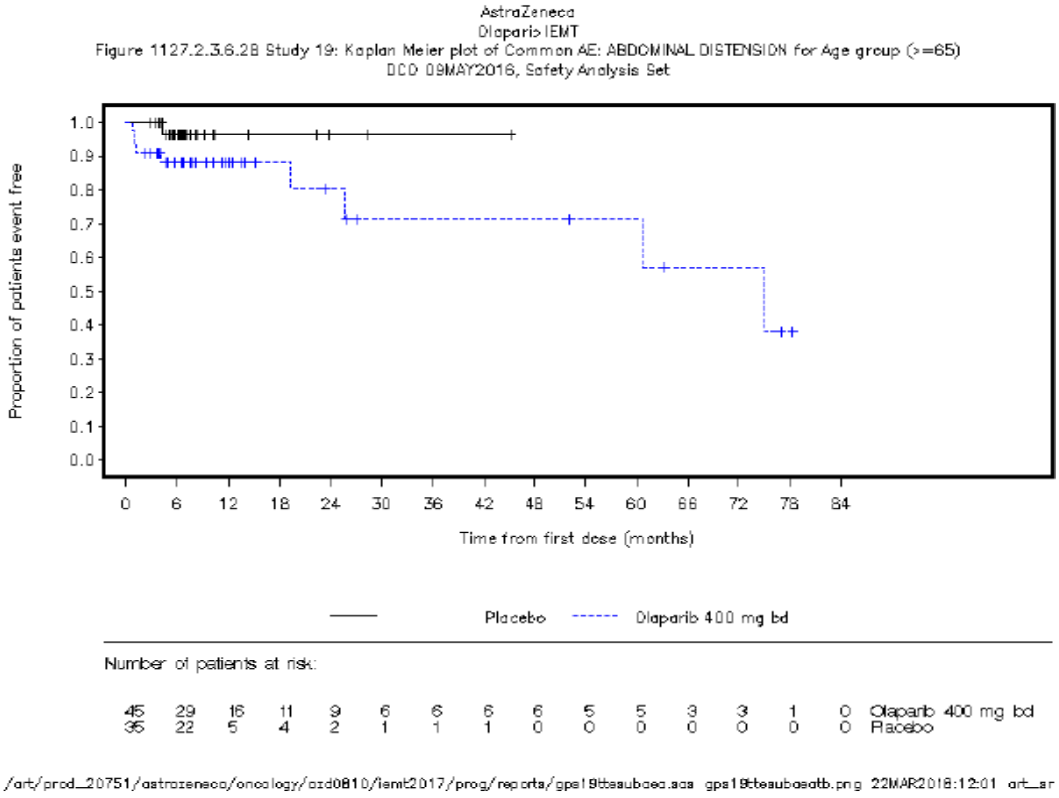


Abbildung 4G-384: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

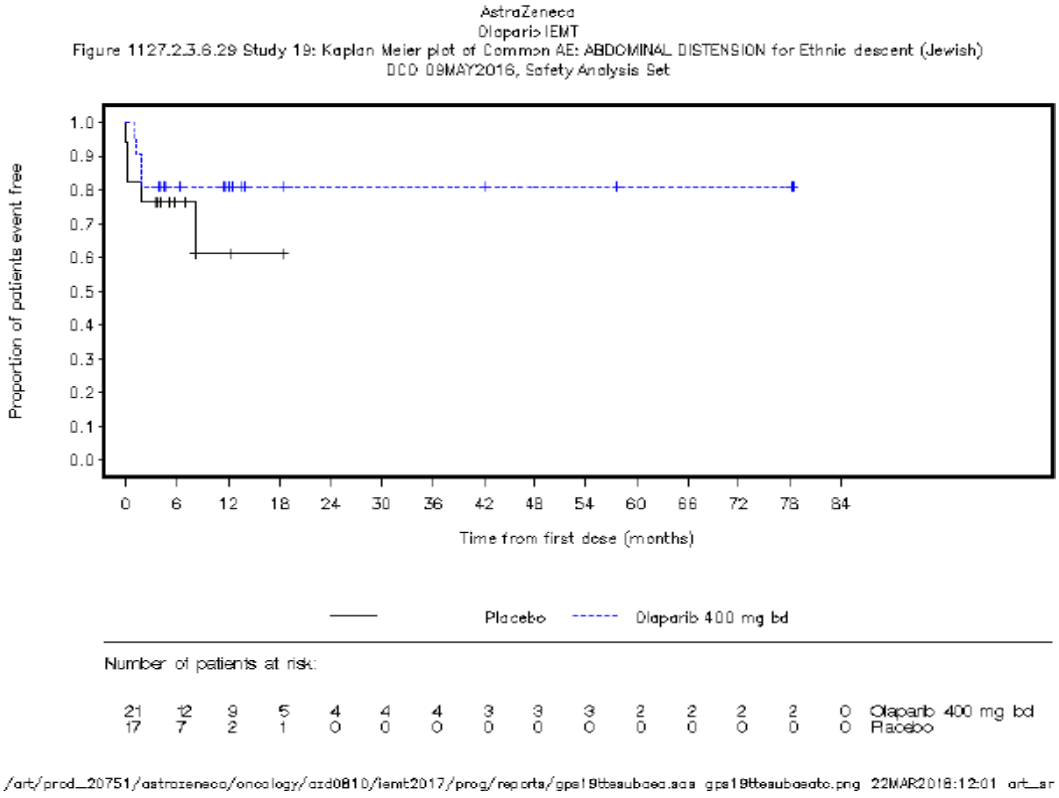


Abbildung 4G-385: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

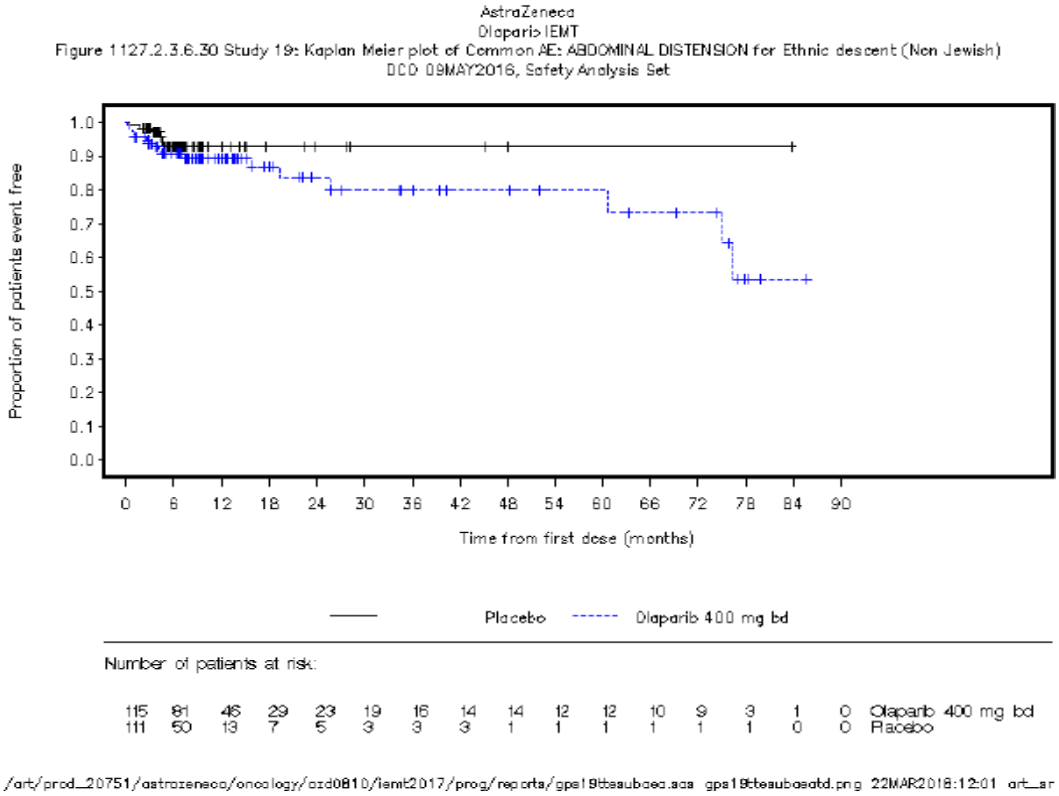


Abbildung 4G-386: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (geblähter Bauch), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

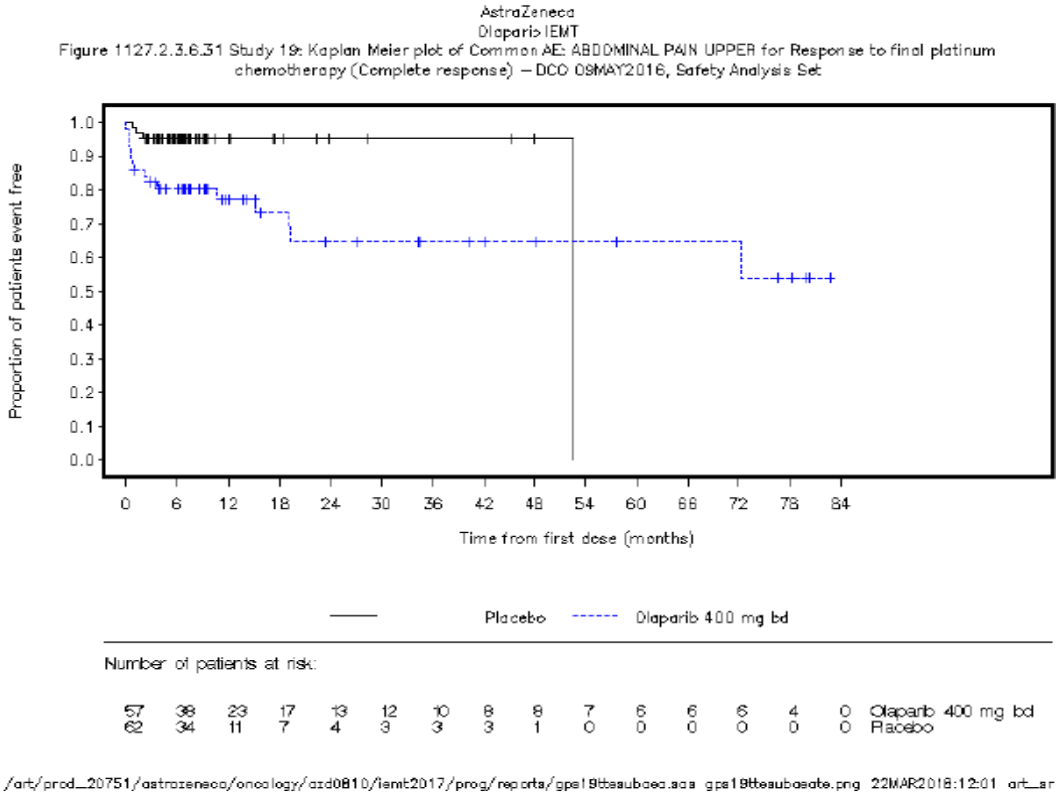


Abbildung 4G-387: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

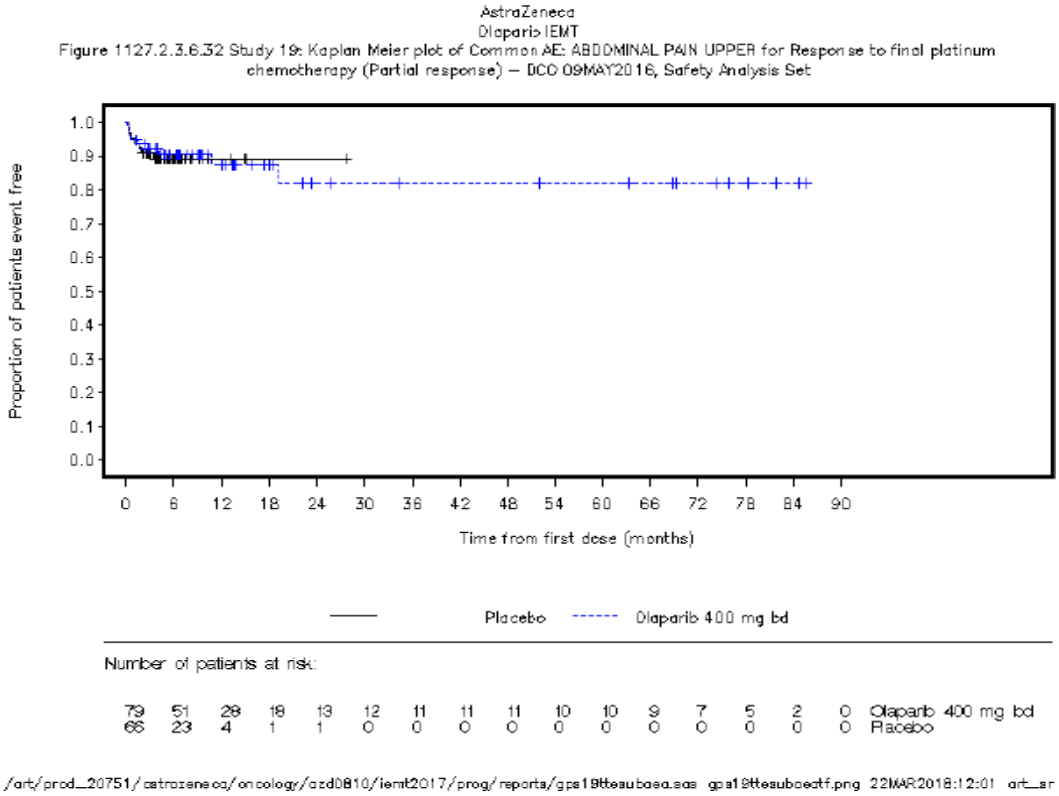


Abbildung 4G-388: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

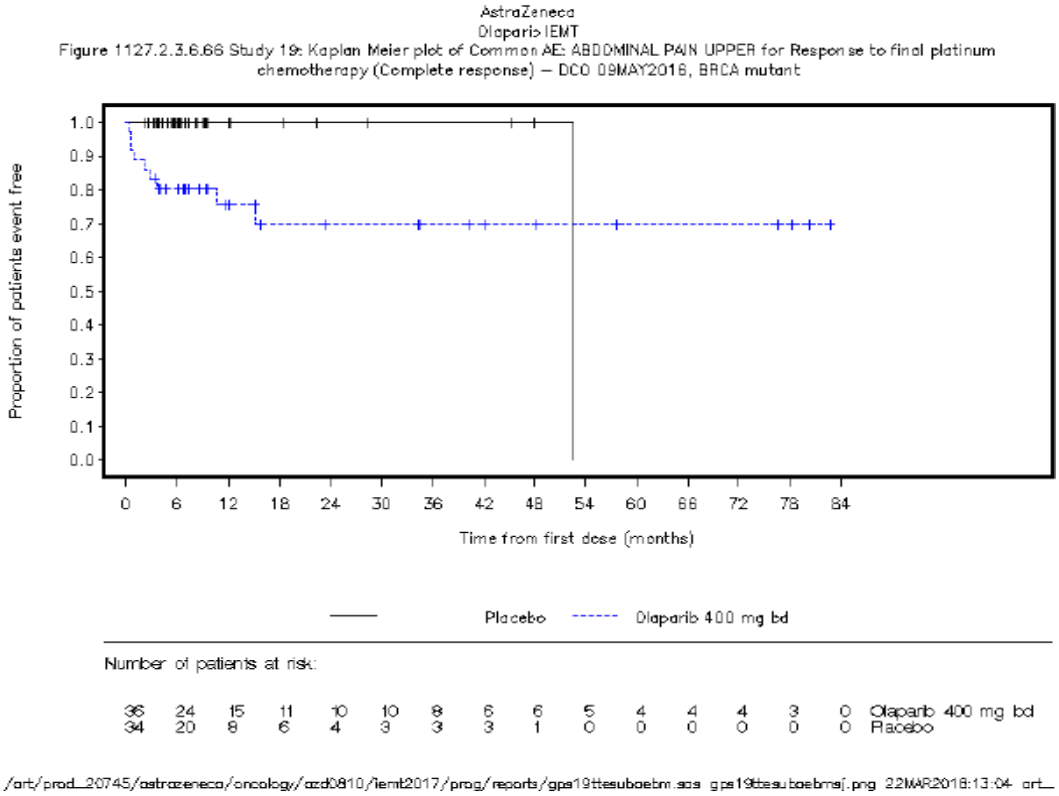


Abbildung 4G-389: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

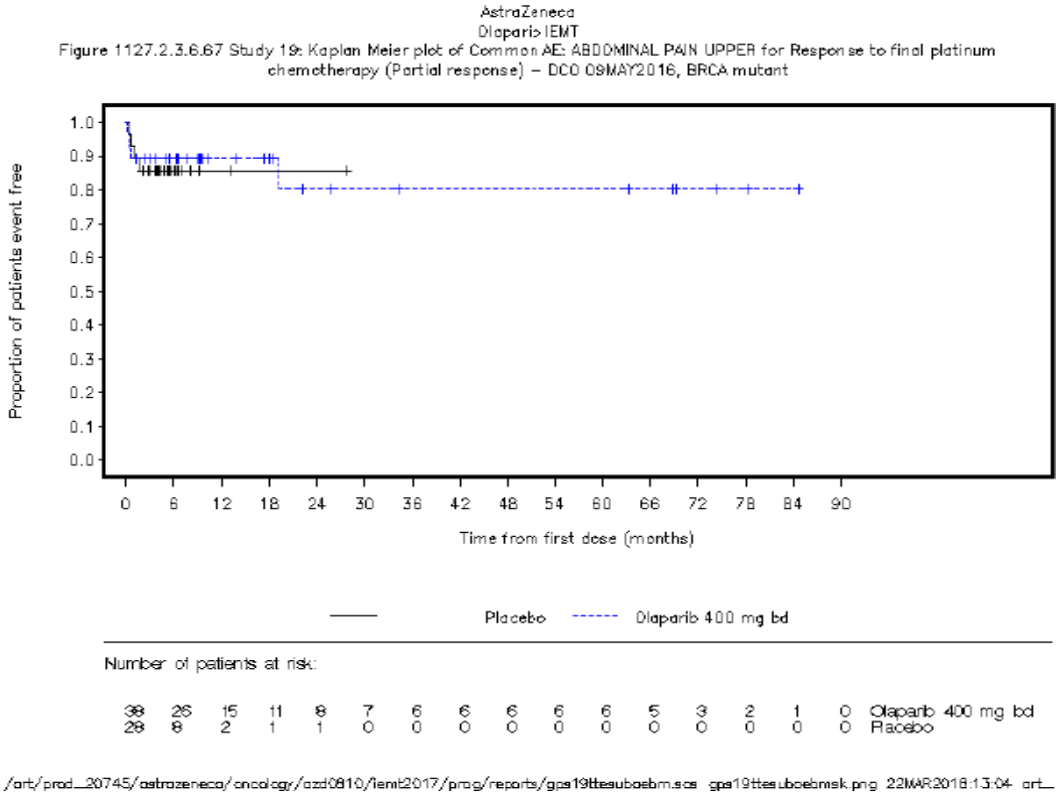


Abbildung 4G-390: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Oberbauchschmerzen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

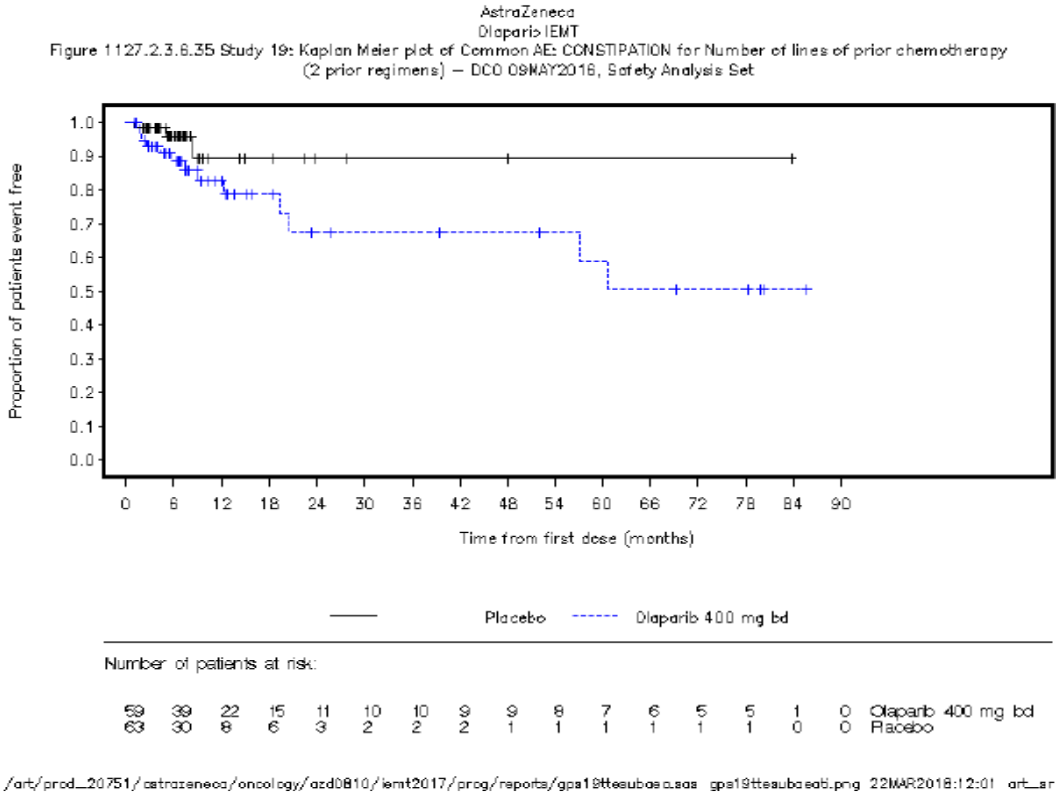


Abbildung 4G-391: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Obstipation), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

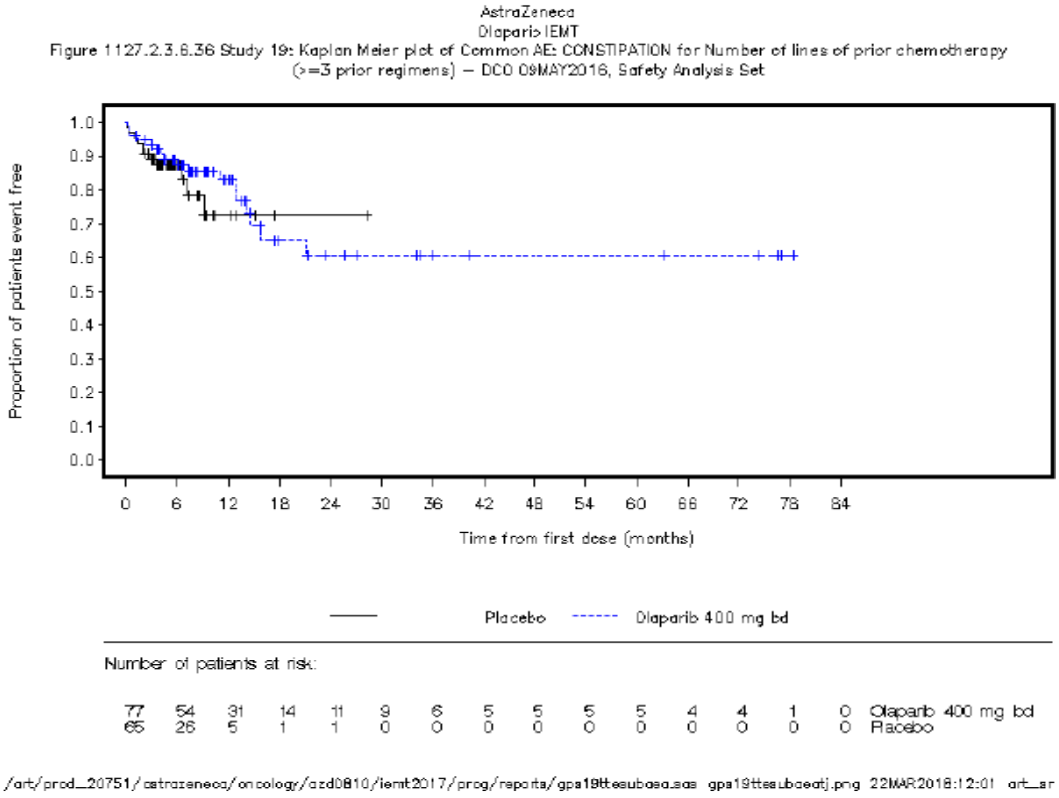


Abbildung 4G-392: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Obstipation), Anzahl vorheriger Chemotherapien:≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

