

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (Rubraca®)

Clovis Oncology Germany GmbH

Modul 4A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/ oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

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

Stand: 26.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	49
4.2.5.3 Meta-Analysen	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	85
4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT	86
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	88
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	89
4.3.2 Weitere Unterlagen	89
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	89

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	89
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	90
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	90
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	90
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	93
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	93
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	93
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	94
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	94
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	94
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	96
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	98
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	102
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	107
4.3.2.3.2.1	Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Rucaparib.....	108
4.3.2.3.2.2	Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien – PLD und Topotecan.....	126
4.3.2.3.2.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen ..	141
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.4	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	228
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	266
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	281
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	281
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	285
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	299
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	300
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	300
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	300
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	300
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	301

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	302
4.7	Referenzliste.....	303
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	307
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	342
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	346
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	352
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	367
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	426

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®) ...	37
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Vergleichstherapie einer Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD.	41
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	90
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	91
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	92
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	92
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	94
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	94

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit PLD oder Topotecan	103
Tabelle 4-27: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-28: Liste der Studien mit der zVT– Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	105
Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	106
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	127
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	129
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gordon et al., 2001) – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	130
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Kaye et al., 2012) zum Zeitpunkt des Studieneintritts – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	131
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit den zwei Vergleichstherapien	137
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 und Studie10 2A) und aus weiteren Untersuchungen mit der zVT	139
Tabelle 4-40: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – weitere Untersuchungen	141

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	144
Tabelle 4-43: Ergebnisse des Cox Proportional Hazard Model für den Endpunkt invPFS1 aus ARIEL2 Teil 1 – weitere Untersuchungen	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) für Patientinnen unter Rucaparib (IEA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien	148
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	159
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR, ARIEL2 Teil 1 und Teil 2, Studie10 Teil 2A) – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR, ARIEL2 Teil 1 und Teil 2), Sicherheitspopulation – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR) für Patientinnen mit bestätigtem Ansprechen, Studie ARIEL2 und Studie10 Teil 2A – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens) für Patientinnen unter Rucaparib (IEA) aus weiteren Untersuchungen und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	169
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt (invORR), Meta-Analyse – weitere Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1, bewertet durch einen unabhängigen radiologischen Review, Meta-Analyse – weitere Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR), BRCA-Gruppe, bewertet durch den Prüfarzt, Meta-Analyse – weitere Untersuchungen	176
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	181
Tabelle 4-59: Übersicht der kategorisierten UE für Patientinnen mit mindestens einem Ereignis – weitere Untersuchungen.....	182

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad für die Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT bei $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie ARIEL2 – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT der Studie10 (Teil 2A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei $> 1\%$ der Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-66: Ergebnisse für fatale unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Studie ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge eines Therapieabbruchs bei mehr als zwei Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	204
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge eines Therapieabbruchs bei mehr als einer Patientin der Studie10 (Teil 2A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	205
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion bei mehr als $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	209
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion bei mehr als $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie10 Teil 2A– weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung bei mehr als zwei Patientinnen (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A)– weitere Untersuchungen	214
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit Rucaparib (IEA) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.	224
Tabelle 4-74: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Subgruppe „BRCA1 vs. BRCA2“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2, Teil 1 und 2)	229

Tabelle 4-75: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Subgruppe „gBRCA und sBRCA“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2, Teil 1 und 2)	231
Tabelle 4-76: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Subgruppe „BRCA1 vs. BRCA2“ sowie „PFI $\geq$ 6-12 Monate vs. PFI > 12 Monate“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie10 2A)	233
Tabelle 4-77: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter < 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)	258
Tabelle 4-78: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter $\geq$ 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)	259
Tabelle 4-79: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)	260
Tabelle 4-80: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „nicht weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)	261
Tabelle 4-81: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter < 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)	262
Tabelle 4-82: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter $\geq$ 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)	263
Tabelle 4-83: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)	264
Tabelle 4-84: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „nicht-weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)	265
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität aus ARIEL2 und Studie10 Teil 2A bzw. der integrierten Wirksamkeitsanalyse – weitere Untersuchungen	267
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit/ Verträglichkeit aus der ARIEL2 und Studie10 Teil 2A bzw. der integrierten Wirksamkeitsanalyse	271
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes Sicherheit/ Verträglichkeit aus ARIEL2 – weitere Untersuchungen	273
Tabelle 4-88: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate der Subgruppenanalyse der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A – weitere Untersuchungen.....	276
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die objektive Ansprechrate aus der integrierten Wirksamkeitsanalyse – weitere Untersuchungen	277
Tabelle 4-90: Matrix der dargestellten Endpunkte differenziert nach der Evidenzgrundlage.....	289
Tabelle 4-91: Ergebniszusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ARIEL2, Studie10 2A und der IEA für die Therapie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet (BRCA-Population und Wirksamkeits-/Sicherheitspopulation).....	289