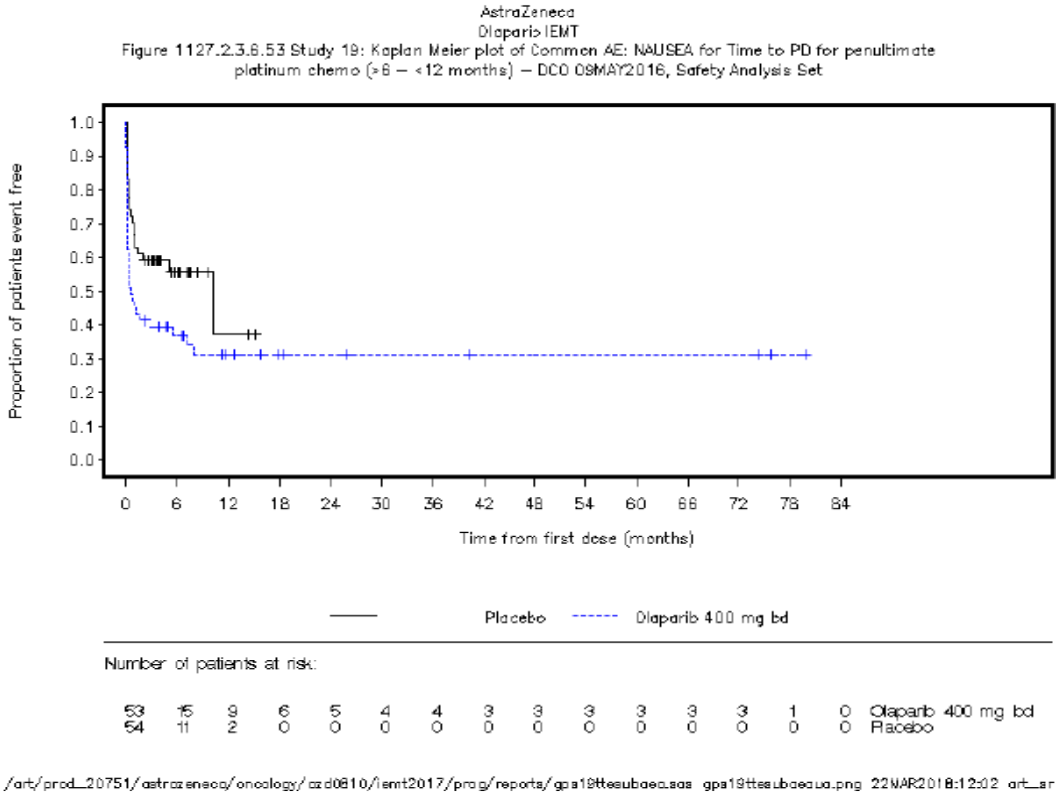


Abbildung 4G-393: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Übelkeit), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie:>6 bis ≤12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

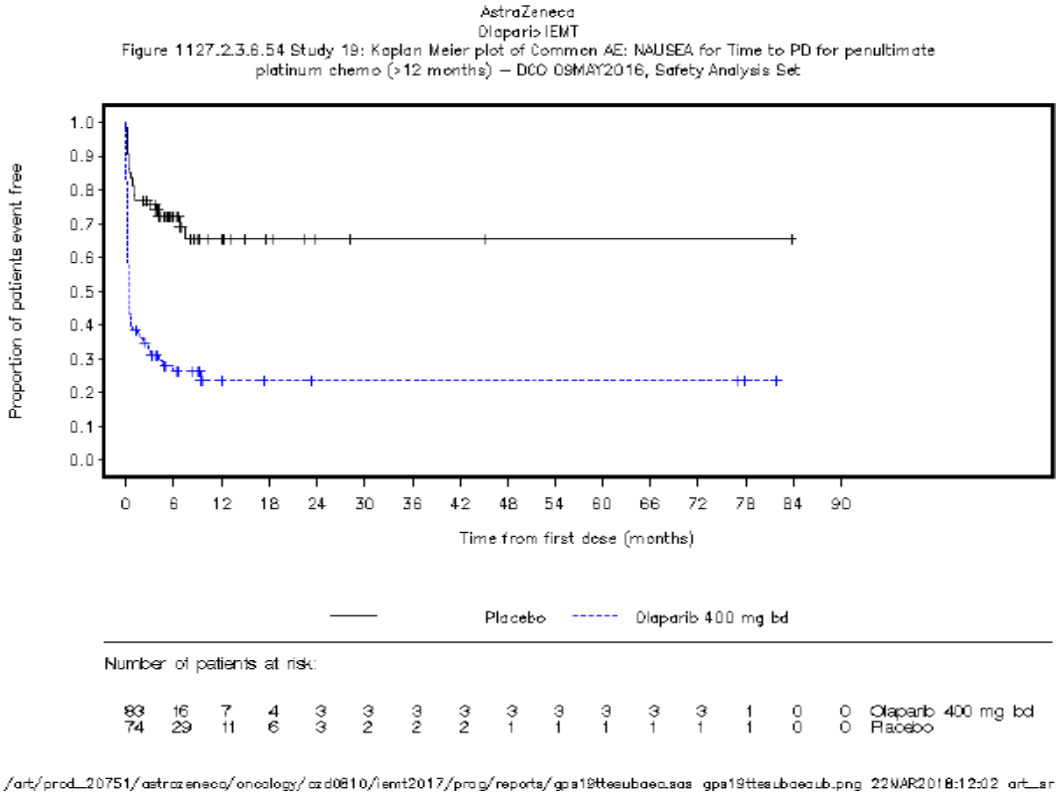


Abbildung 4G-394: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Übelkeit), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

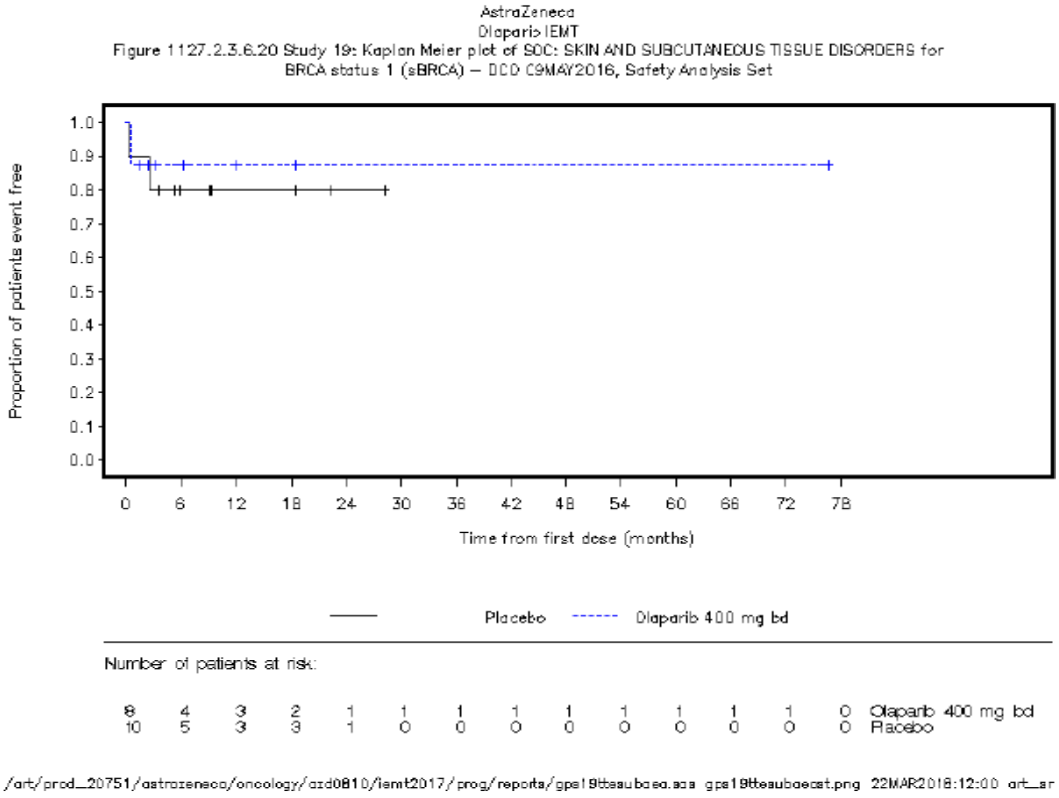


Abbildung 4G-395: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

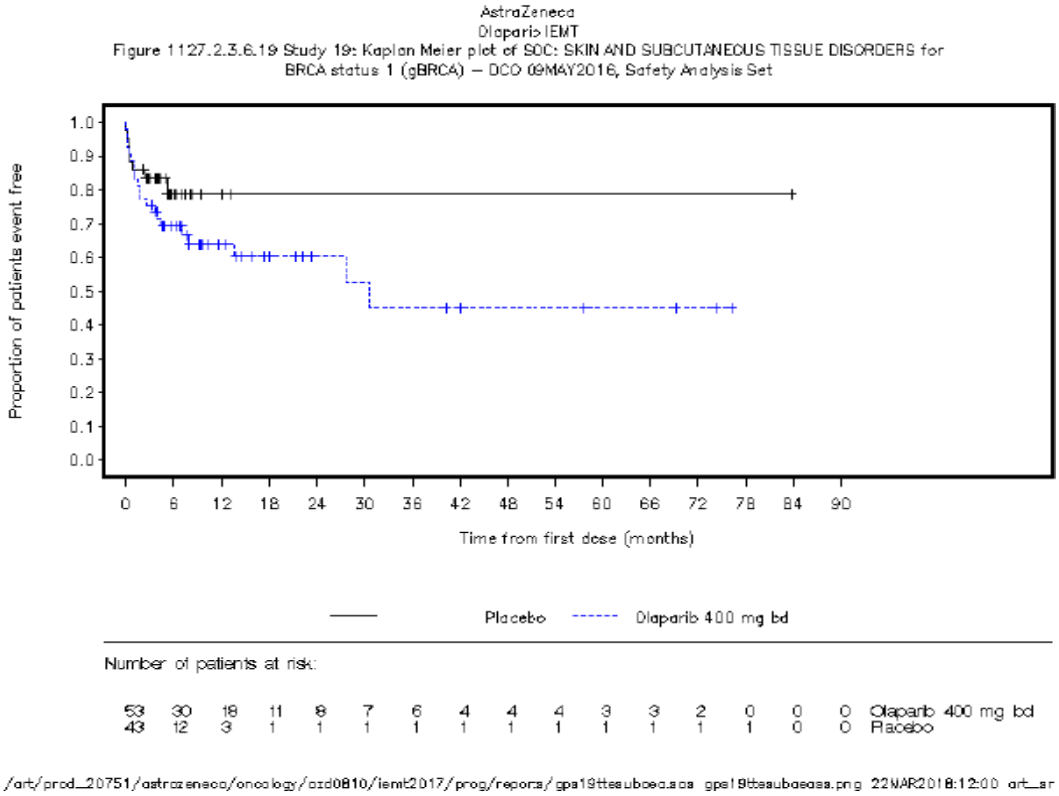


Abbildung 4G-396: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

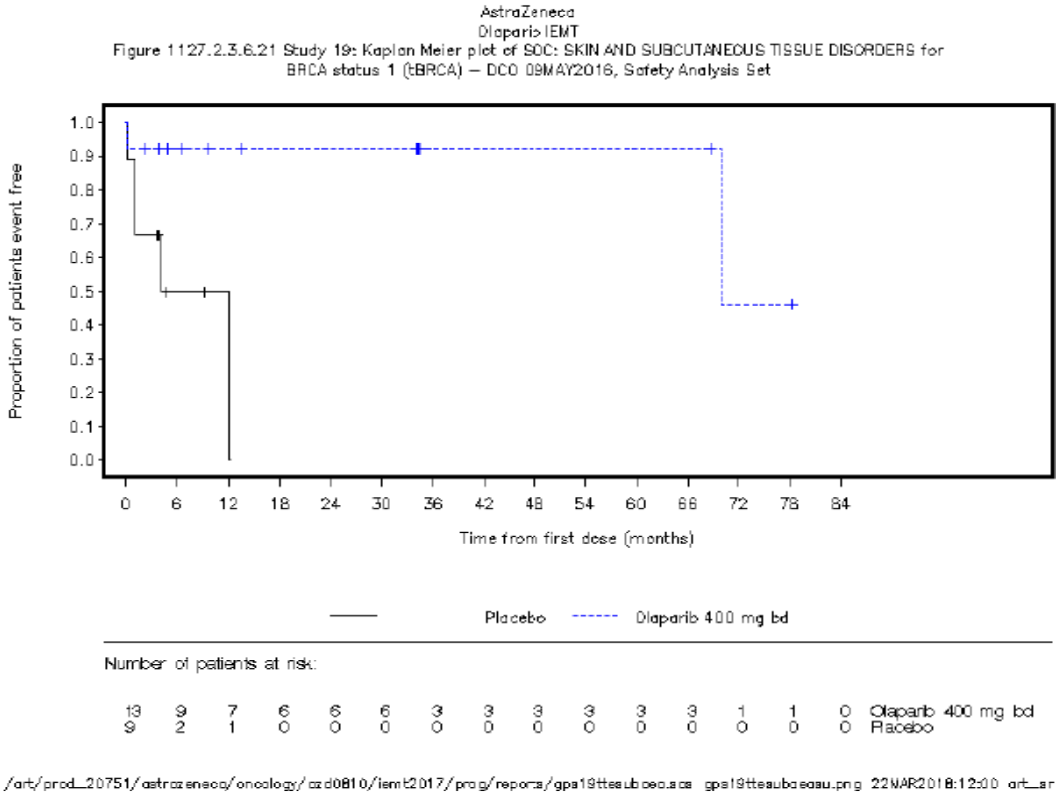


Abbildung 4G-397: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

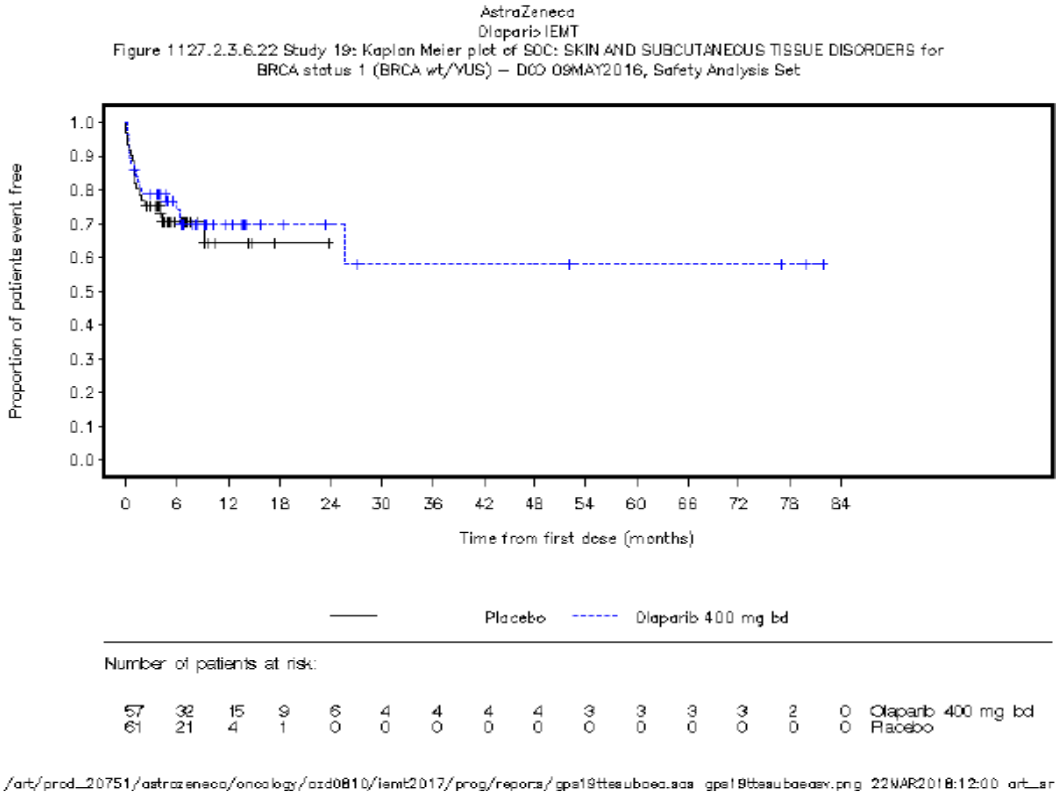


Abbildung 4G-398: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: BRCAwt aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

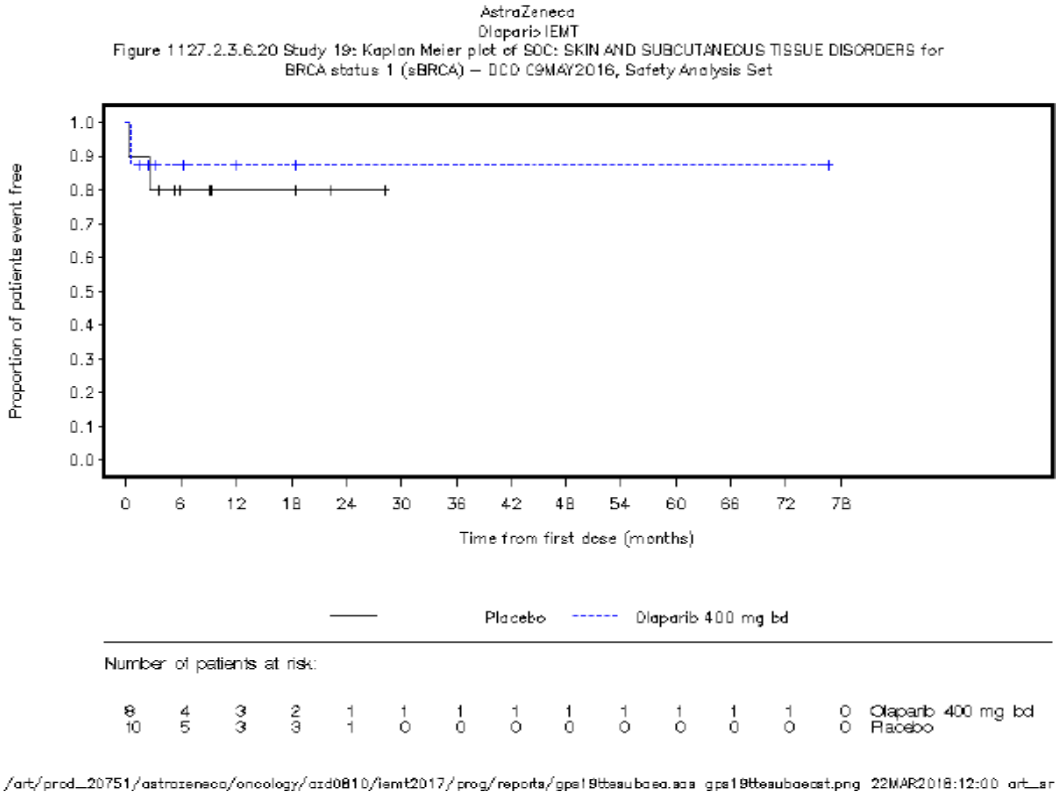


Abbildung 4G-399: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: sBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

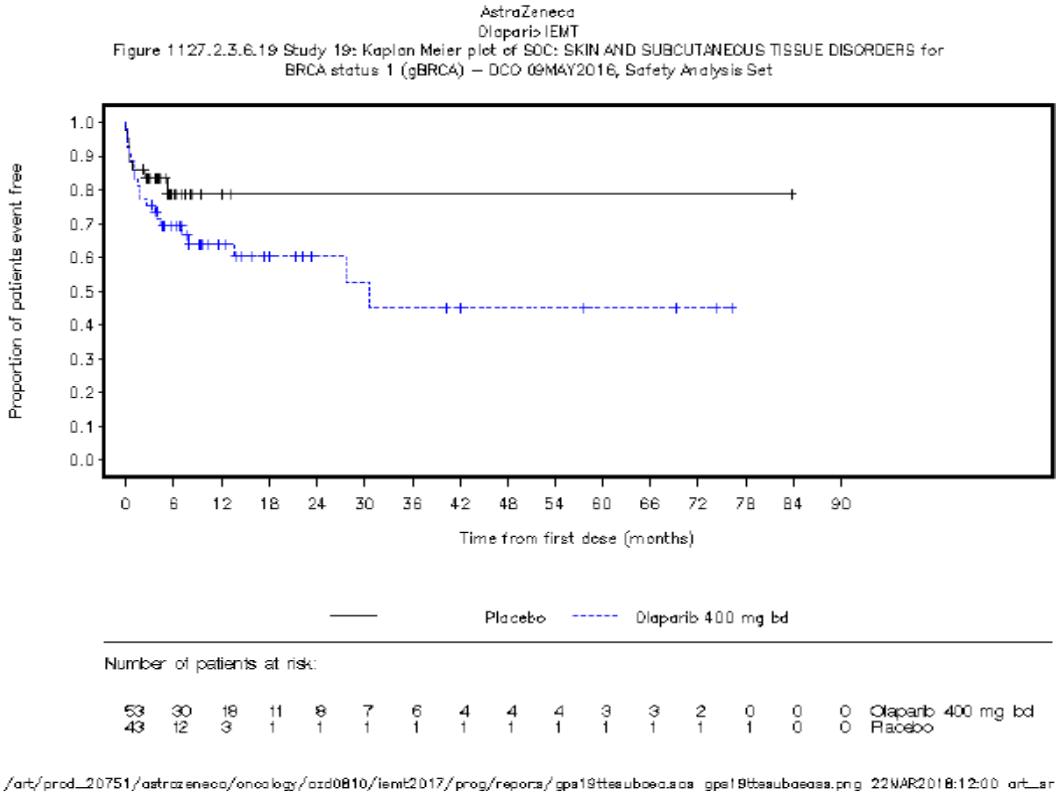


Abbildung 4G-400: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: gBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

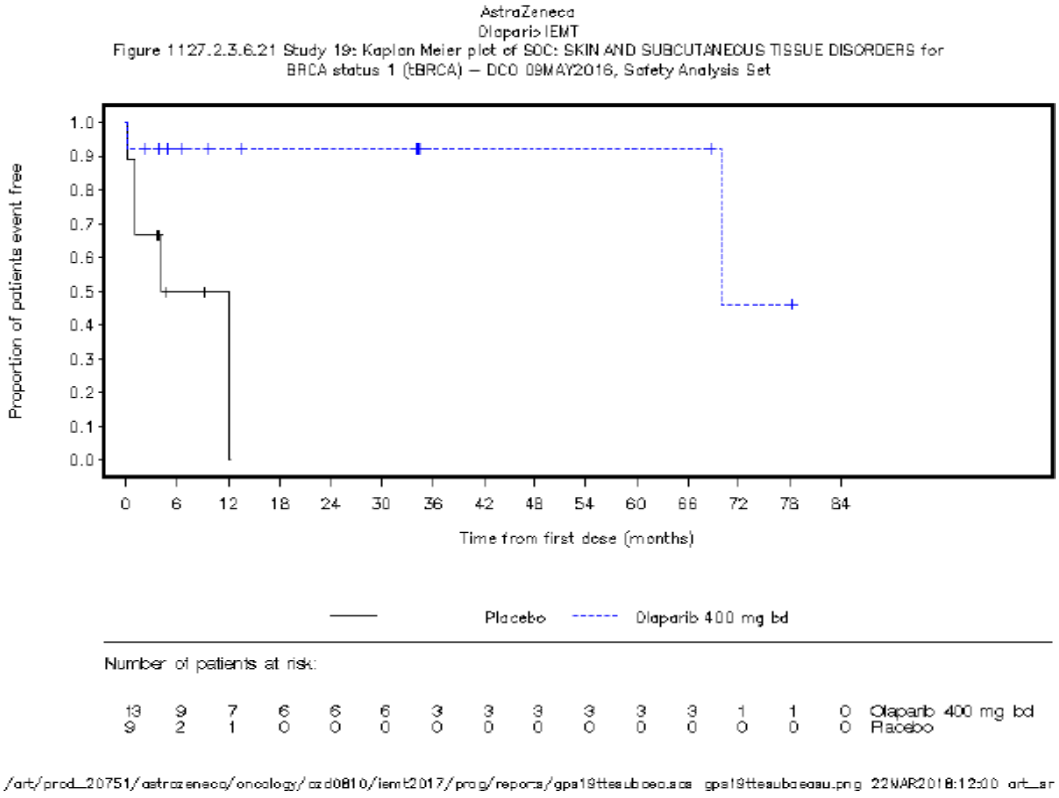


Abbildung 4G-401: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), BRCA-Mutation: tBRCA aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

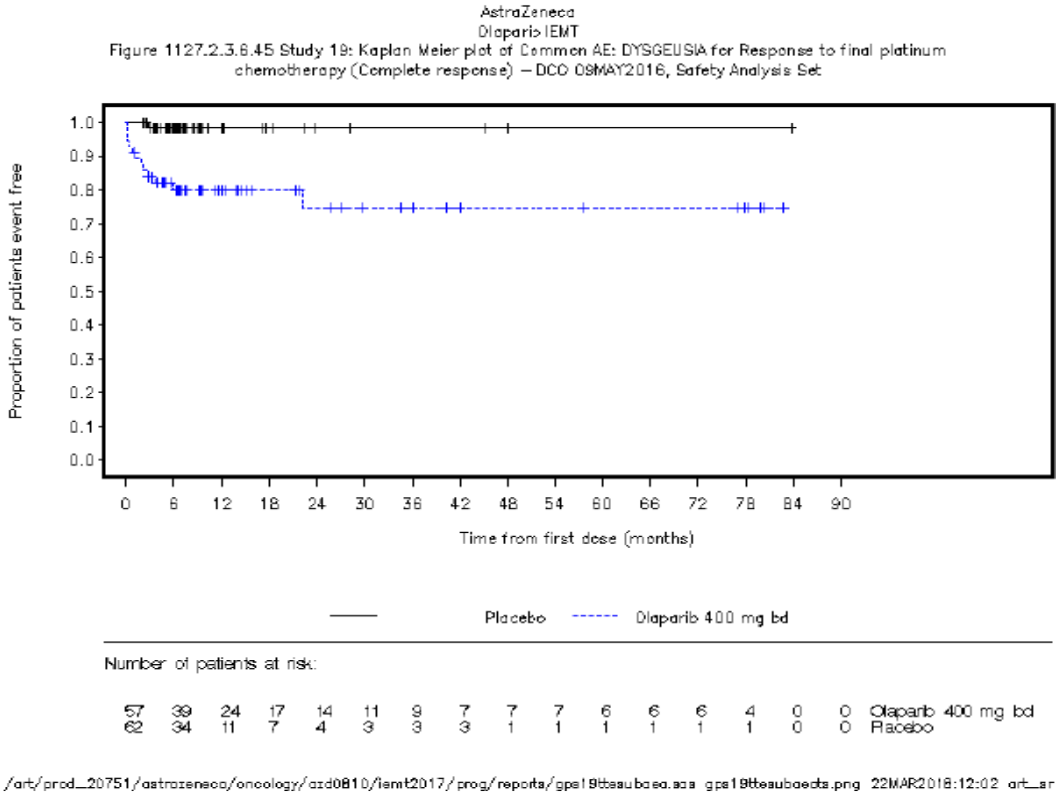


Abbildung 4G-402: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Geschmacksstörung), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

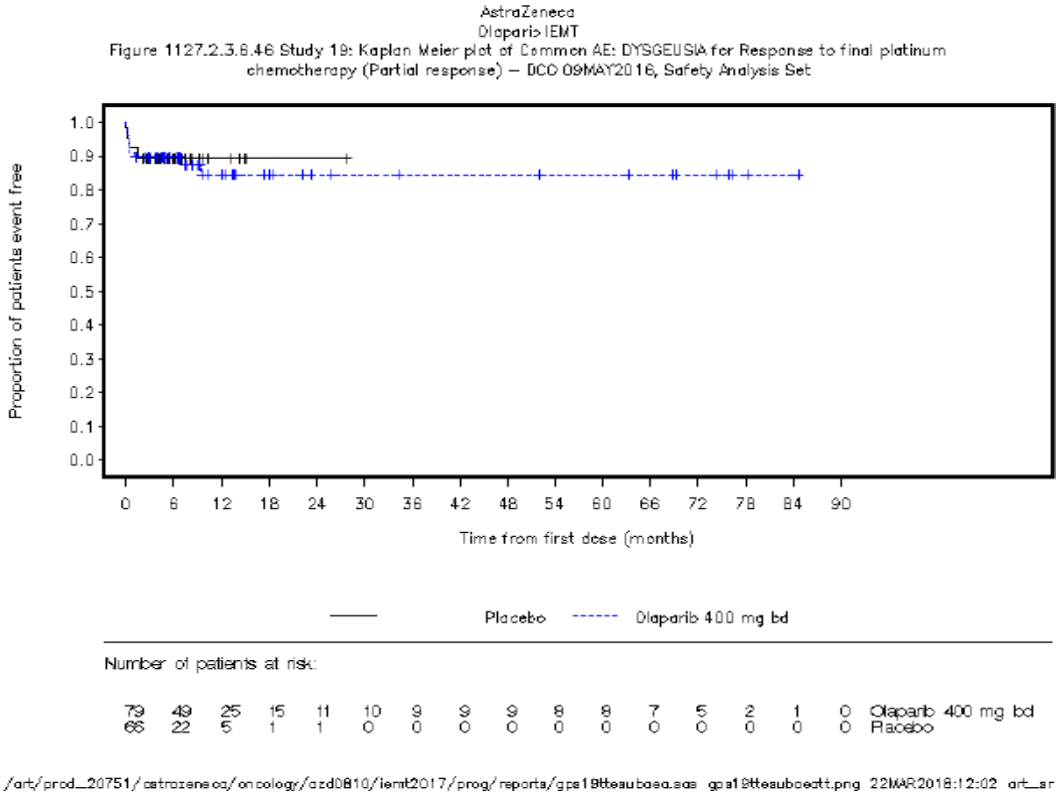


Abbildung 4G-403: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Geschmacksstörung), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

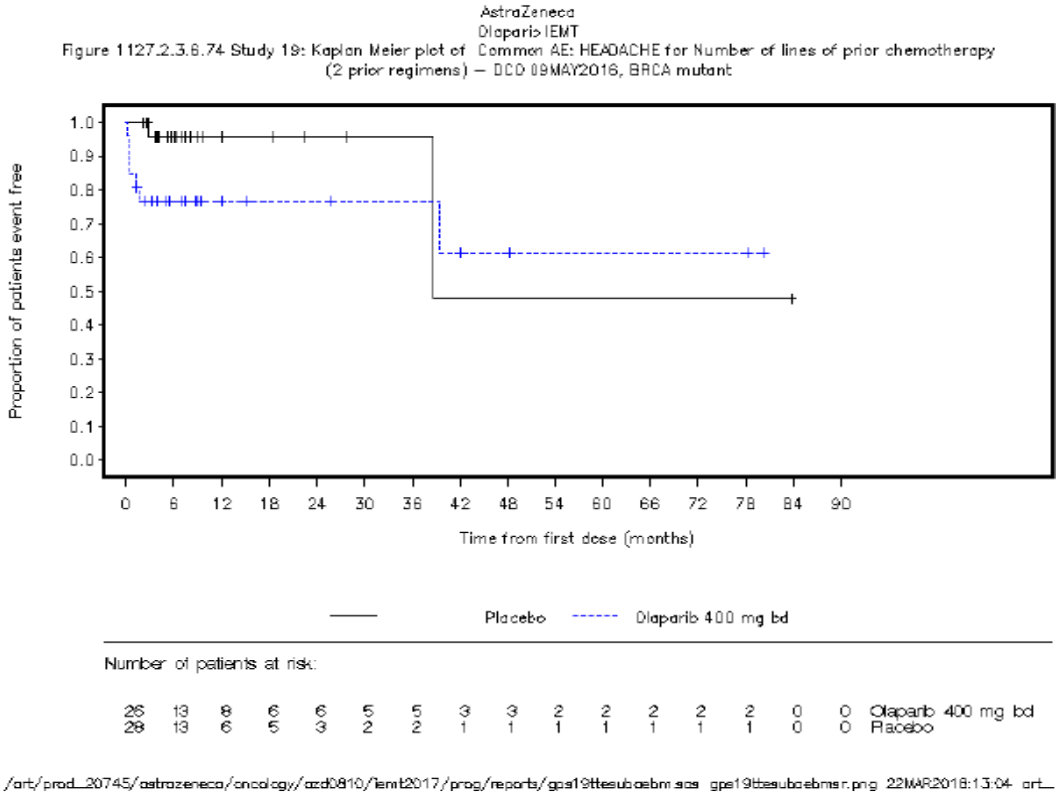


Abbildung 4G-404: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Kopfschmerzen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

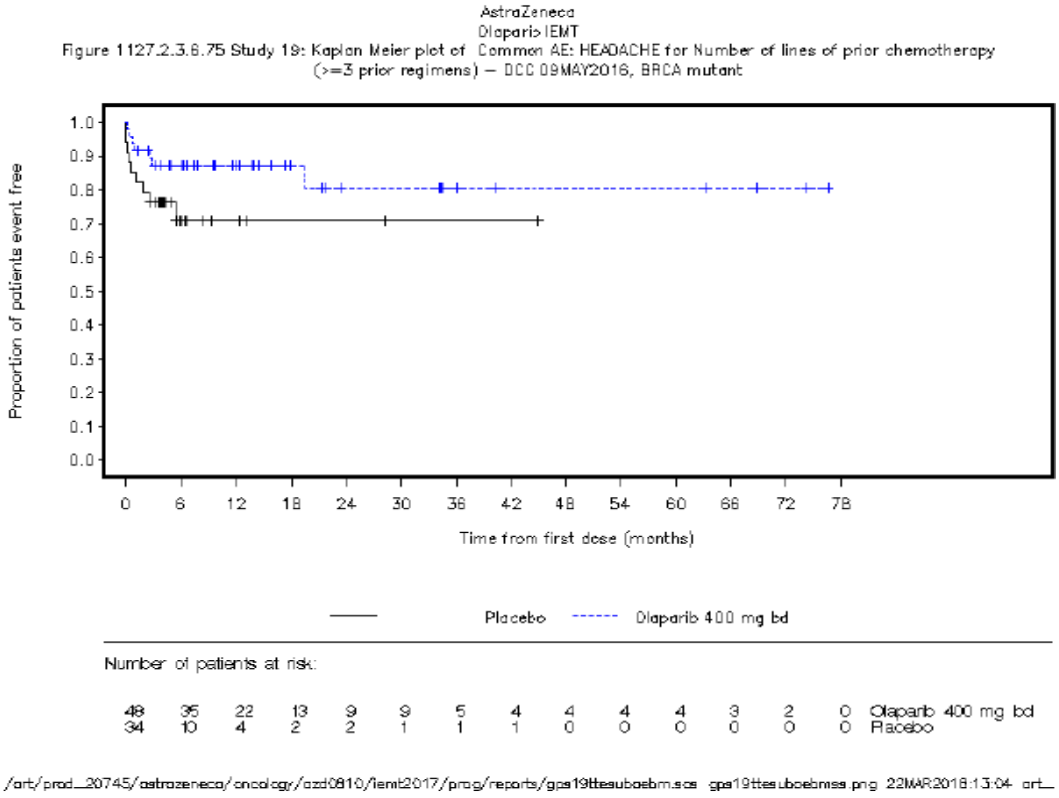


Abbildung 4G-405: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Kopfschmerzen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

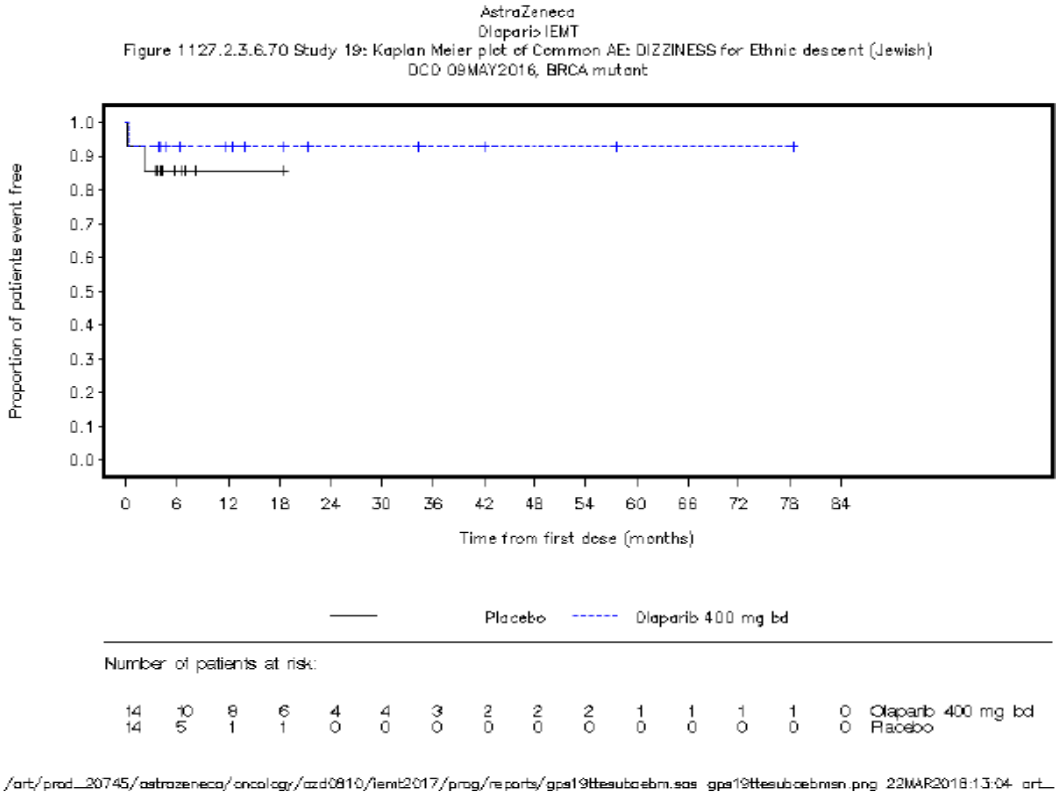


Abbildung 4G-406: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Schwindelgefühl), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

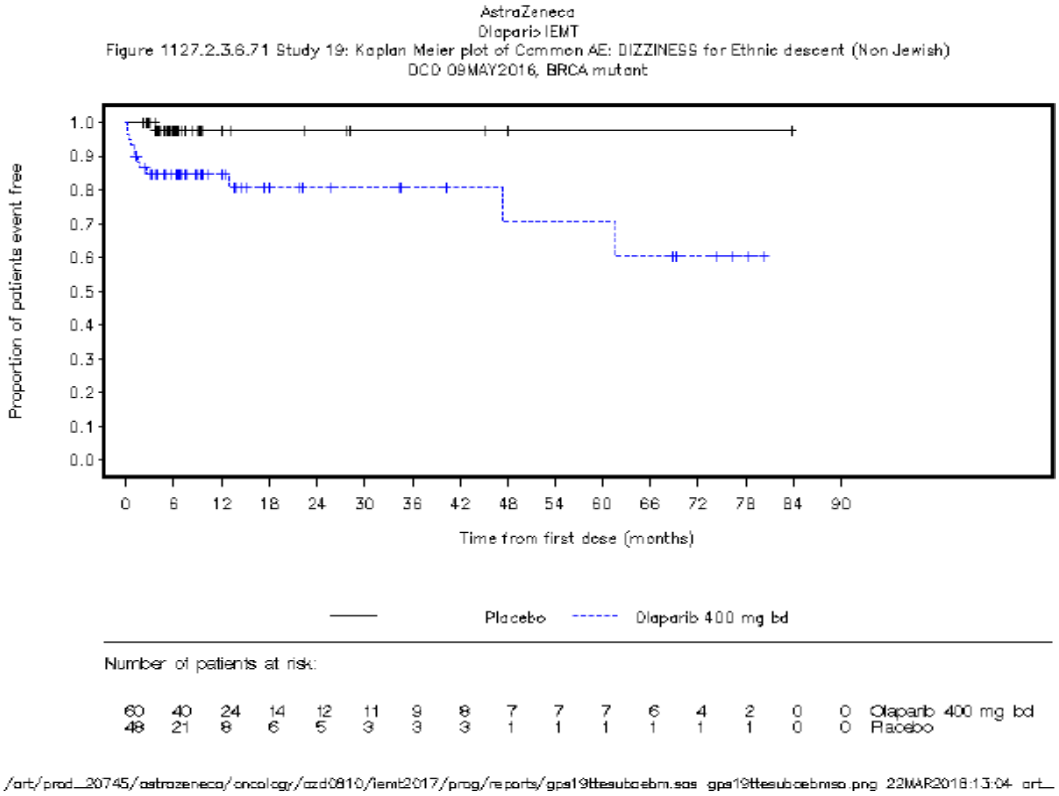


Abbildung 4G-407: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Schwindelgefühl), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

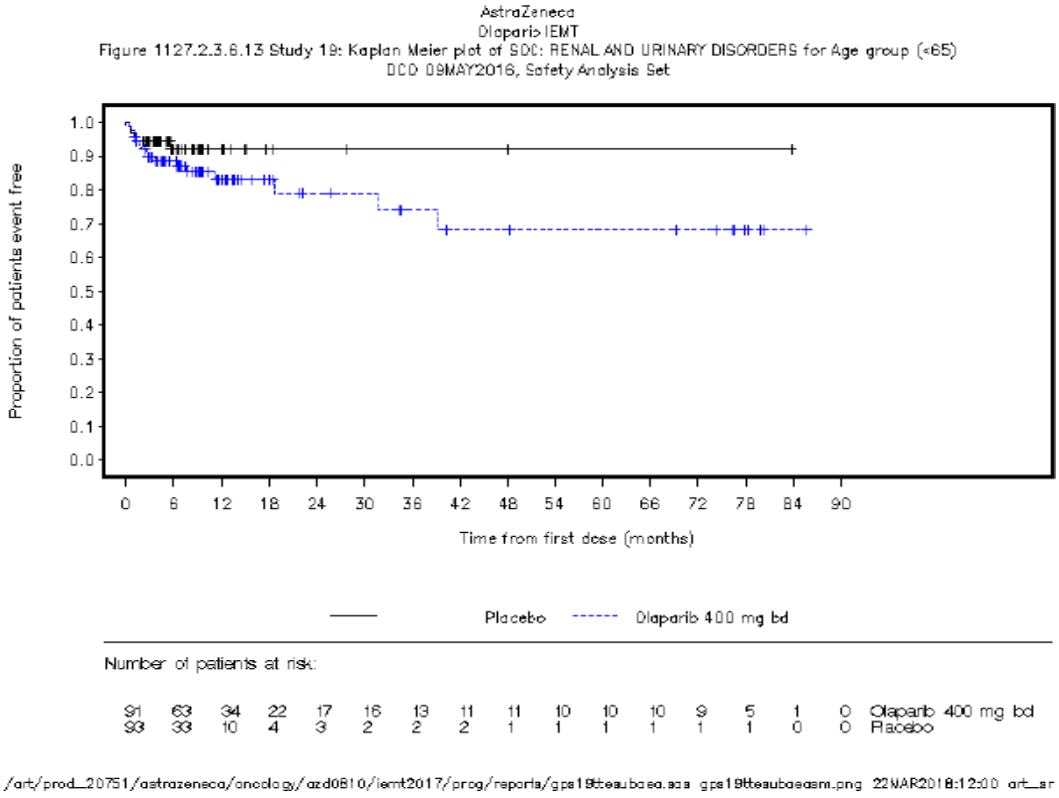


Abbildung 4G-408: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

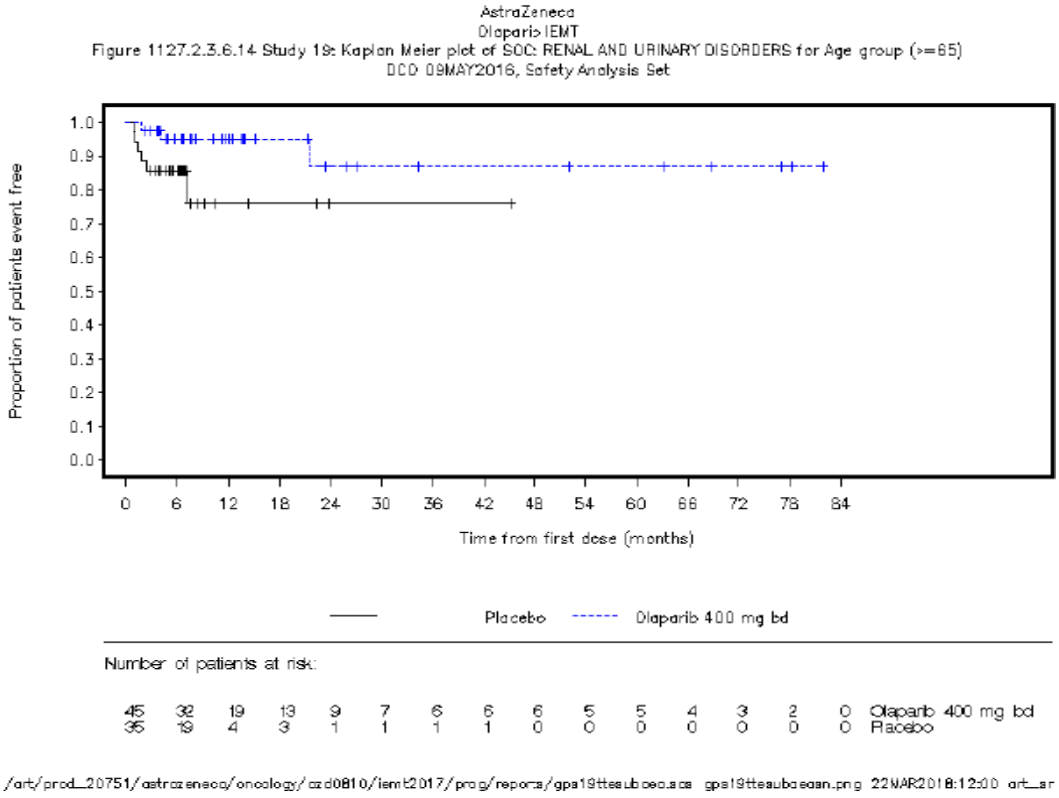


Abbildung 4G-409: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

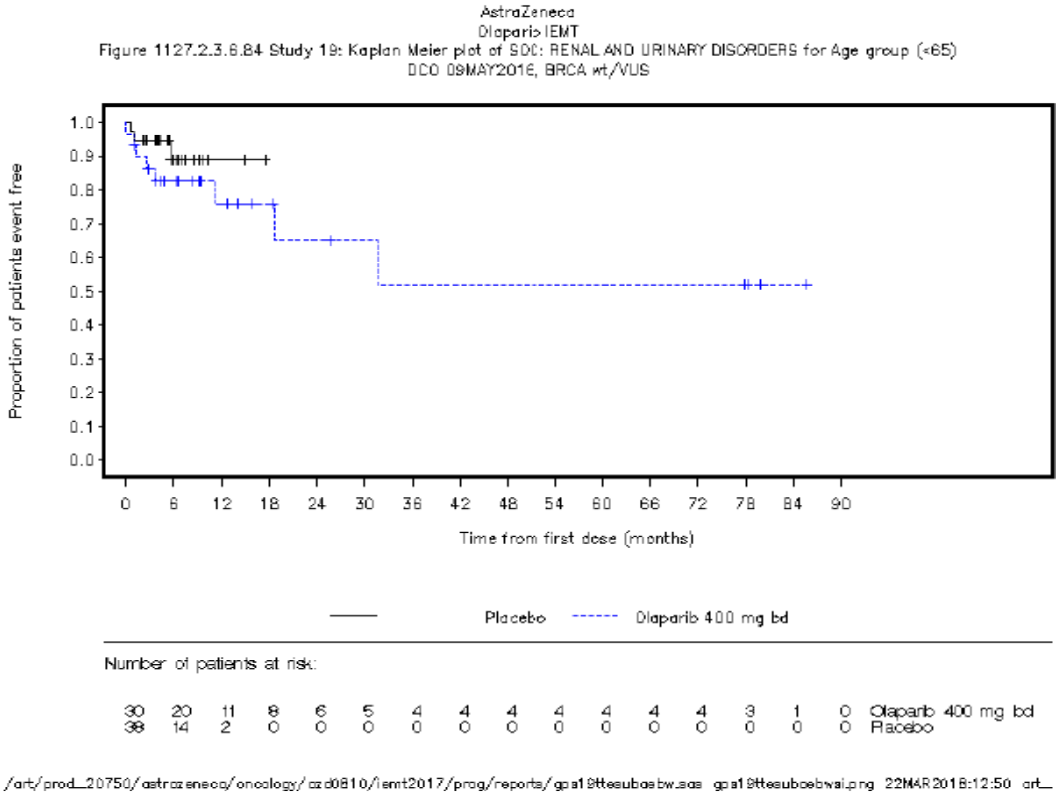


Abbildung 4G-410: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: <65 Jahre aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

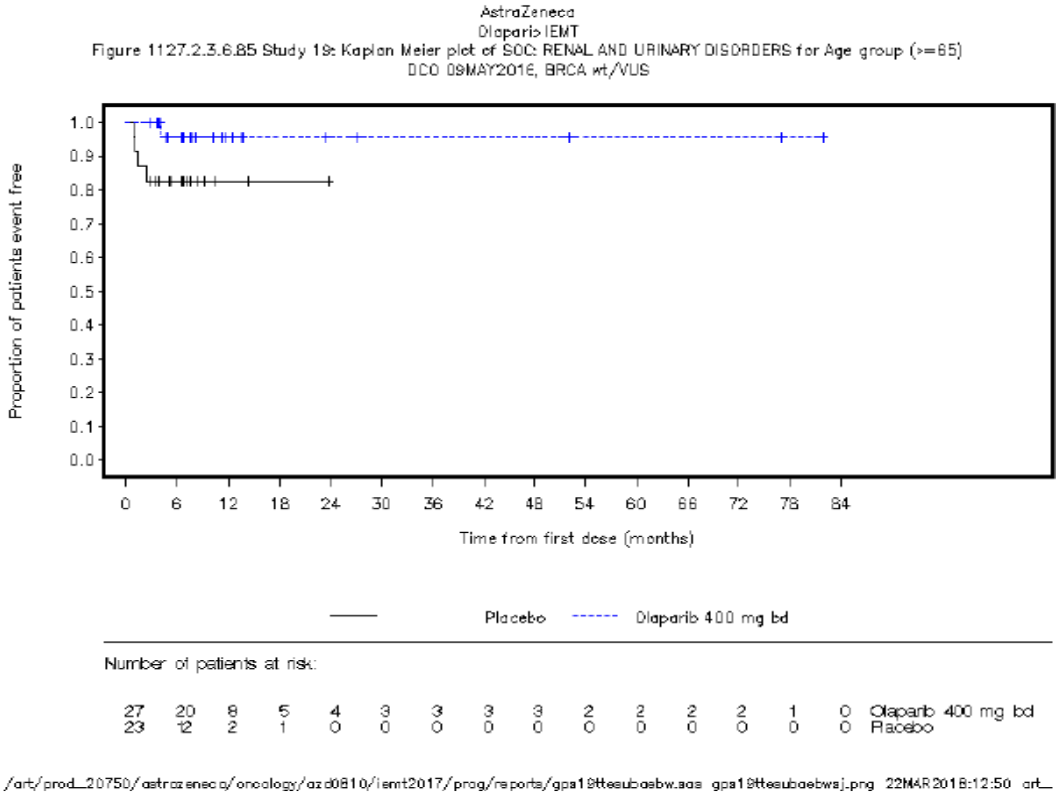


Abbildung 4G-411: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege), Alter: ≥65 Jahre aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