Tabelle 4-92: Übersicht und Gegenüberstellung der Ergebnisse für die Rucaparib (IEA) und der zVT Topotecan (Gordon et al.) und PLD (Gordon et al. & Kaye et al.).....	291
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	299
Tabelle 4-94: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-95: Suche nach RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	323
Tabelle 4-96: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Tabelle 4-97: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit der zVT ...	346
Tabelle 4-98: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348
Tabelle 4-99 Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT	348
Tabelle 4-100: Liste der ausgeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	352
Tabelle 4-101: Liste der ausgeschlossenen Studien mit der zVT	355
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARIEL 2	367
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie10	384
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	404
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Publikation von Kaye et al. (2012)	410
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Publikation von Gordon et al. (2001).	418
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARIEL2	427
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für STUDIE 10 Teil 2A.....	436
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Publikation von Kaye et al. 2012	445
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Publikation von Gordon et al. (2001).....	452

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	88
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten und weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib	99
Abbildung 4-4 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten und weiteren Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PLD oder Topotecan	100
Abbildung 4-5: Studiendesign ARIEL2. (37)	117
Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie10 Teil 2. (36)	121
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der integrierten Wirksamkeitsanalyse und den eingeschlossenen Patientinnen aus den Studien ARIEL2 und Studie10 2A.	124
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für invPFS1 der tBRCA-Population und der Subgruppen non-tBRCA-LOH- und non-tBRCA-LOH+ - ARIEL2, Teil 1.	145
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve zur Bestimmung der Zeit bis zum ersten Progress (invPFS1) unter Monotherapie mit Rucaparib – IEA.	151
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven zur Bestimmung der Zeit bis zum ersten Progress für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich mit der progressionsfreien Zeit nach der letzten Chemotherapie – IEA.	152
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für die Gegenüberstellung der progressionsfreien Zeit in Abhängigkeit des Platinstatus (refraktär, resistent, sensitiv) - IEA.	153
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (DoR) – ARIEL2, Teil 1.	163
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens – ARIEL2, Teil 2.	164
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens – Studie10, Teil 2A.	164
Abbildung 4-15: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, BRCA-Gruppe – ARIEL2, Teil 1.	165
Abbildung 4-16: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, BRCA-Gruppe – ARIEL2, Teil 2.	166
Abbildung 4-17: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, Wirksamkeitspopulation – Studie10, Teil 2A.	166
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR), bewertet durch den Prüfarzt, Wirksamkeitspopulation – Meta-Analyse.	175

Abbildung 4-19 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) – Meta-Analyse.	175
Abbildung 4-20:Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen – Meta-Analyse.	176
Abbildung 4-21: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.	206
Abbildung 4-22: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.	207
Abbildung 4-23: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs – Studie10 Teil 2A.	208
Abbildung 4-24: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.	211
Abbildung 4-25: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.	212
Abbildung 4-26: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Dosisreduktion – Studie10 Teil 2A.	213
Abbildung 4-27: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.	217
Abbildung 4-28: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.	218
Abbildung 4-29: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion – Studie10 Teil 2A.	219
Abbildung 4-30: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – ARIEL2 Teil 1.	220
Abbildung 4-31: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – ARIEL2 Teil 2.	221
Abbildung 4-32: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – Studie10 Teil 2A.	222
Abbildung 4-33 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	235
Abbildung 4-34 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	236
Abbildung 4-35 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Rasse“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	237
Abbildung 4-36 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Rasse“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	238

Abbildung 4-37 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Region“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	239
Abbildung 4-38 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Region“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	240
Abbildung 4-39 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „ECOG Performance Status“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	241
Abbildung 4-40 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „ECOG Performance Status“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	242
Abbildung 4-41 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	243
Abbildung 4-42 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	244
Abbildung 4-43 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Patientinnen mit gBRCA- bzw. sBRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	245
Abbildung 4-44 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Patientinnen mit gBRCA- bzw. sBRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	246
Abbildung 4-45 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Detektionsmethode der BRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	247
Abbildung 4-46 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Detektionsmethode der BRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	248
Abbildung 4-47 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	249
Abbildung 4-48 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.....	250
Abbildung 4-49 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	251
Abbildung 4-50 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten)	

für die Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	252
Abbildung 4-51 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Progressionsfreies Intervall“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	253
Abbildung 4-52 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Progressionsfreies Überleben“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	254
Abbildung 4-53 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Platinstatus“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	255
Abbildung 4-54 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Einfluss des Platinstatus“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.	256
Abbildung 4-55: Forest Plot der Integrierten Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt invORR.	257
Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie ARIEL2.	381
Abbildung 4-57: Flow-Chart der Studie ARIEL2, Teil 1.	382
Abbildung 4-58: Flow-Chart der Studie ARIEL2, Teil 2.	383
Abbildung 4-59: Flow-Chart Studie10 (Patientinnen, die 600 mg Rucaparib zweimal täglich erhielten).	403
Abbildung 4-60: Flow-Chart Integrierte Wirksamkeitsanalyse.	409
Abbildung 4-61: Flow-Chart Kaye et al. (2012)	417
Abbildung 4-62: Flow-Chart Gordon et al (2001).	425