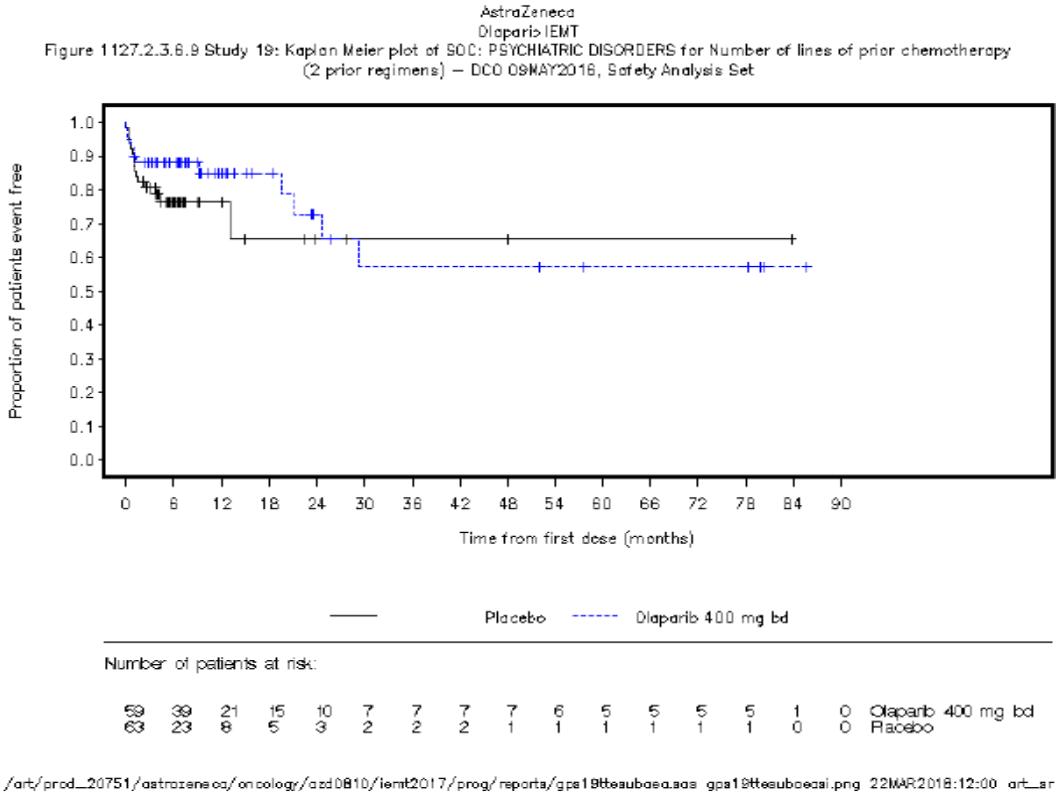


Abbildung 4G-412: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

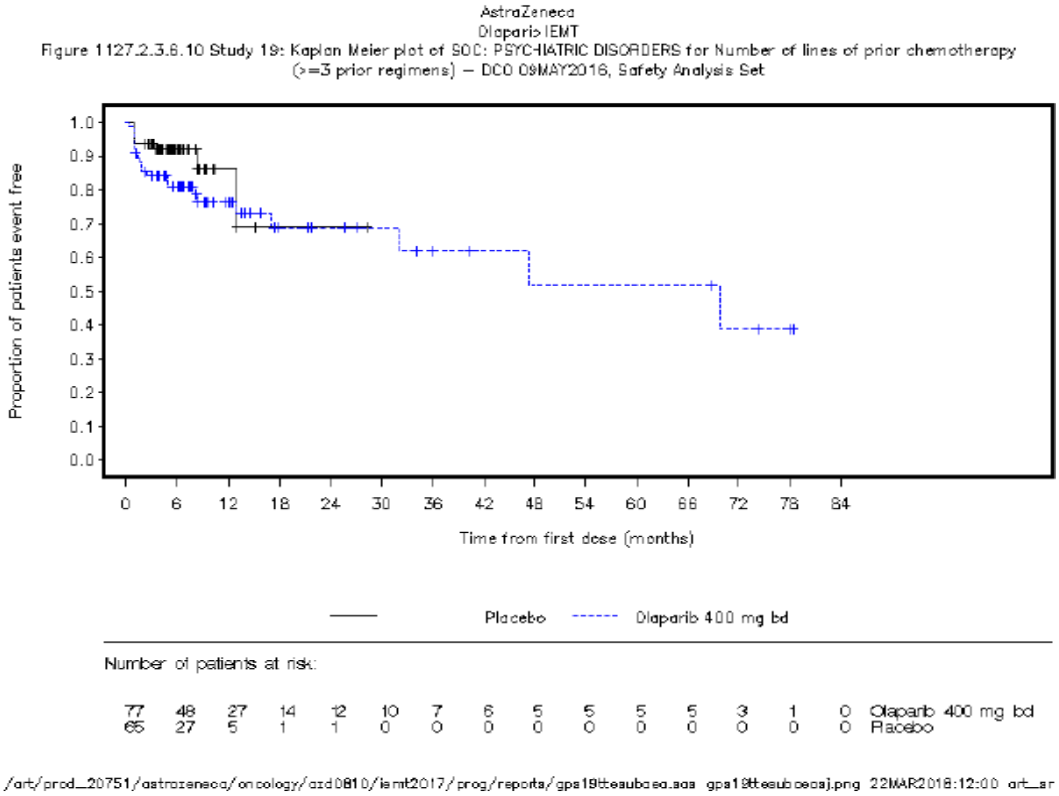


Abbildung 4G-413: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

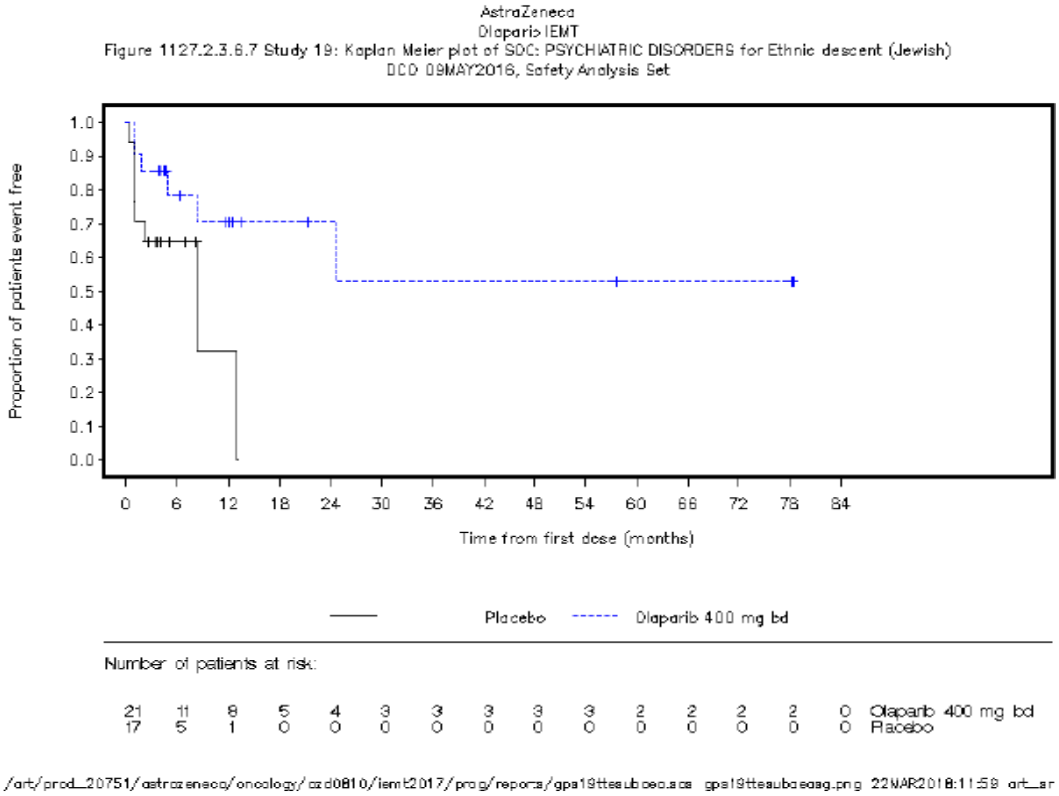


Abbildung 4G-414: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

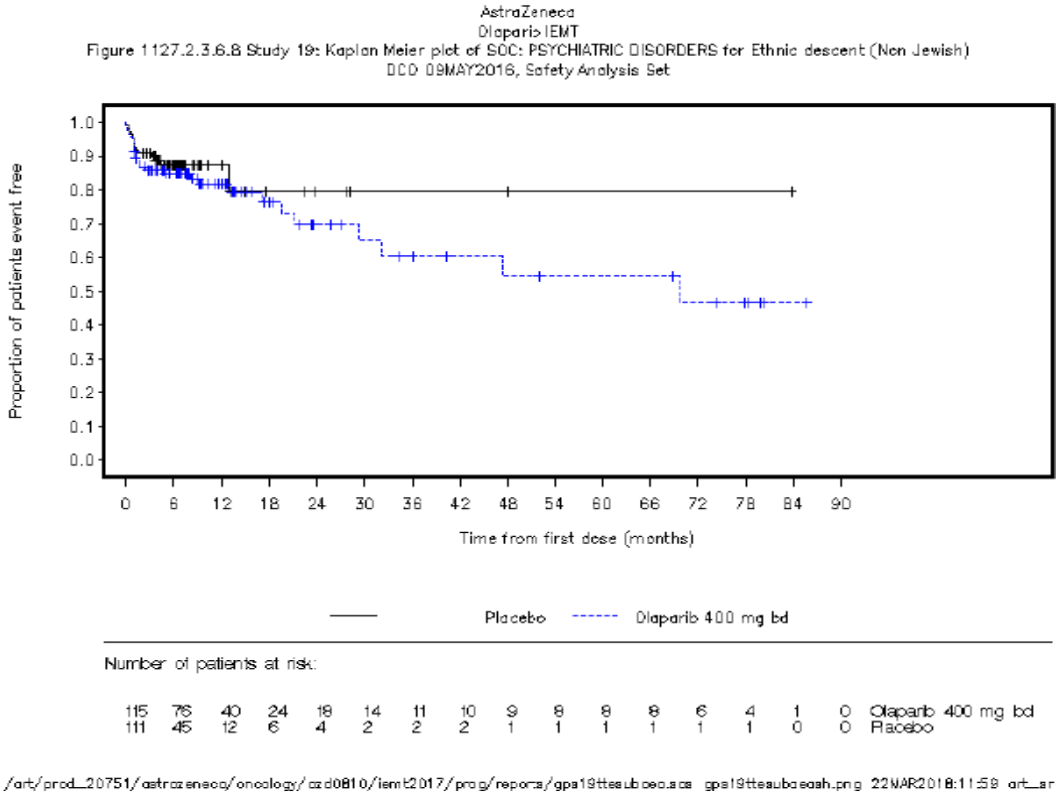


Abbildung 4G-415: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

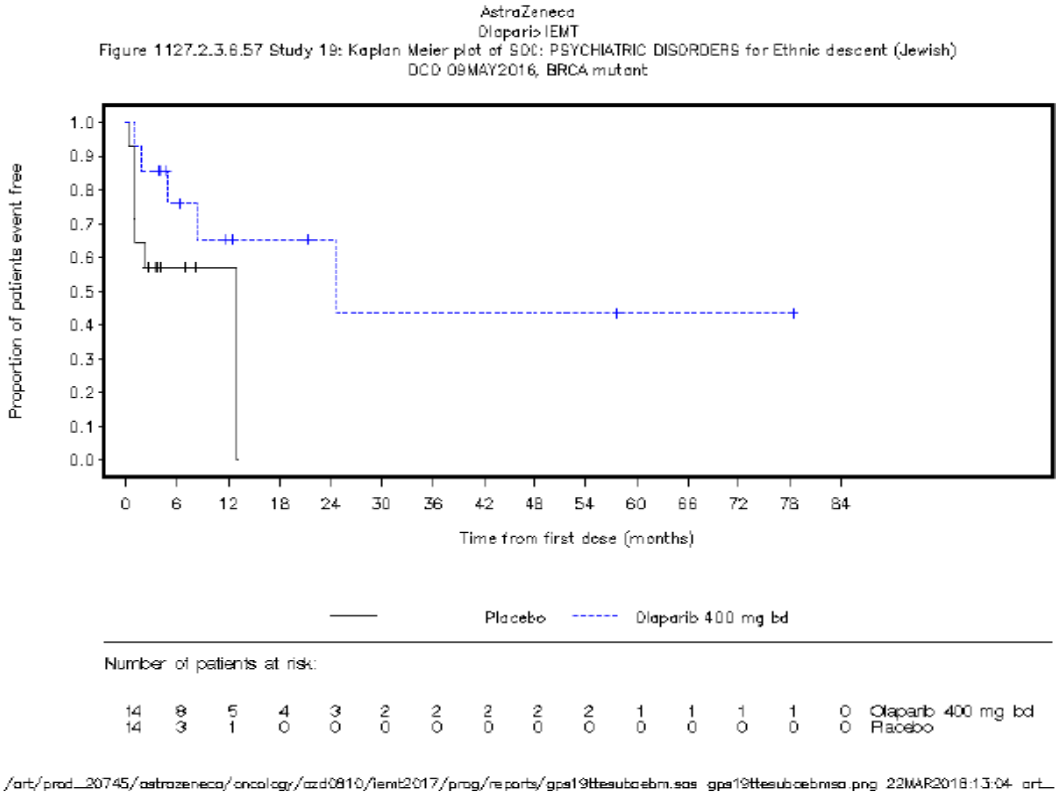


Abbildung 4G-416: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

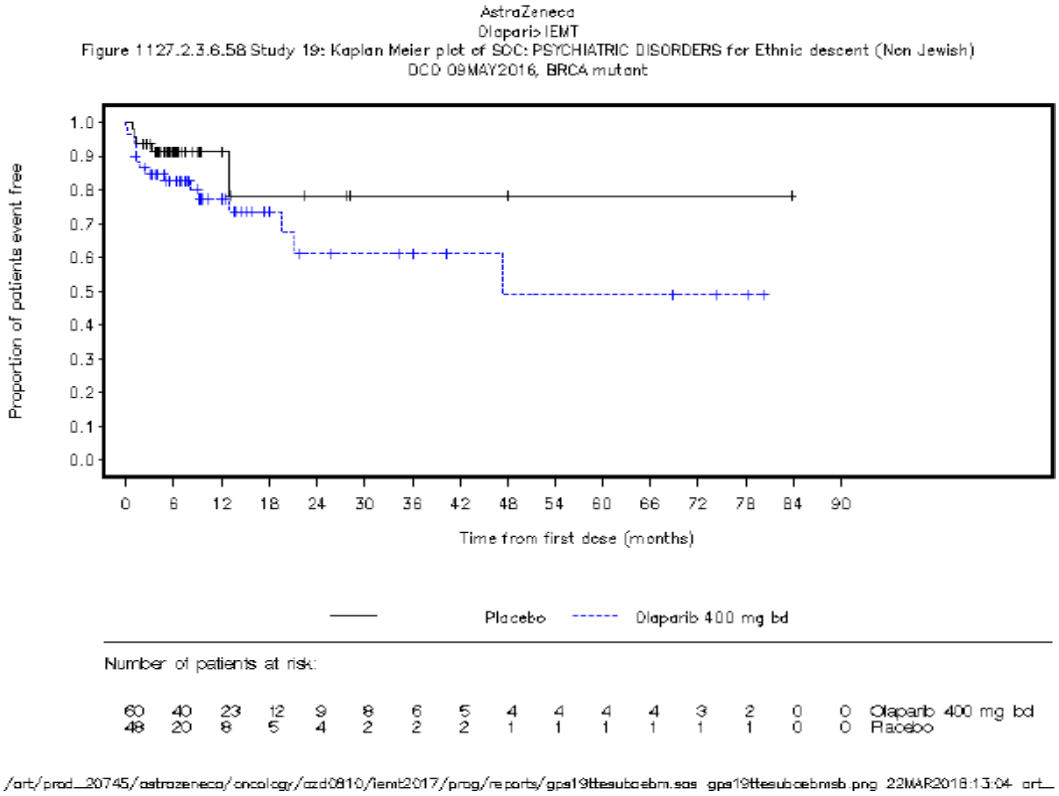


Abbildung 4G-417: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Ethnische Abstammung: Nicht-Jüdisch aus RCT (Studie 19 BRCAm-Population); Olaparib vs. Placebo

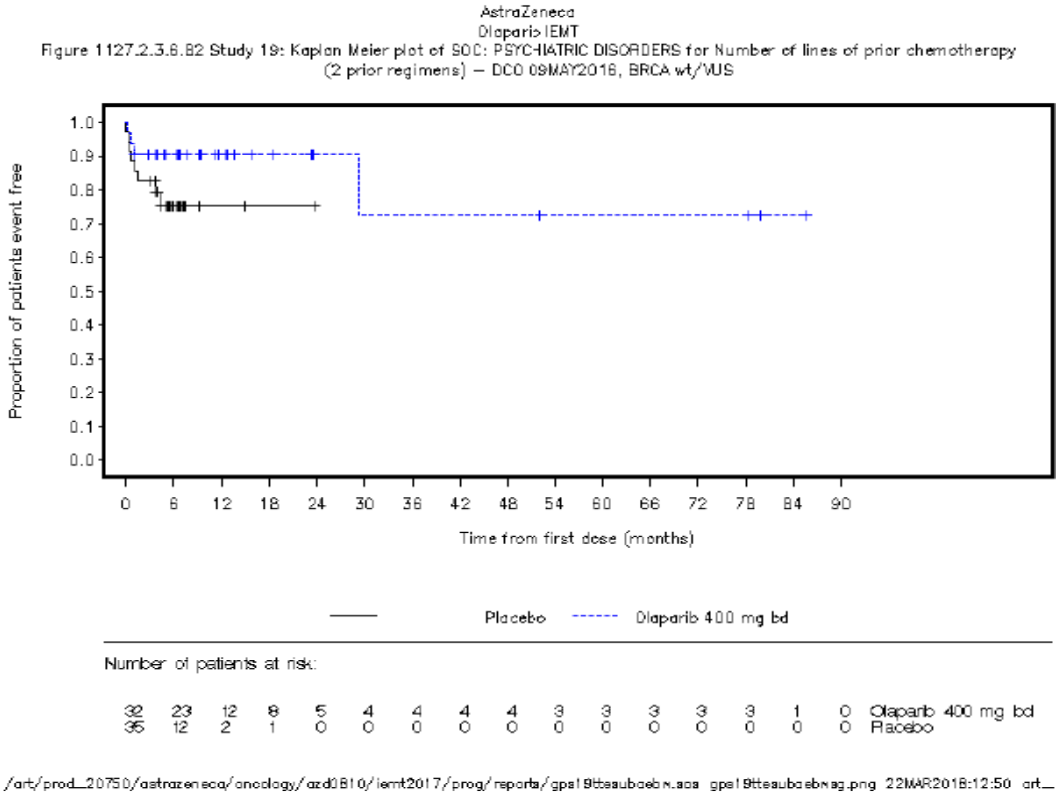


Abbildung 4G-418: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

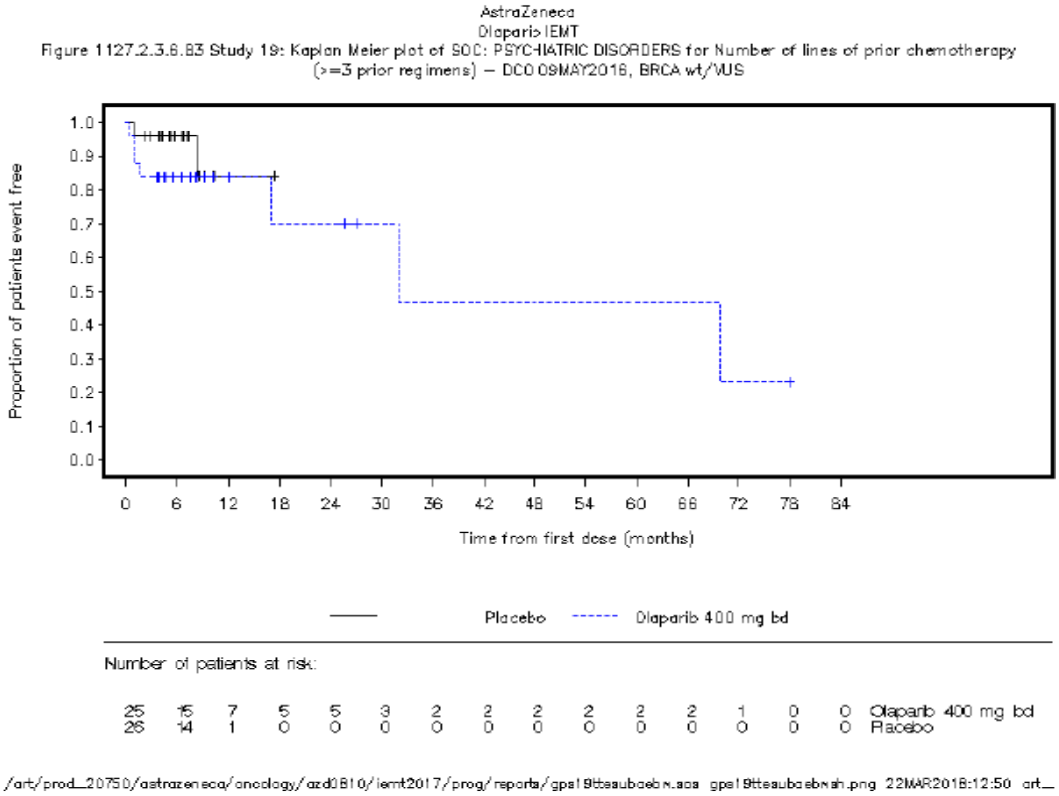


Abbildung 4G-419: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Psychiatrische Erkrankungen), Anzahl vorheriger Chemotherapien: ≥3 aus RCT (Studie 19 BRCAwt-Population); Olaparib vs. Placebo

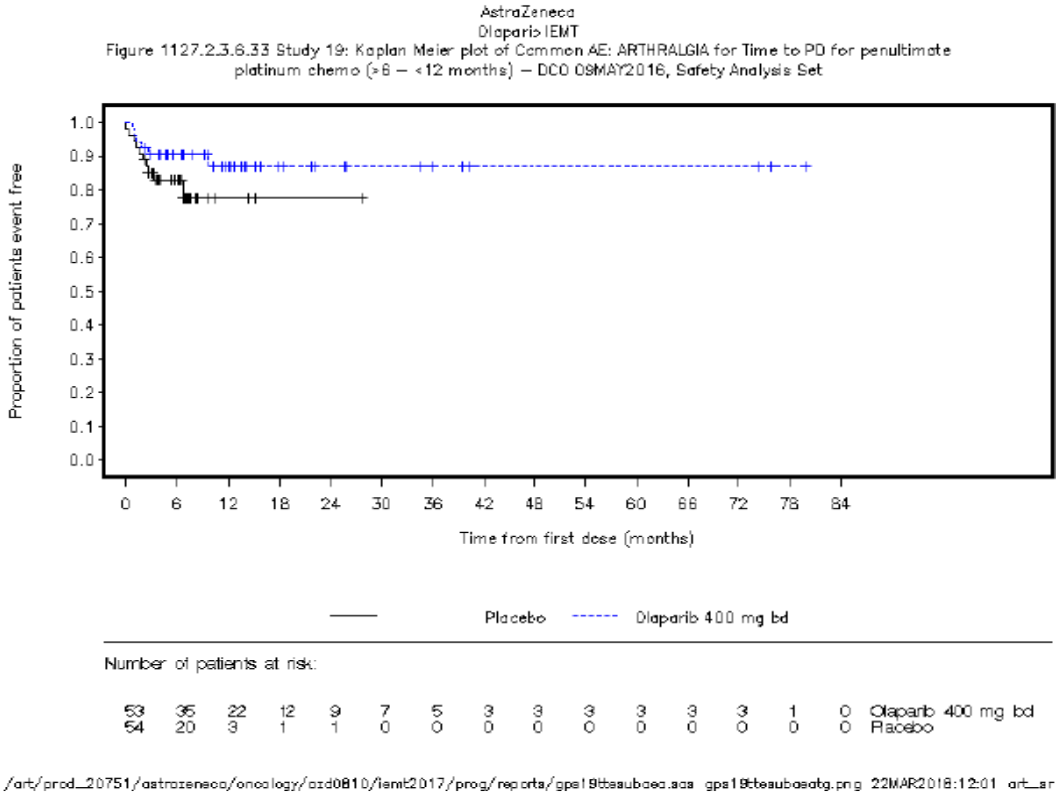


Abbildung 4G-420: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Gelenkschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

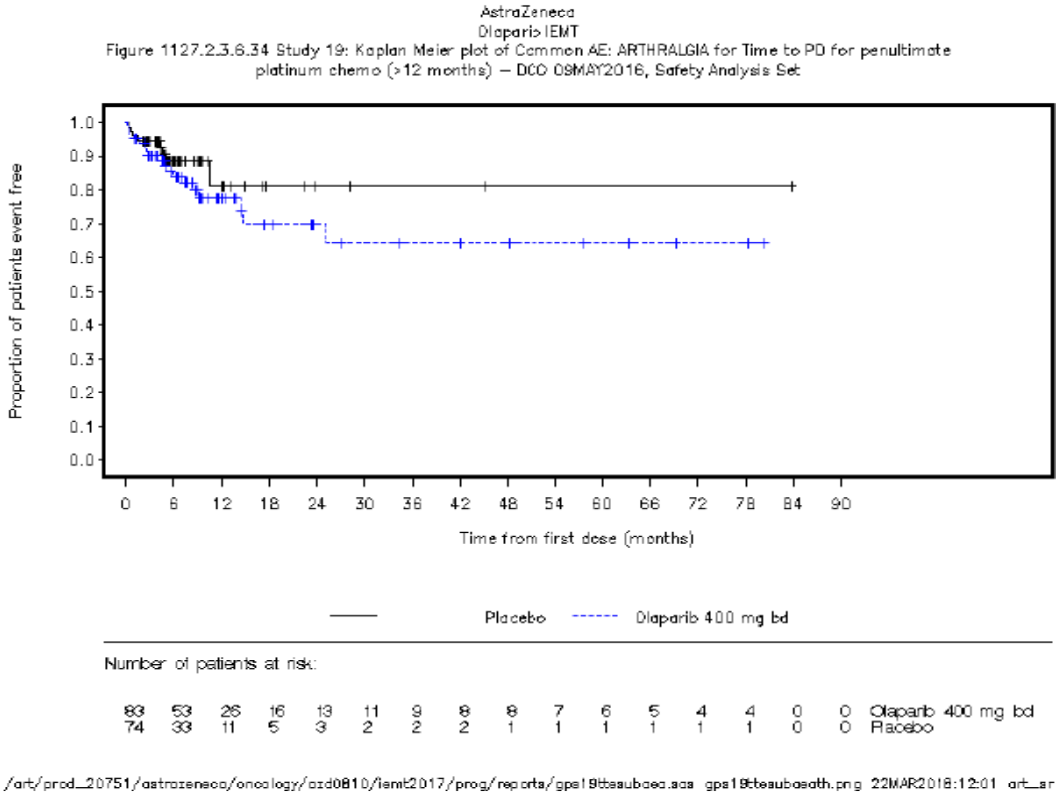


Abbildung 4G-421: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (Gelenkschmerzen), Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

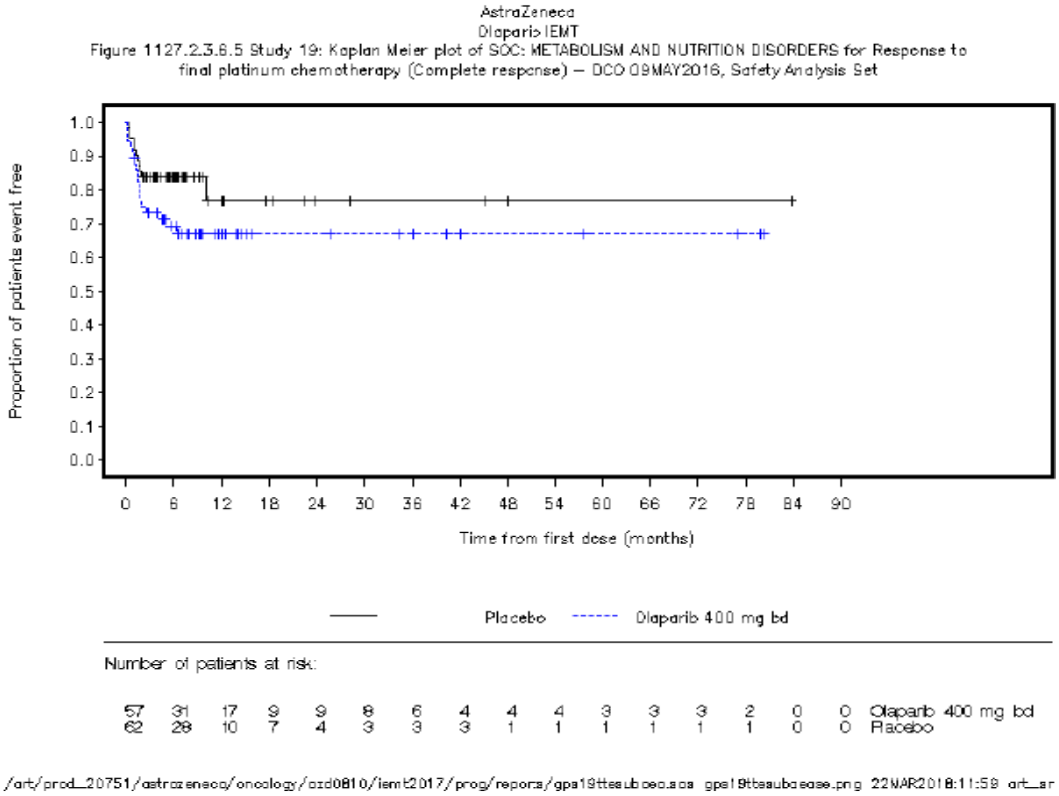


Abbildung 4G-422: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: CR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

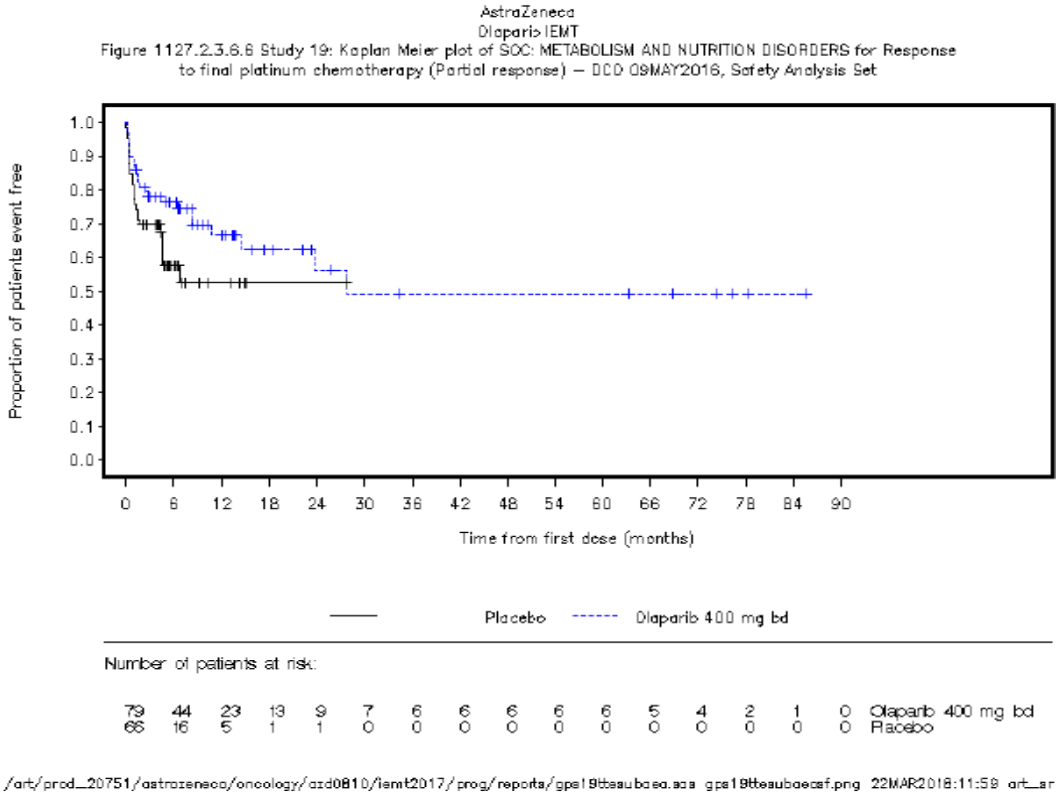


Abbildung 4G-423: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie: PR aus RCT (Studie 19 Gesamtpopulation); Olaparib vs. Placebo

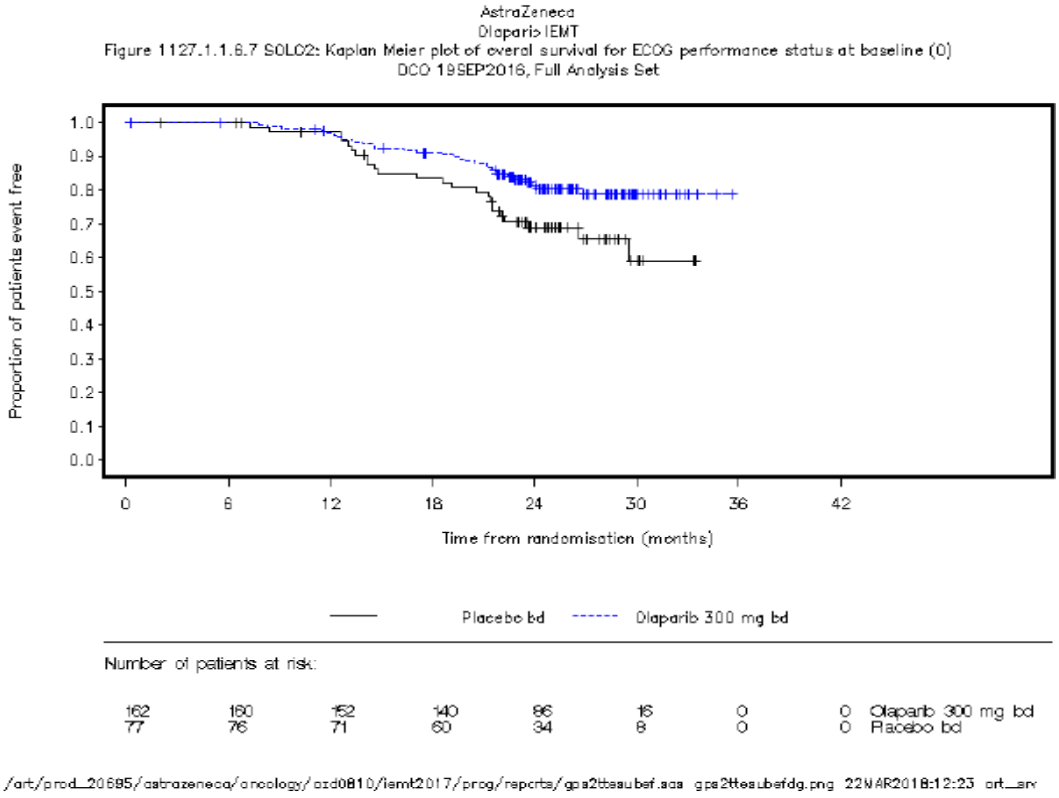


Abbildung 4G-424: Kaplan-Meier-Plot für OS, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

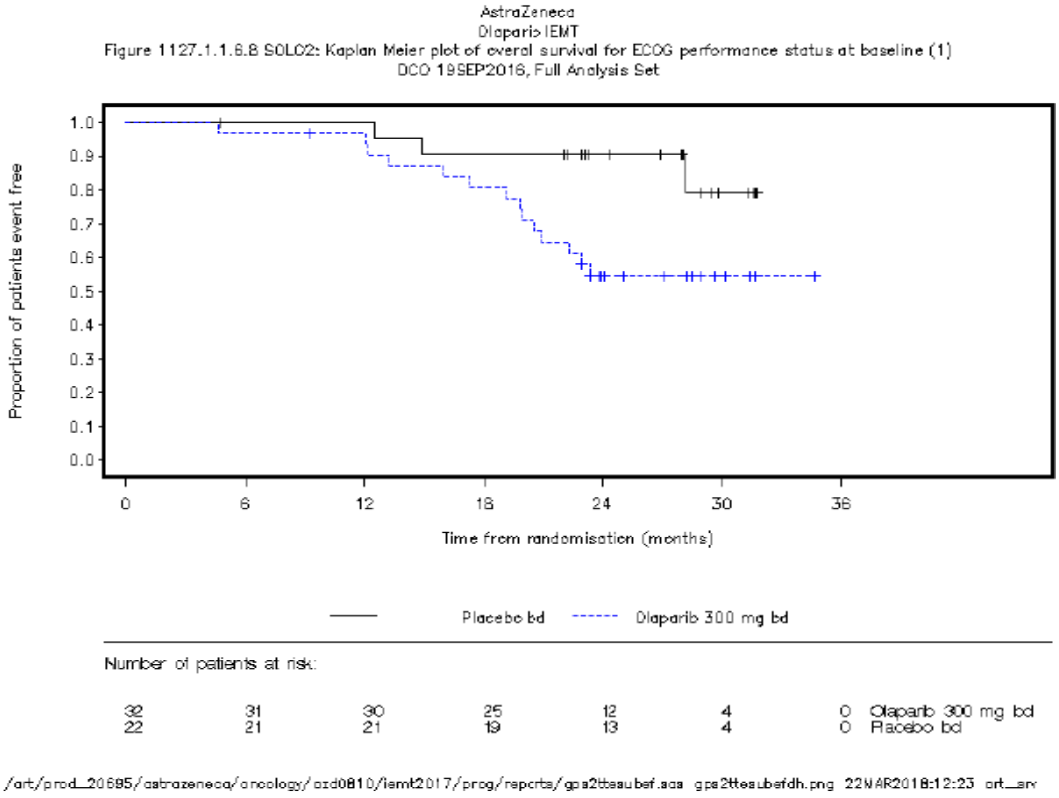


Abbildung 4G-425: Kaplan-Meier-Plot für OS, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

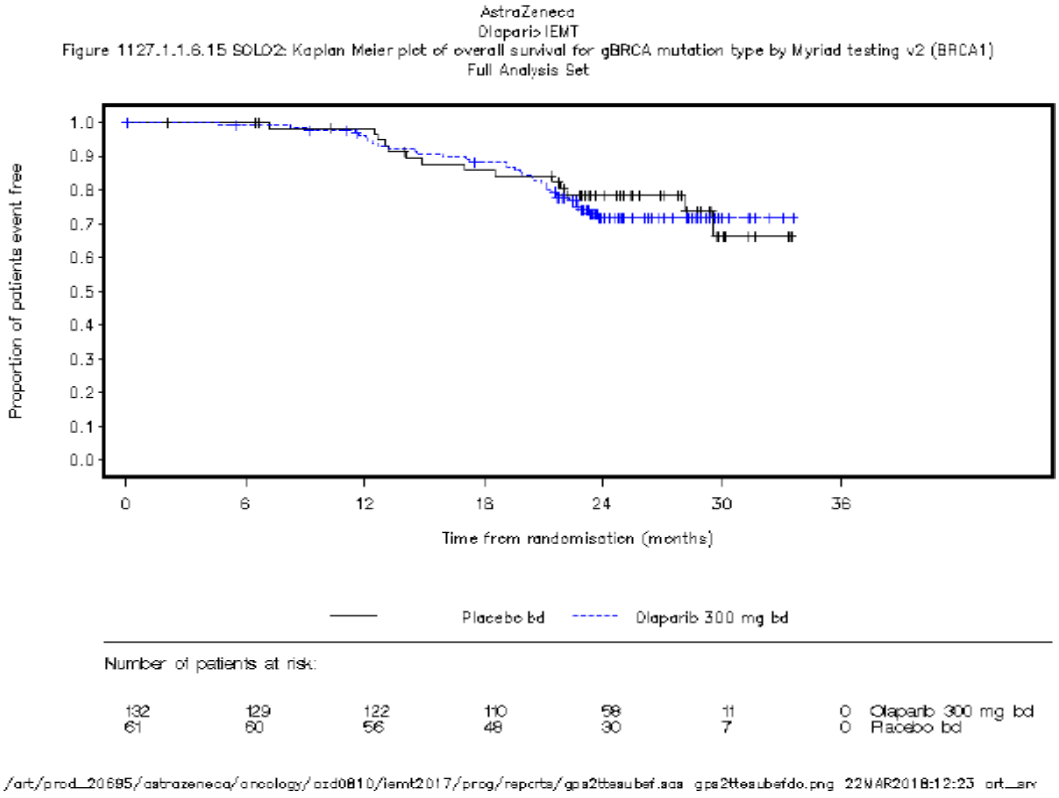


Abbildung 4G-426: Kaplan-Meier-Plot für OS, gBRCA Mutationstyp: BRCA1 aus RCT (SOLO); Olaparib vs. Placebo

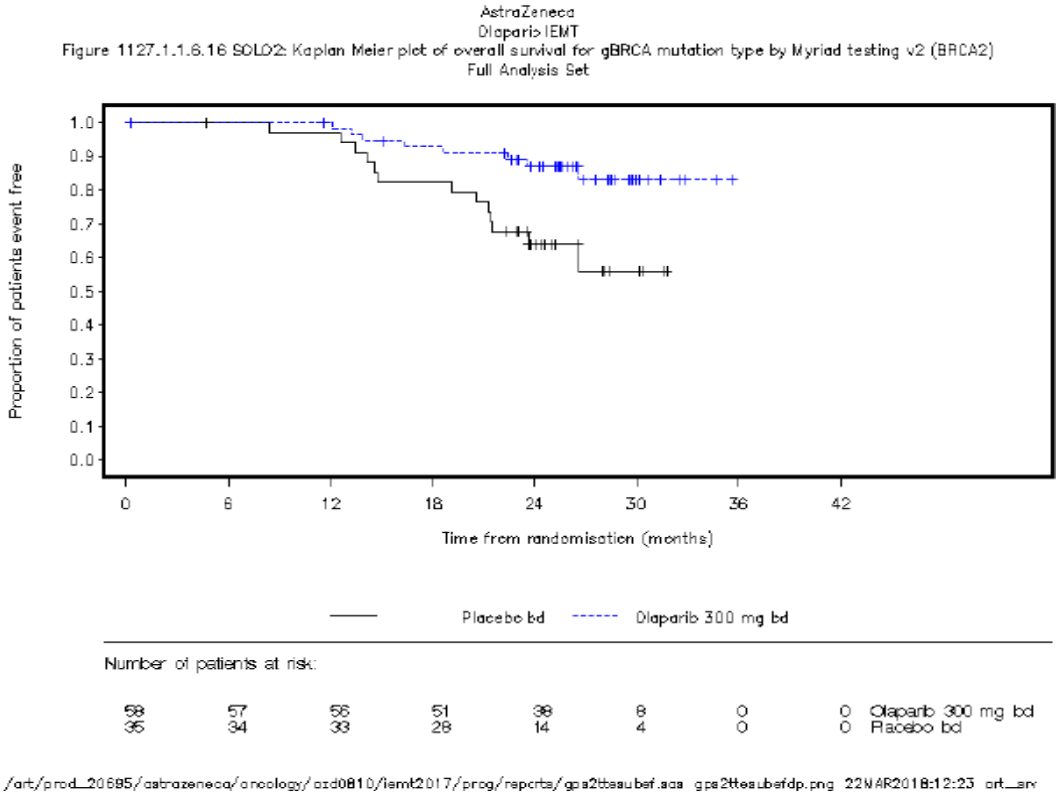


Abbildung 4G-427: Kaplan-Meier-Plot für OS, gBRCA Mutationstyp: BRCA2 aus RCT (SOLO); Olaparib vs. Placebo

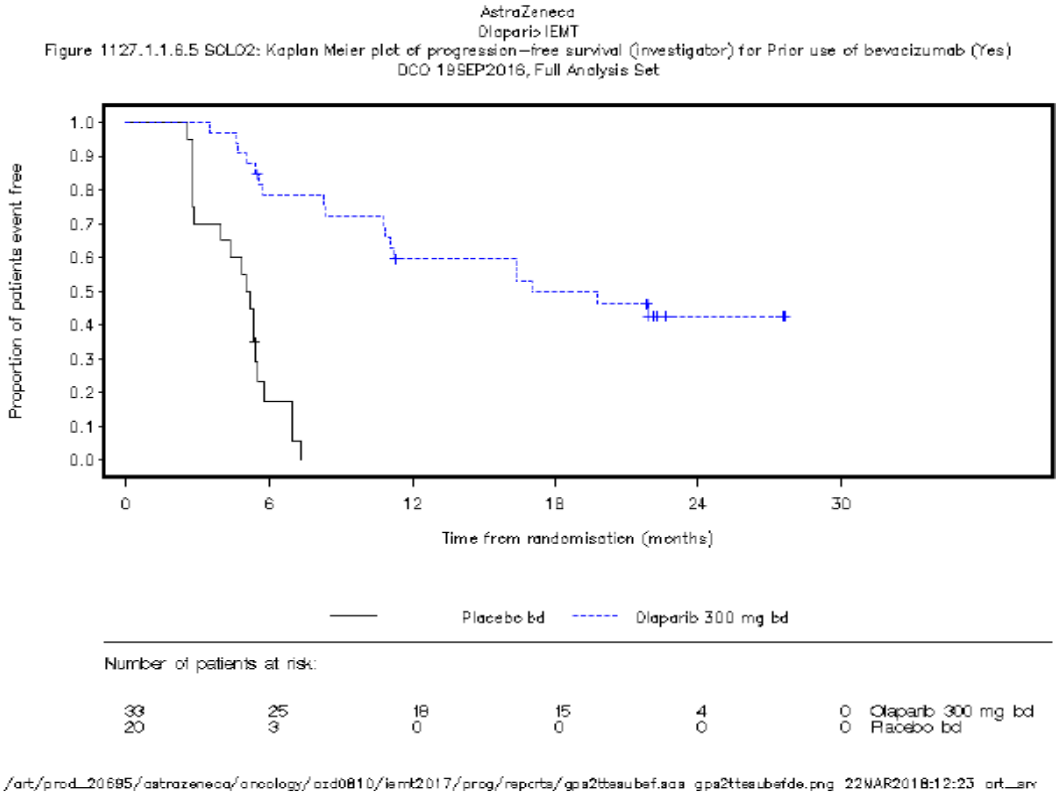


Abbildung 4G-428: Kaplan-Meier-Plot für PFS, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

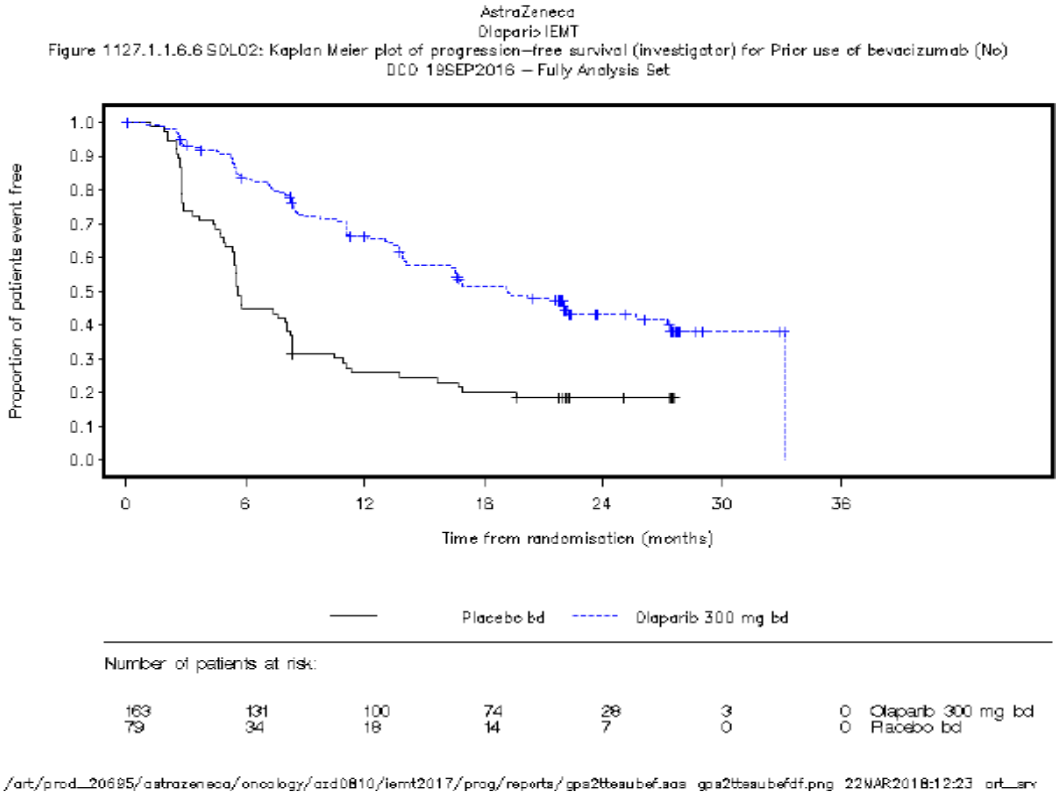


Abbildung 4G-429: Kaplan-Meier-Plot für PFS, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

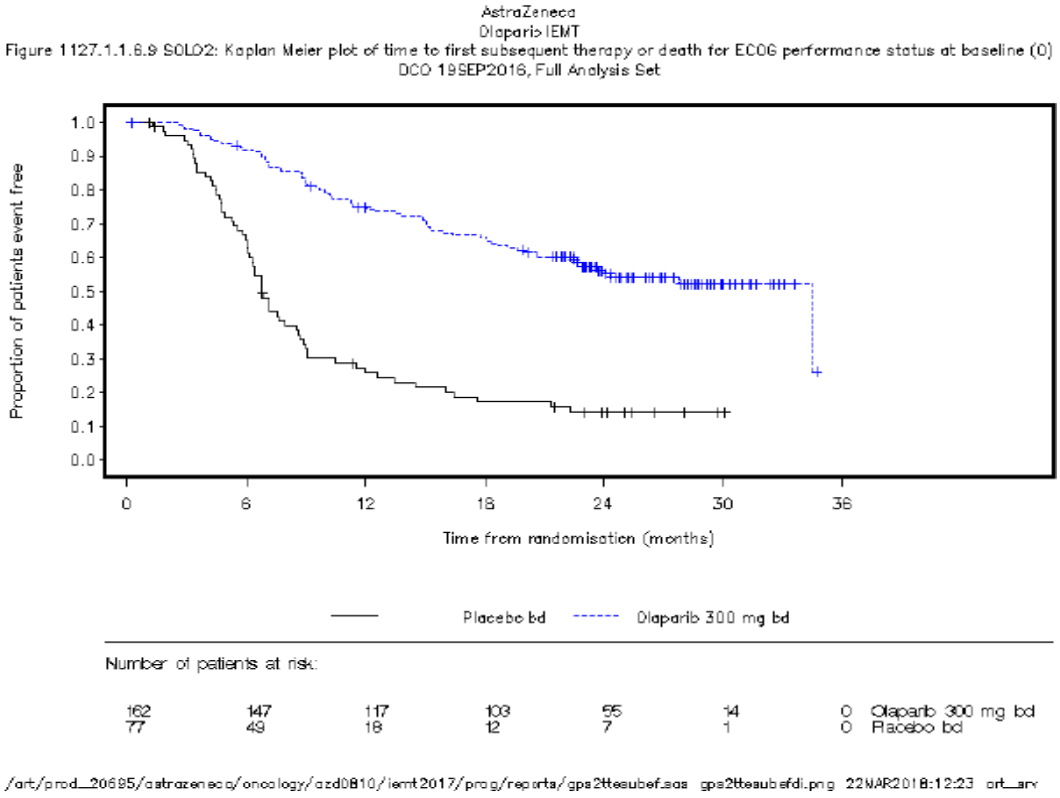


Abbildung 4G-430: Kaplan-Meier-Plot für TFST, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

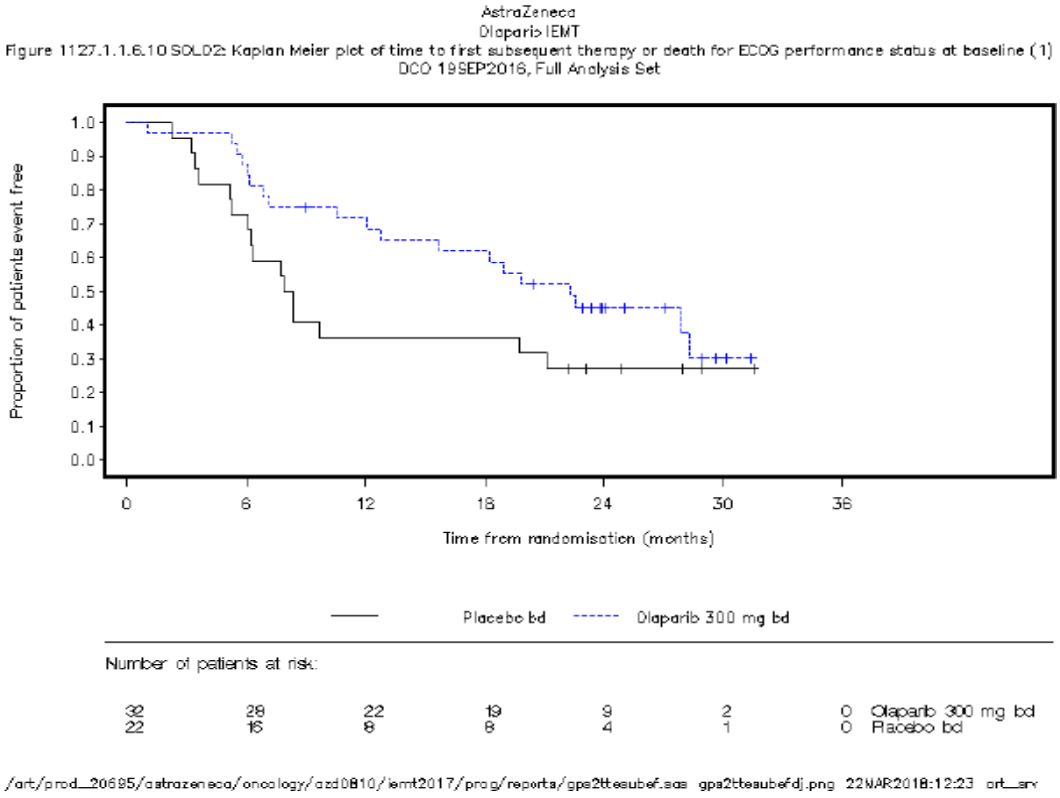


Abbildung 4G-431: Kaplan-Meier-Plot für TFST, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

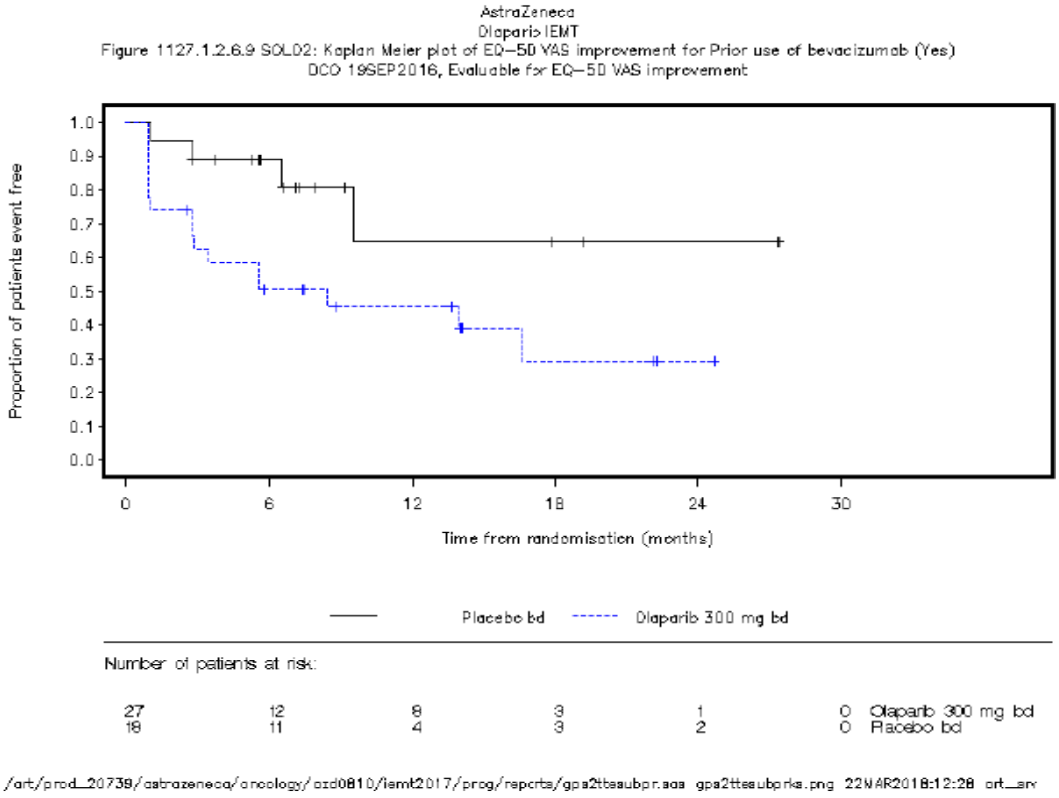


Abbildung 4G-432: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verbesserung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

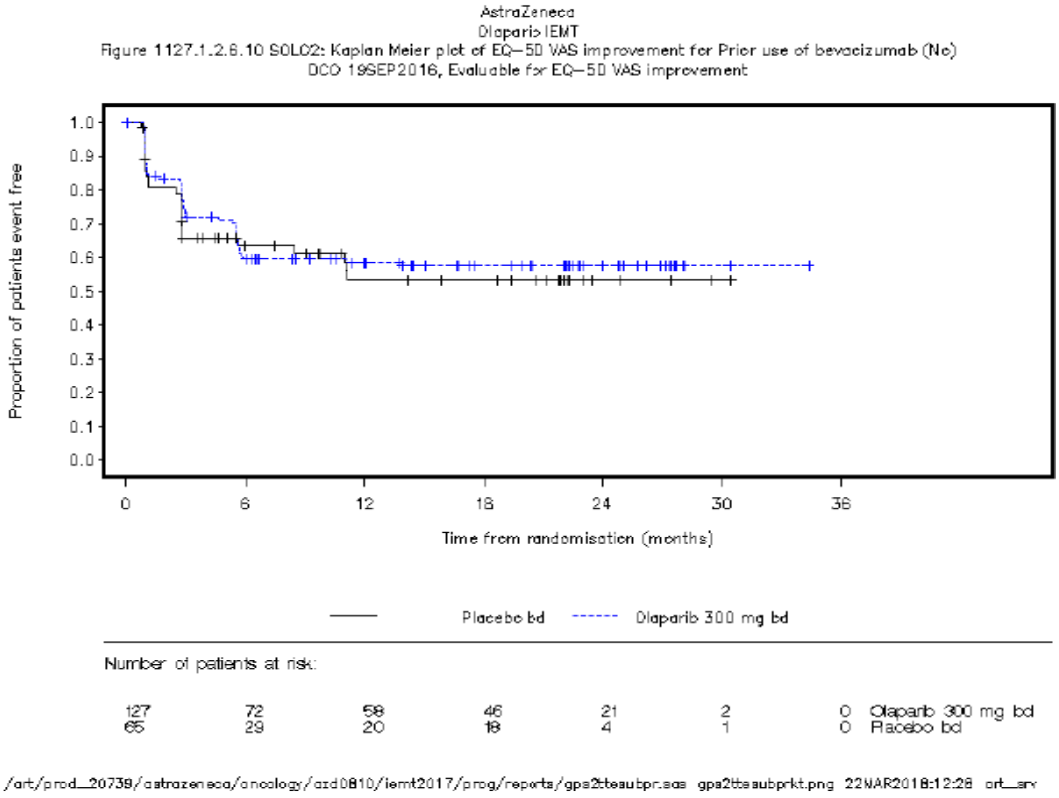


Abbildung 4G-433: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verbesserung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

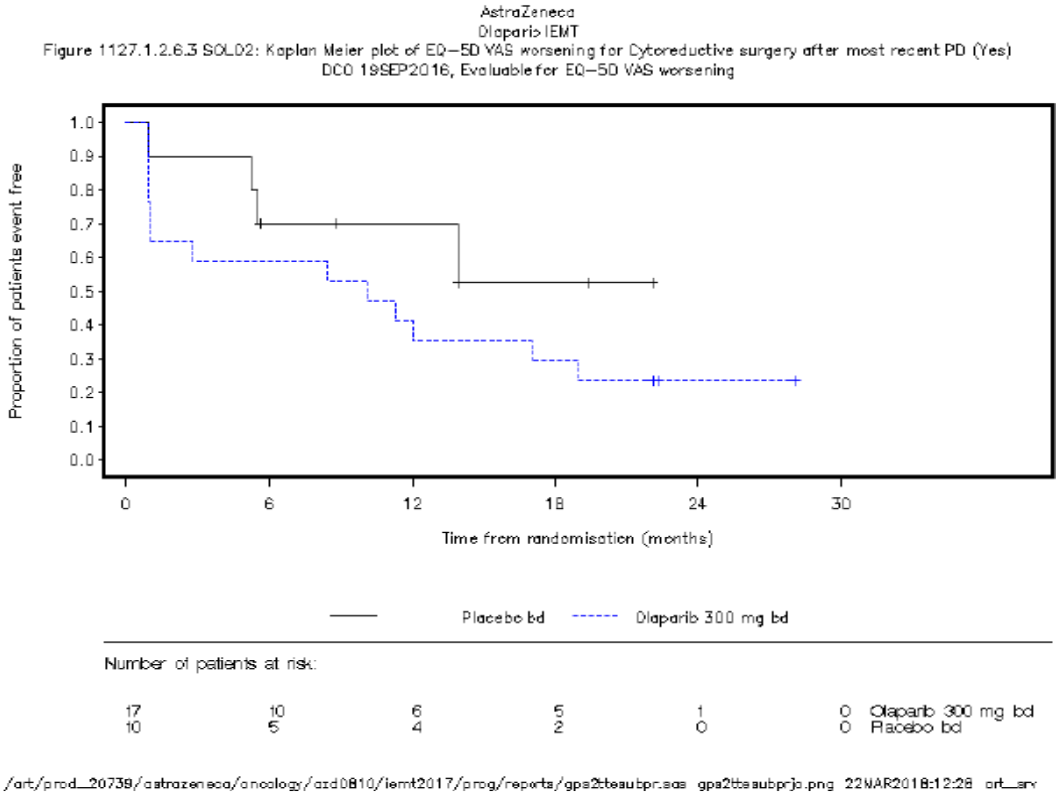


Abbildung 4G-434: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verschlechterung, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

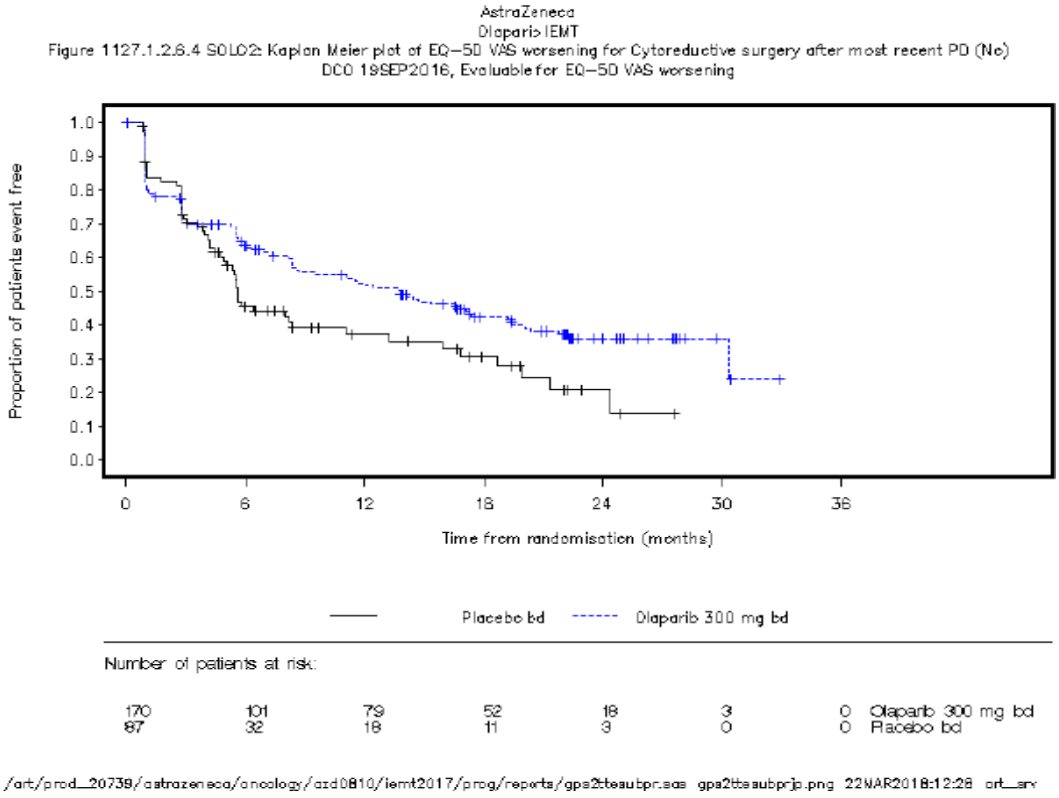


Abbildung 4G-435: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS Zeit bis Verschlechterung, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

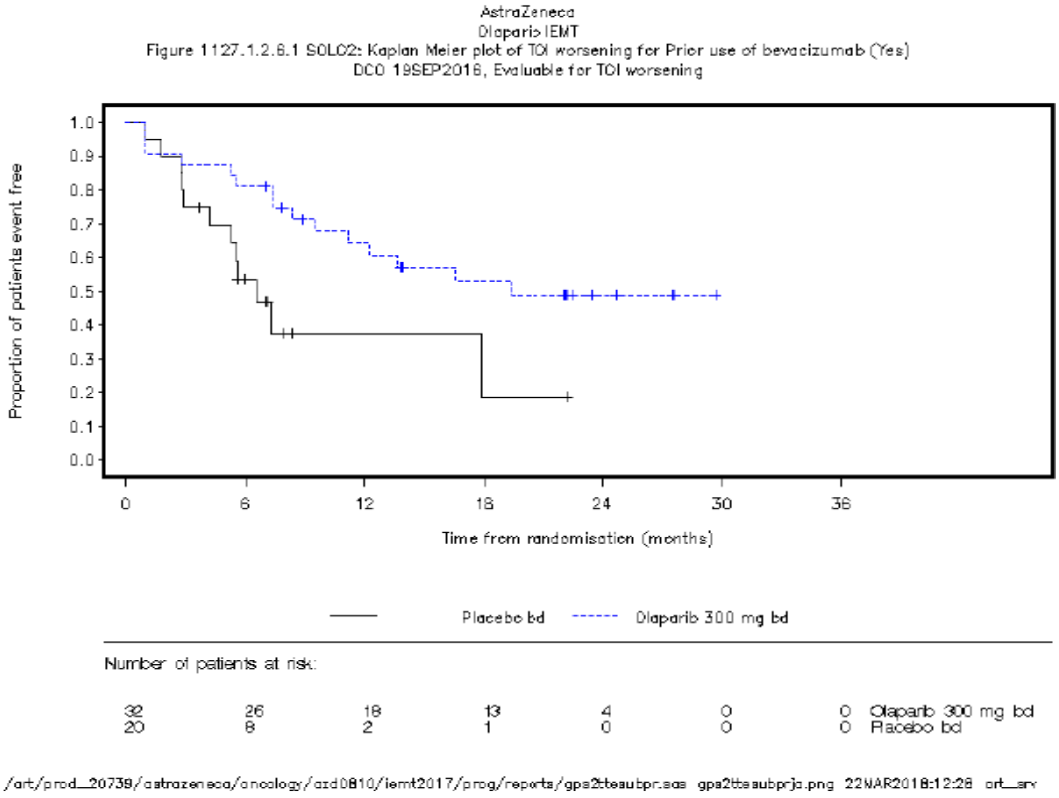


Abbildung 4G-436: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

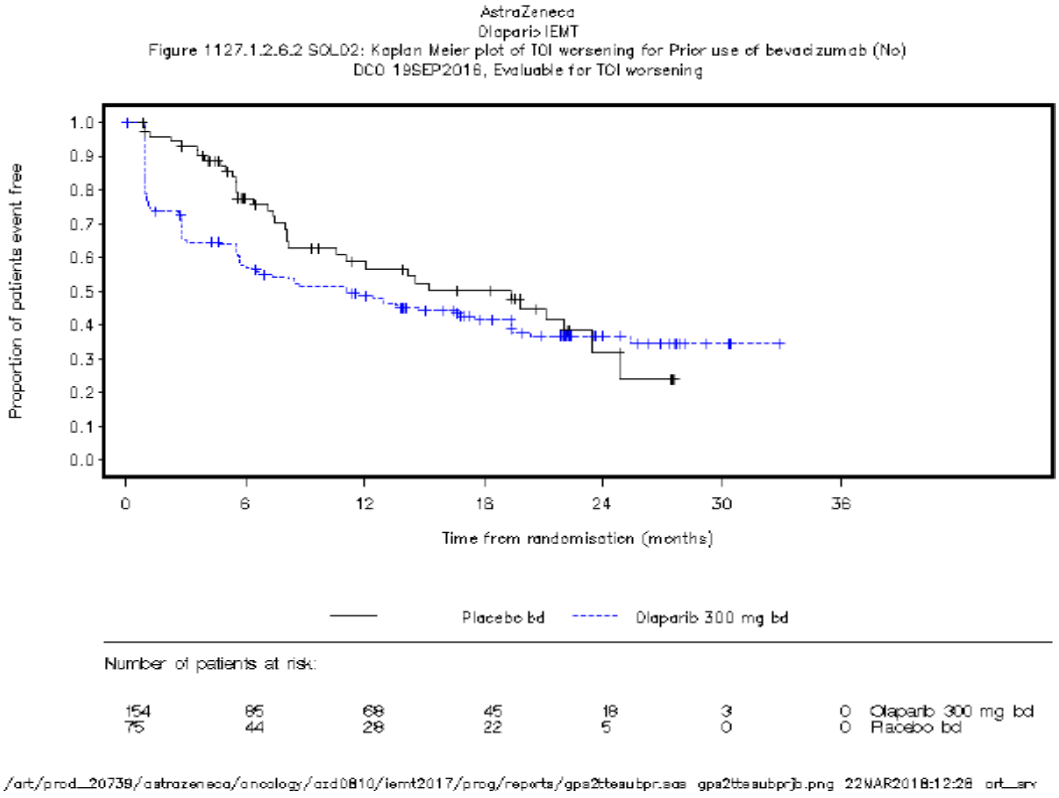


Abbildung 4G-437: Kaplan-Meier-Plot für TOI Zeit bis Verschlechterung, Vorangegangene Therapie mit Bevacizumab: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

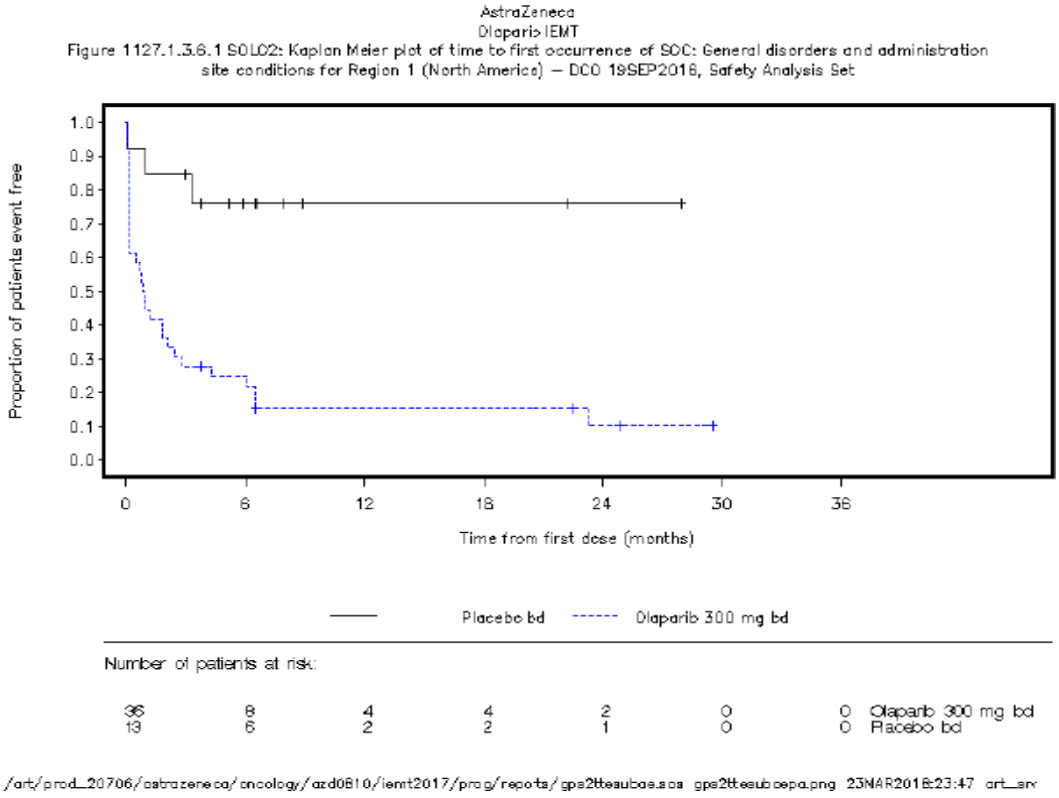


Abbildung 4G-438: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Region 1: Nordamerika aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

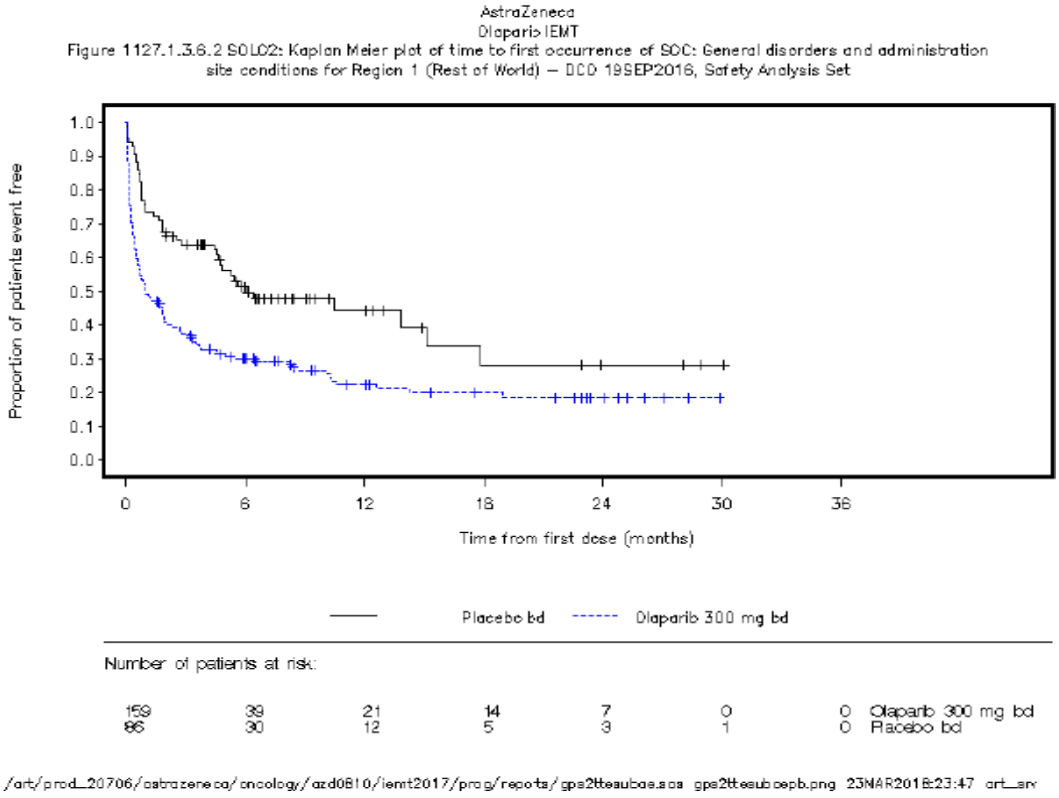


Abbildung 4G-439: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Region 1: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

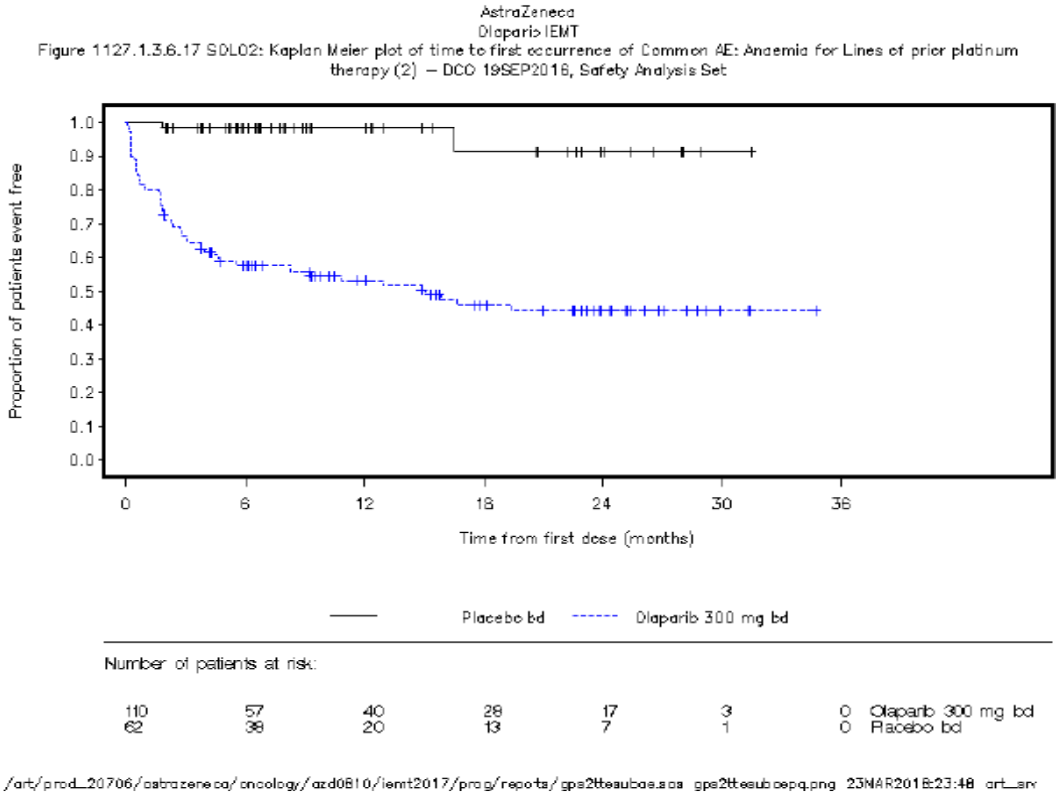


Abbildung 4G-440: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: 2 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

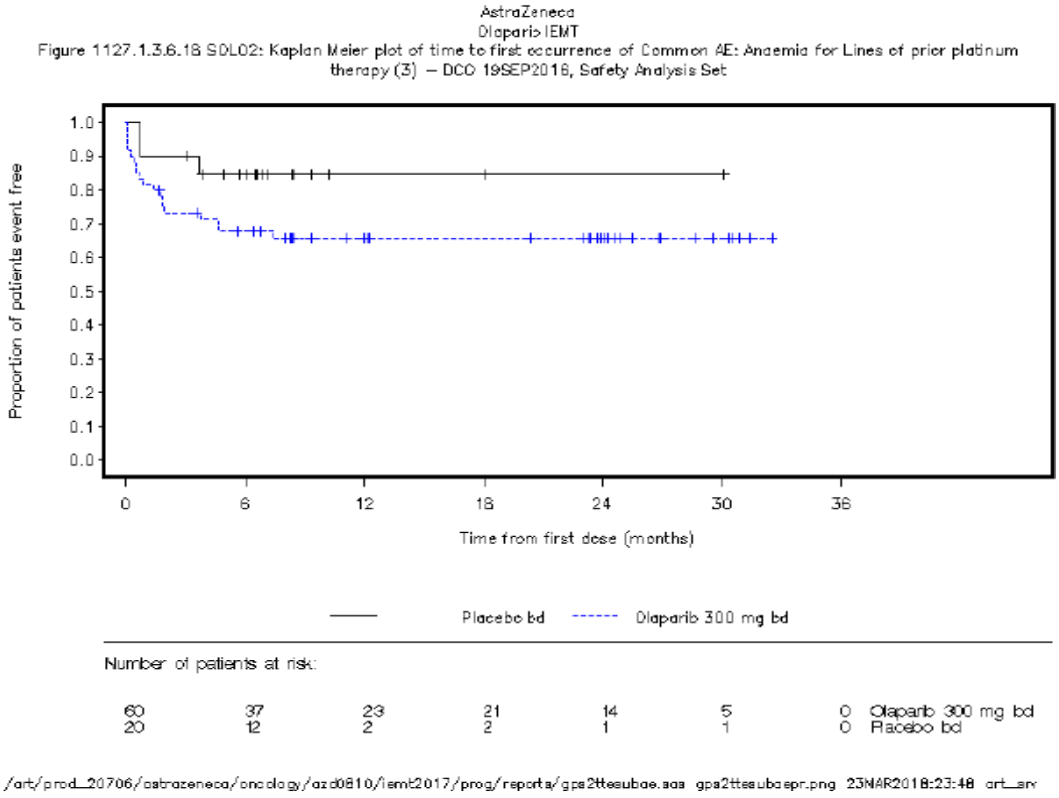


Abbildung 4G-441: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: 3 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

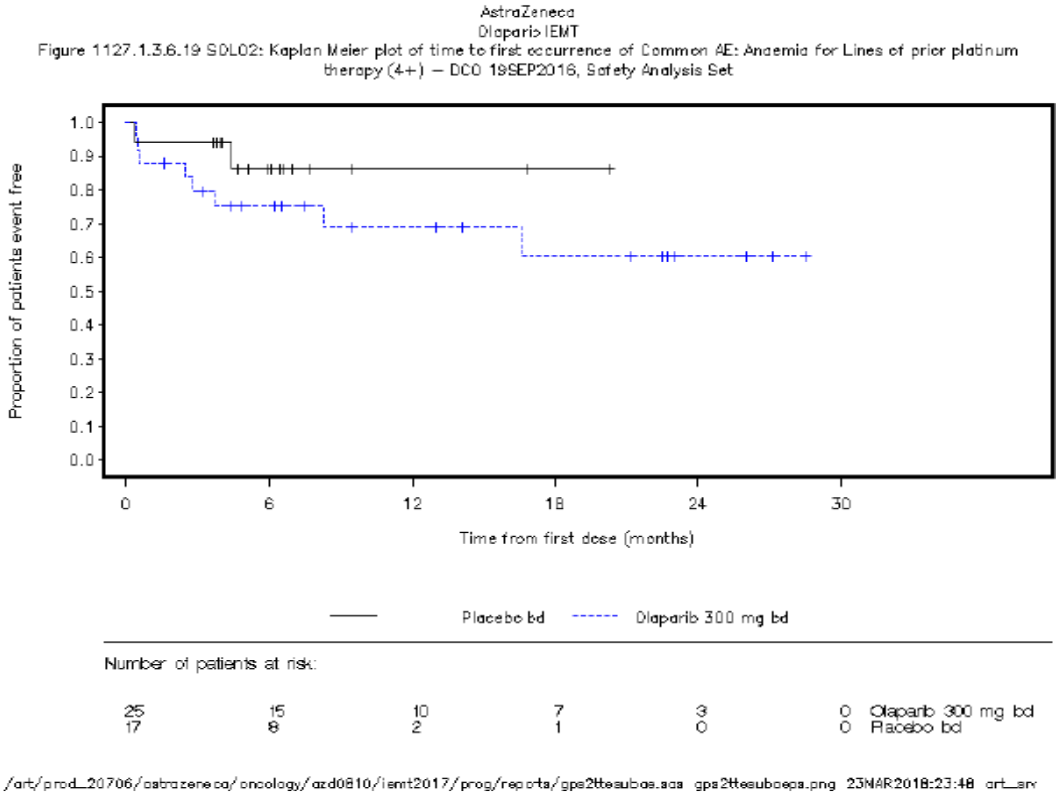


Abbildung 4G-442: Kaplan-Meier-Plot für Anämie, Anzahl vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapien: ≥4 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

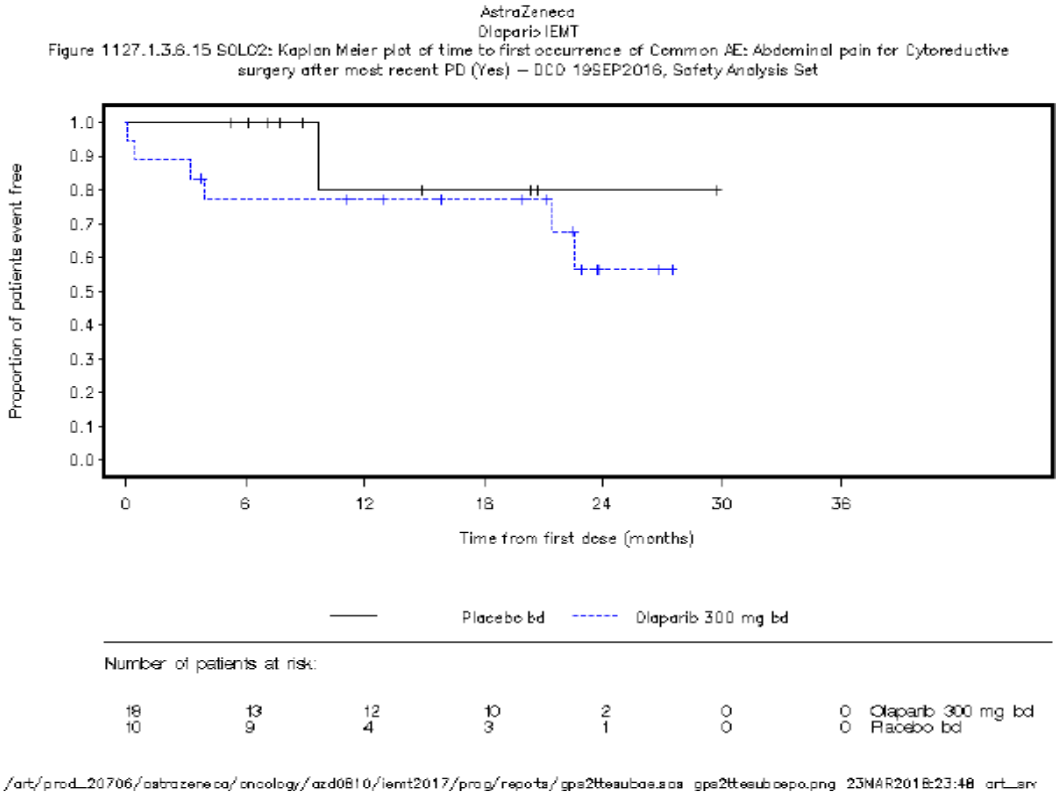


Abbildung 4G-443: Kaplan-Meier-Plot für Bauchschmerzen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

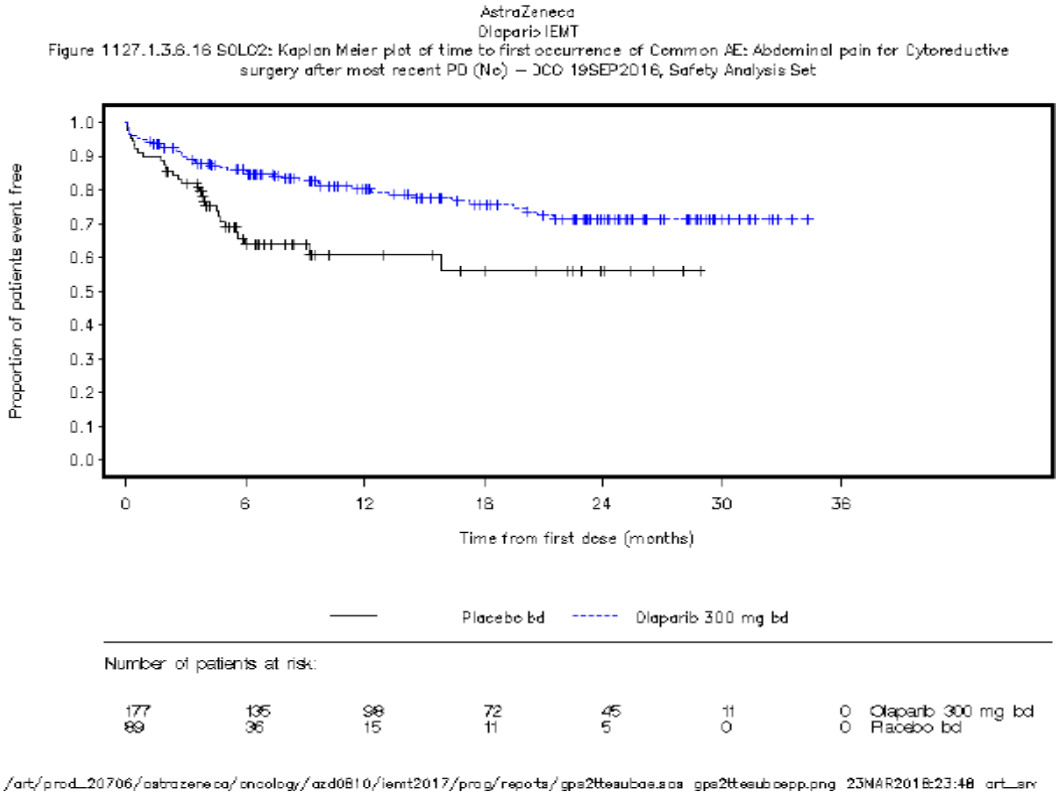


Abbildung 4G-444: Kaplan-Meier-Plot für Bauchschmerzen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

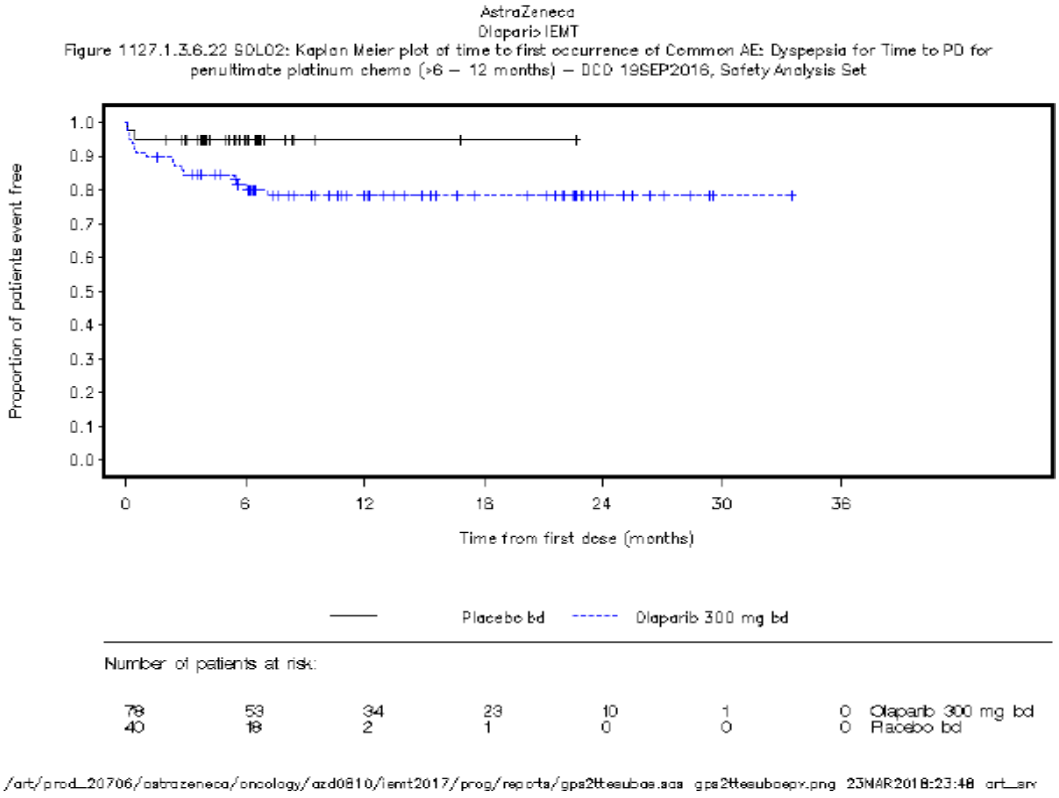


Abbildung 4G-445: Kaplan-Meier-Plot für Dyspepsie, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

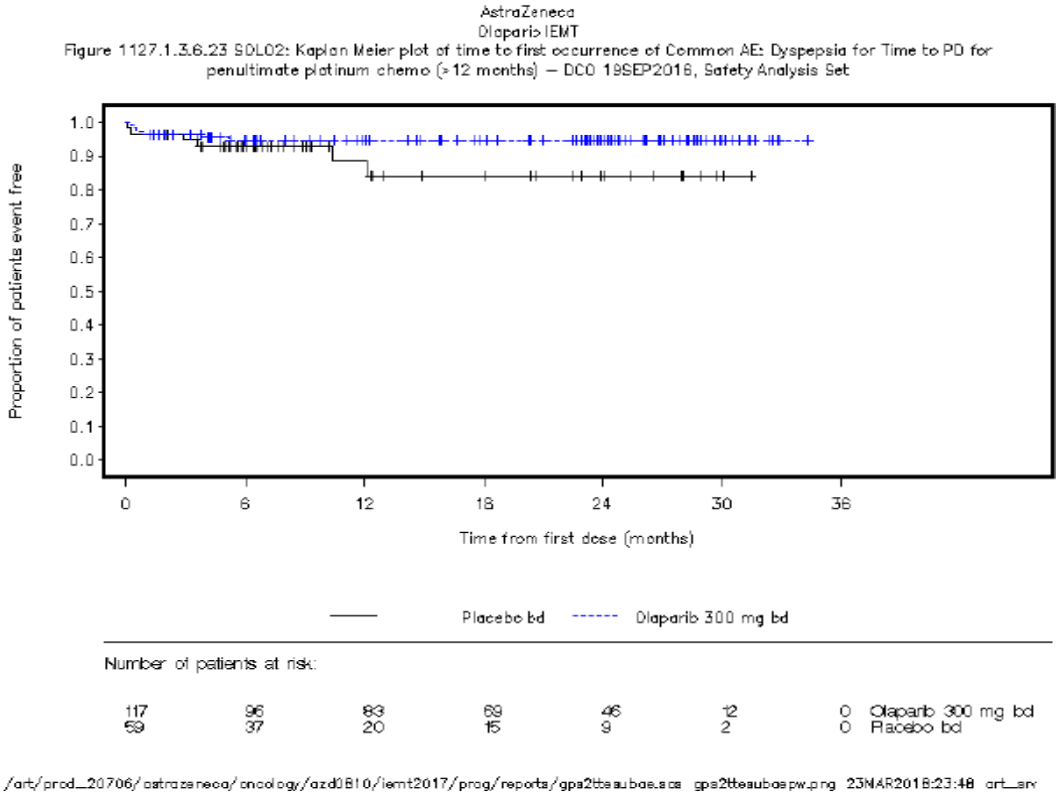


Abbildung 4G-446: Kaplan-Meier-Plot für Dyspepsie, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

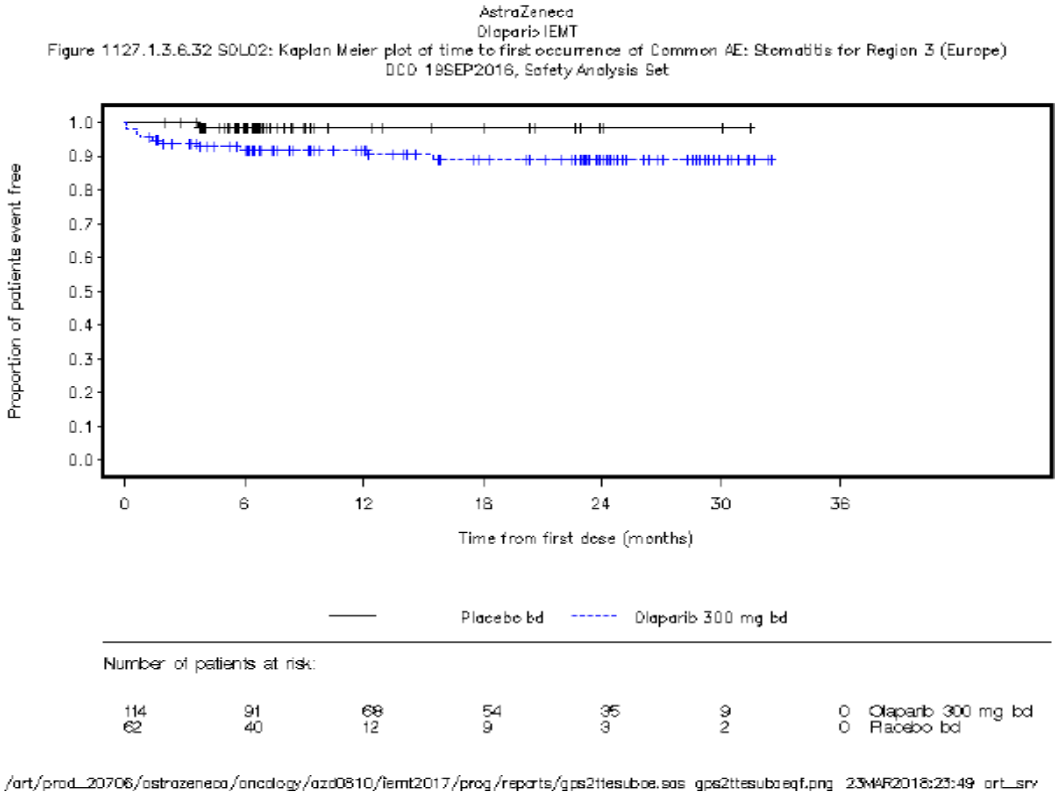


Abbildung 4G-447: Kaplan-Meier-Plot für Zahnfleischentzündung, Region 3: Europa aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

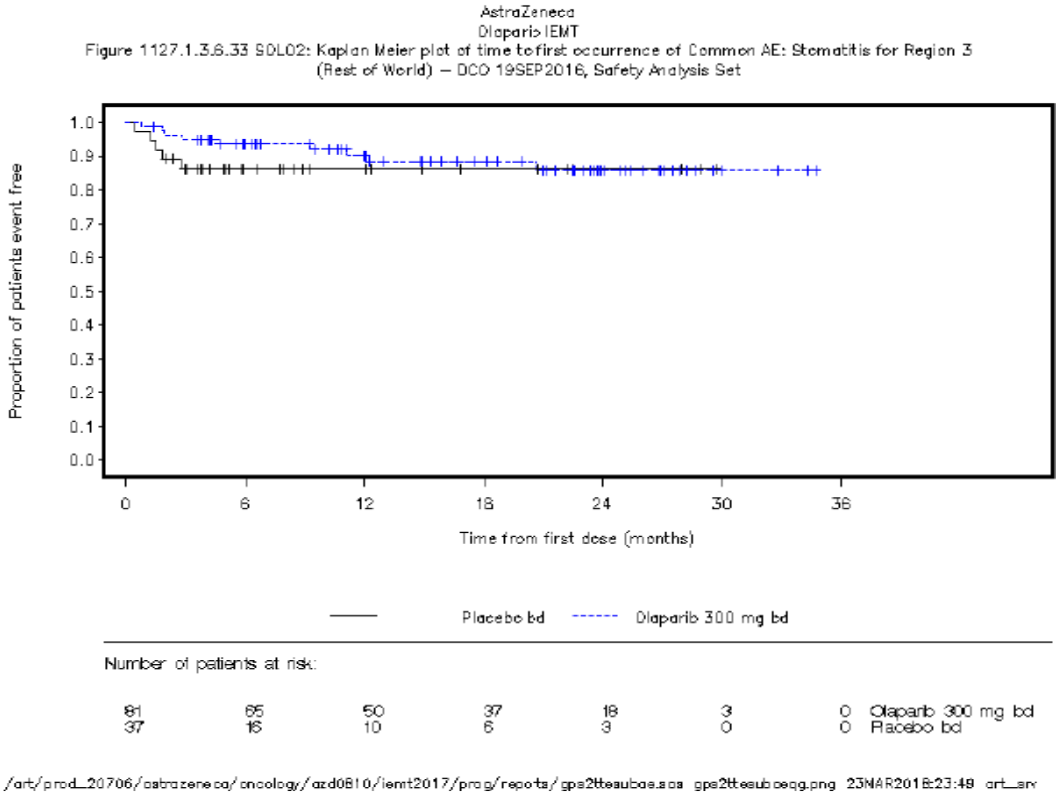


Abbildung 4G-448: Kaplan-Meier-Plot für Zahnfleischentzündung, Region 3: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

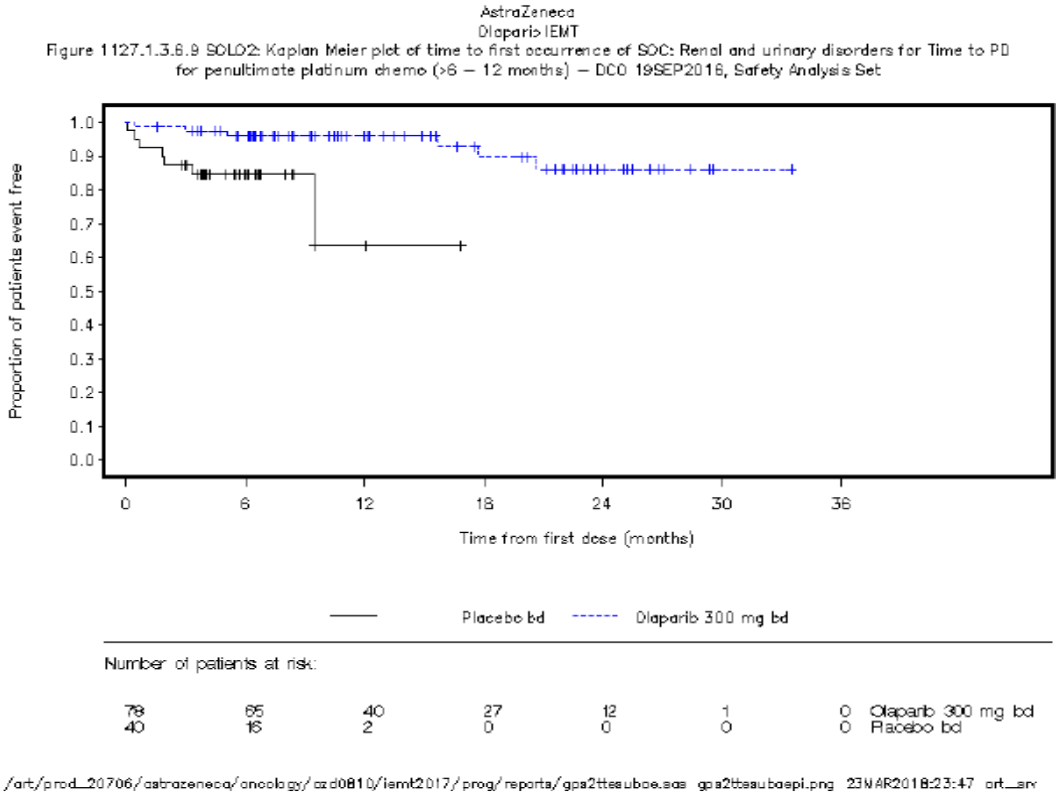


Abbildung 4G-449: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >6 bis 12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

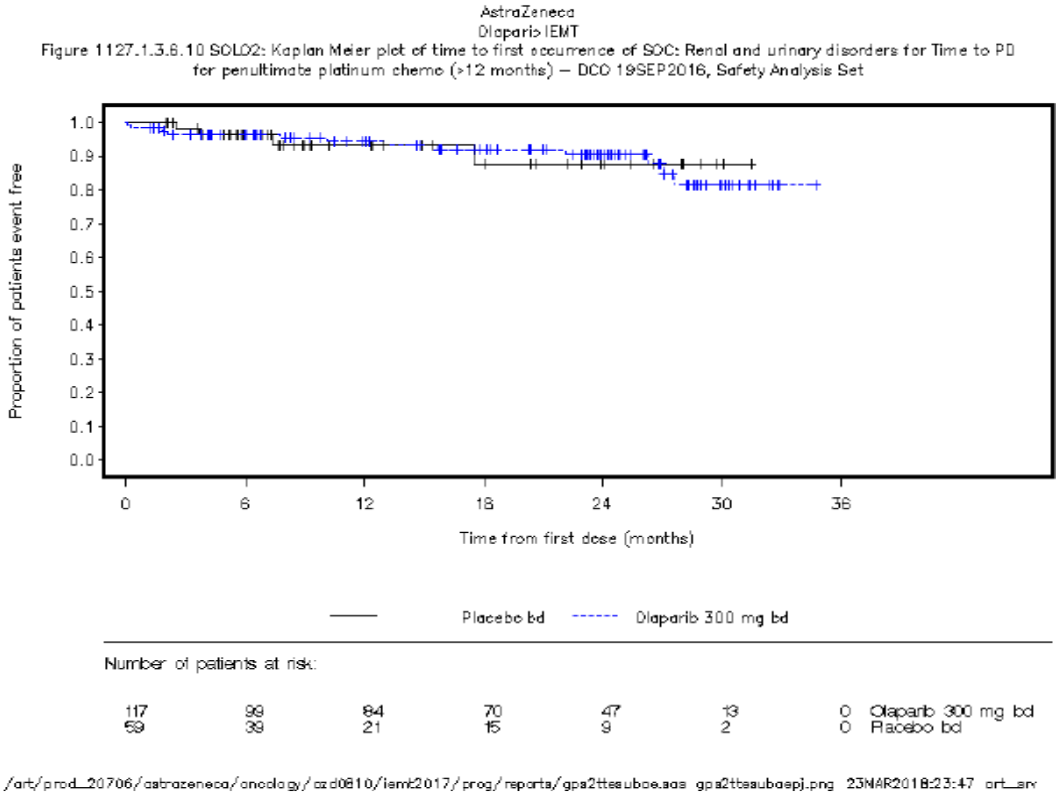


Abbildung 4G-450: Kaplan-Meier-Plot für Erkrankung der Nieren und Harnwege, Zeit bis Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie: >12 Monate aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

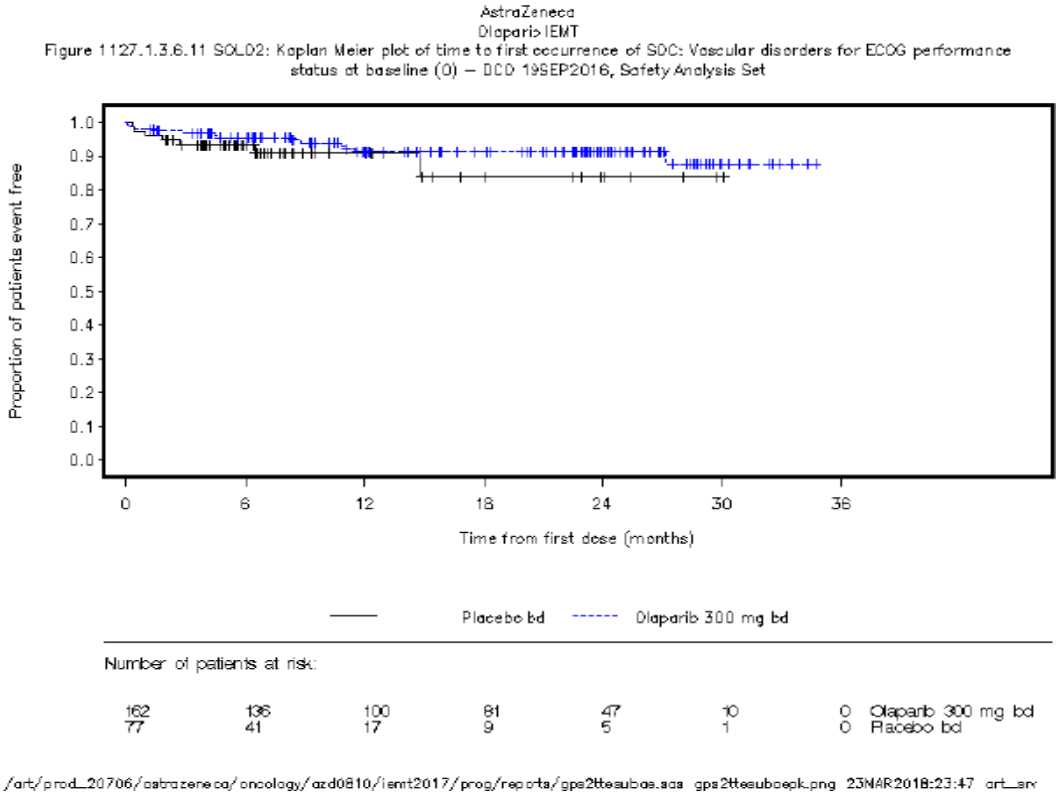


Abbildung 4G-451: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Gefäßerkrankungen, ECOG-PS: 0 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

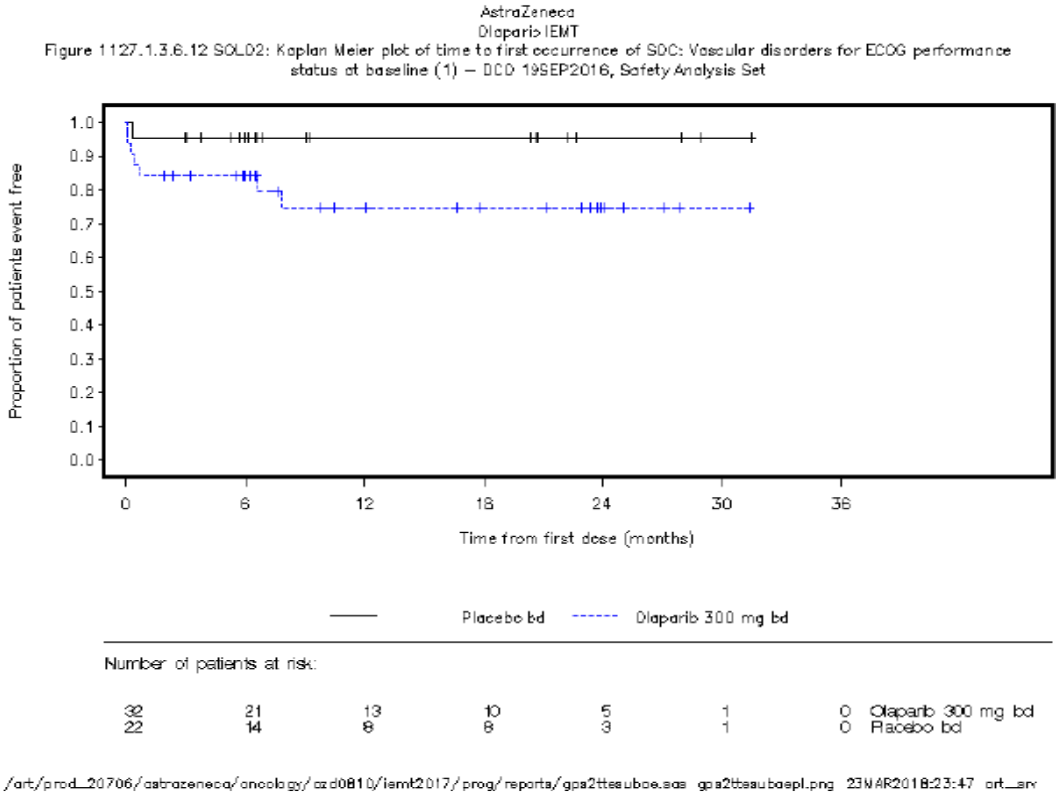


Abbildung 4G-452: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Gefäßerkrankungen, ECOG-PS: 1 aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

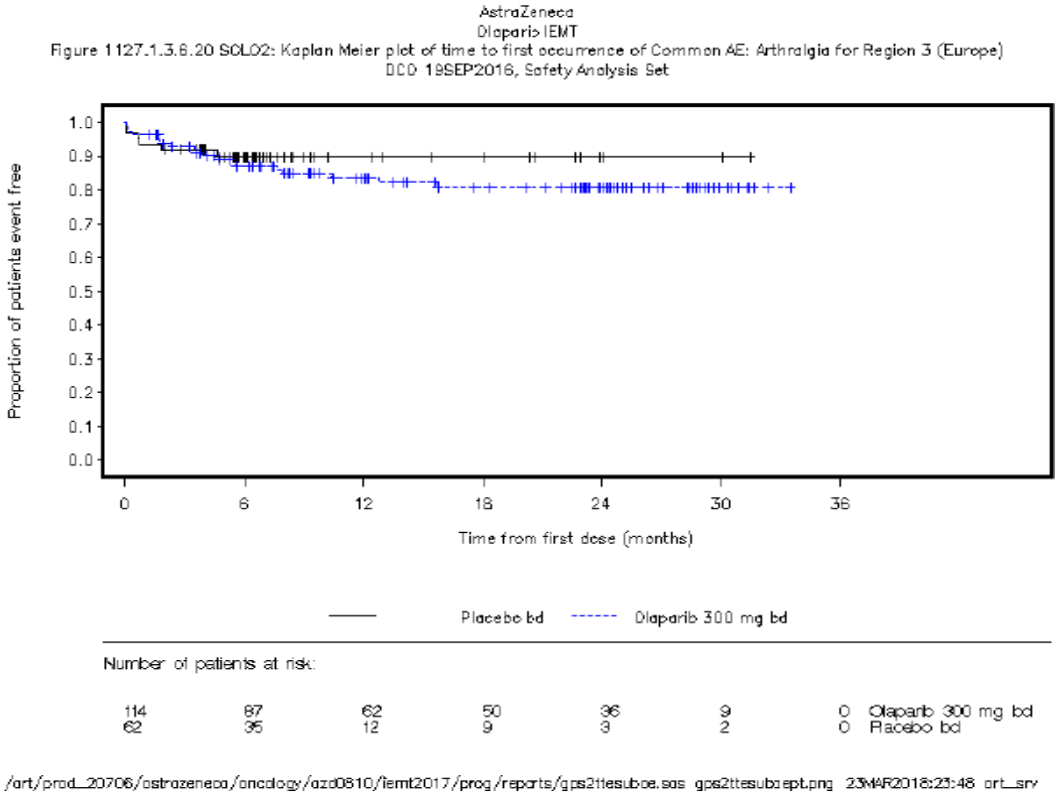


Abbildung 4G-453: Kaplan-Meier-Plot für Gelenkschmerzen, Region 3: Europa aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

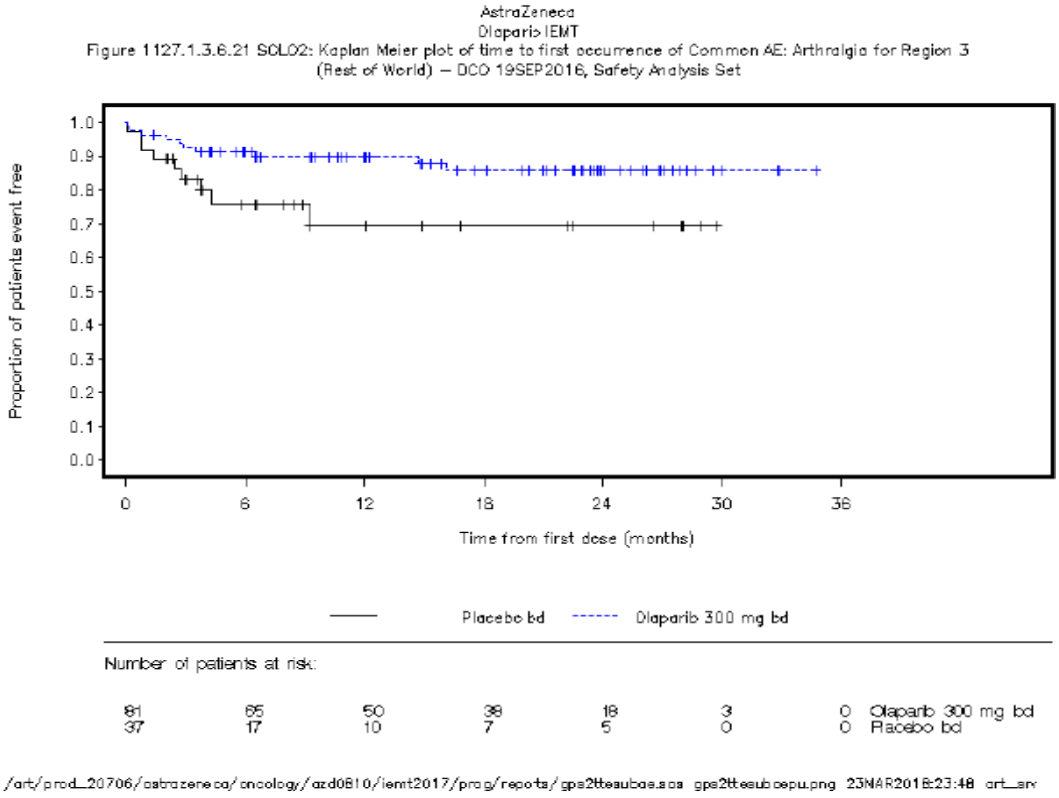


Abbildung 4G-454: Kaplan-Meier-Plot für Gelenkschmerzen, Region 3: Andere aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

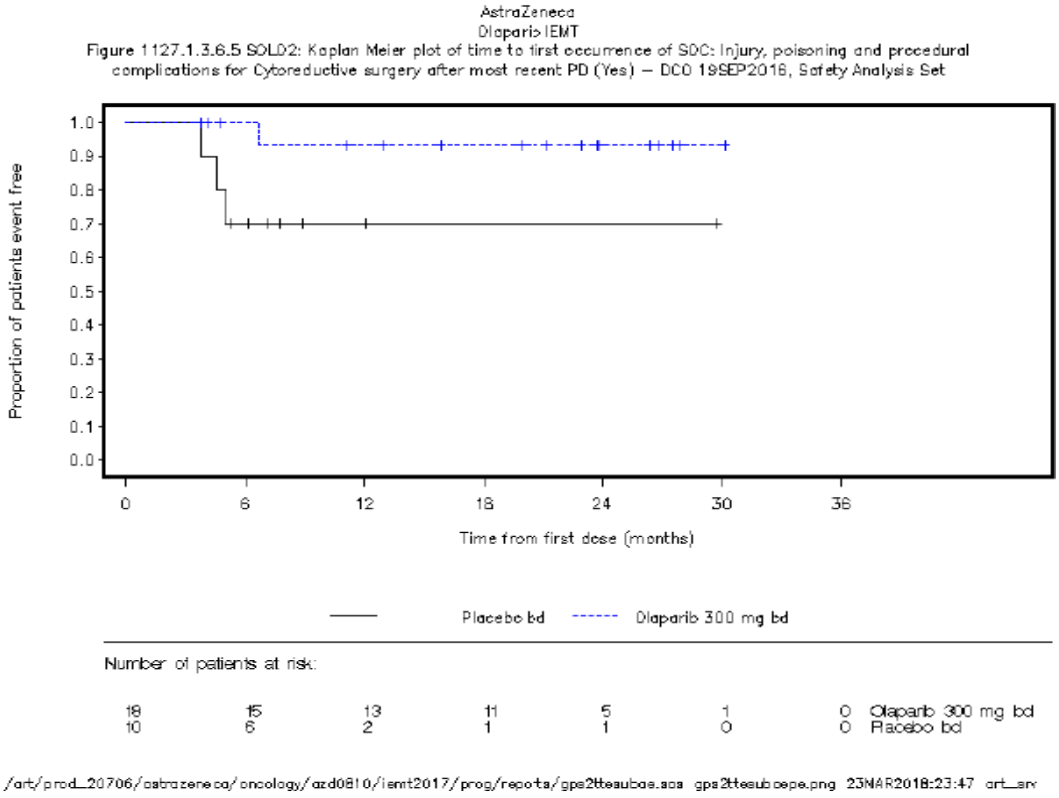


Abbildung 4G-455: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Ja aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo

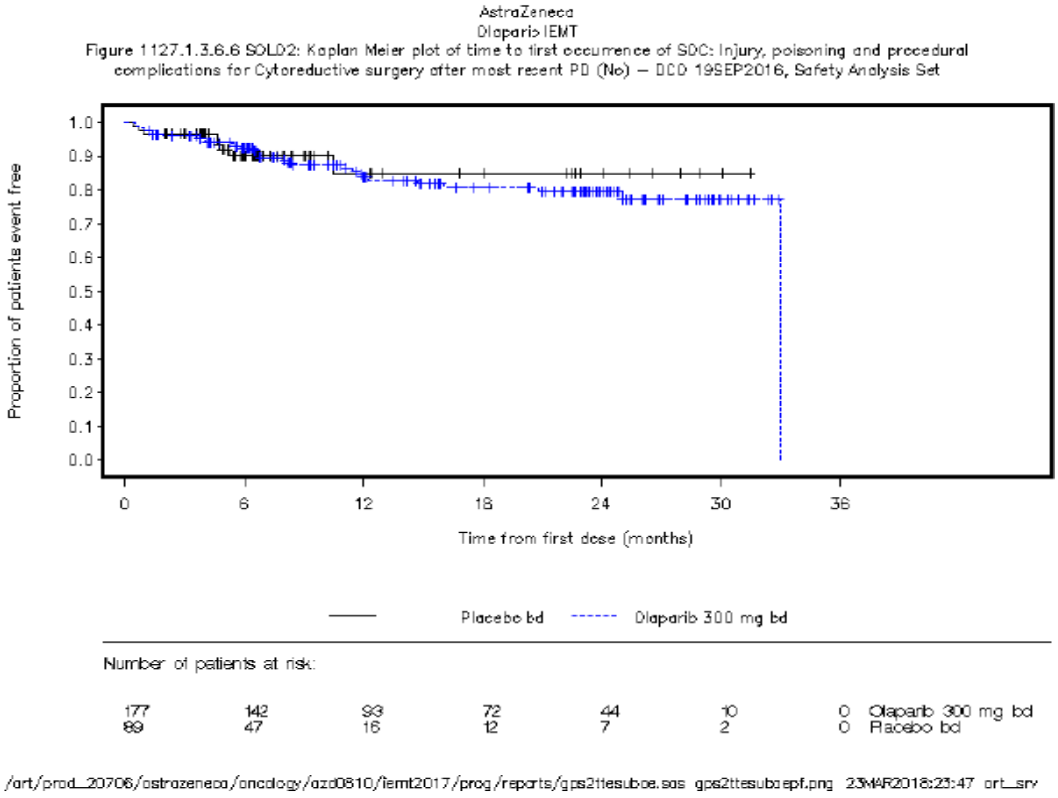


Abbildung 4G-456: Kaplan-Meier-Plot für SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Zytoreduktive Operation nach letzter Progression: Nein aus RCT (SOLO2); Olaparib vs. Placebo