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BRCA	Breast CAner associated gene
BRCA1, BRCA2	Breast CAncer 1, Breast CAncer 2
CA-125	Tumormarker
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTA	Clinical Trial Assay
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EOC	epithelial ovarian carcinoma (epitheliales Ovarialkarzinom)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	Keimbahnmutation
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
HR	Hazard Ratio

HRD	Defizit in der homologen Rekombination
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEA	Integrated Efficacy Analysis (Integrierte Wirksamkeitsanalyse)
inv	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irr	independent radiology review (unabhängige radiologische Bewertung)
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
LOH	Loss of heteroxcygozity (Verlust der Heterozygotität)
LVFE	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht evaluierbar
non-BRCA	Patientinnen ohne BRCA-Mutation
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PFI	Progression Free Interval (prograssionsfreies Intervall)
PFS	Progression Free Survival (prograssionsfreies Überleben)
PLD	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin
PPE	palmar-plantare Erythrodyästhesie
PR	partial response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Cronrolled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RTL	Response Target Lesions (Ansprechen der Zielläsionen)
sBRCA	somatische BRCA-Mutation
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SLR	Systematische Literaturrecherche
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	tumor tissue alteration in BRCA1 or BRCA2, includes gBRCA and sBRCA (Mutation im Tumorgewebe)
TEAE	Treatment-emergent adverse event (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
TFR	Time to First Response (Zeit bis zum Ansprechen)
TFST	Time to First Subsequent anti-cancer Treatment (Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent anti-cancer Treatment (Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie)
TTE	Time To Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Besteht für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren, mit Rucaparib als Monotherapie ein medizinischer Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

Population

Eine geeignete Population bilden ausschließlich solche Patientinnen, welche entsprechend der Zulassung mit Rucaparib in der Indikation behandelt werden dürften. Dies sind erwachsene Frauen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.

Intervention

In den Studien ARIEL2 Teil 1 und 2 und Studie10 Teil 2A erhielten die Patientinnen zweimal täglich je 600 mg Rucaparib (oral), möglichst im Abstand von 12 Stunden.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Monotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) oder die Monotherapie mit Topotecan.

Endpunkte

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der verfügbaren Evidenz anhand patientenrelevanter Endpunkte.

ARIEL2

Innerhalb der Studie ARIEL2 werden die nachstehenden Endpunkte in dem hier vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben (OS) (nur ARIEL2 Teil 2, es liegen noch keine Ergebnisse vor)
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)

- invPFS
 - irrPFS
- Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)
- *Sicherheit / unerwünschte Ereignisse*
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
 - SUE,
 - UE mit Todesfolge,
 - UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
 - UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Studie10 2A

Innerhalb der Studie10 (Teil 2A) werden die nachstehenden Endpunkte in dem hier vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben (OS, es liegen noch keine Ergebnisse vor)
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben (invPFS)
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)

- *Sicherheit / unerwünschte Ereignisse*
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
 - SUE,
 - UE mit Todesfolge,
 - UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
 - UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Integrierte Wirksamkeitsanalyse

Die integrierte Wirksamkeitsanalyse (IEA – integrated efficacy analysis) schloss Patientinnen aus den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A ein. Alle 42 Patientinnen der Studie 10 Teil 2A waren Träger einer BRCA-Mutation und erhielten zuvor zwei bis vier Behandlungsregime und zeigten eine platinsensitive Erkrankung. Aus Teil 1 der Studie ARIEL2 wurden 24 Patientinnen eingeschlossen. Diese Patientinnen trugen nachweislich eine BRCA-Mutation und erhielten zuvor mindestens zwei Chemotherapien (einschließlich mindestens zwei Platin-basierter Therapien). Aus Teil 2 der Studie ARIEL2 wurden 40 Patientinnen mit BRCA-Mutation in die IEA eingeschlossen. Diese Patientinnen erhielten zuvor ebenfalls zwei bis vier Chemotherapien, einschließlich mindestens zwei Platin-basierter Regime. Es ergab sich für die IEA ein Patientenpool von insgesamt 106 Patientinnen. Es wurden folgende Endpunkte für diese Studienpopulation erhoben und ausgewertet:

- *Morbidität*
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - Progressionsfreies Überleben (invPFS)
- *Sicherheit/ Verträglichkeit*
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

- SUE
- UE mit folge eines Therapieabbruchs

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung herangezogenen, relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan und PLD in der hier beschriebenen Indikation erfolgte durch eine systematische bibliographische Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken. Die Suche erfolgte in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane. Weiterhin erfolgte eine systematisch durchgeführte Suche in Studienregistern (PharmNet.Bund, WHO-ICTRP, EU-CTR und clinicaltrials.gov).

Durch die systematische Suche wurden zwei relevante Studien identifiziert, deren Studienberichte für die Erstellung des Dossiers und die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A). Mittels der systematischen bibliographischen Literaturrecherche zur zVT konnte ein Review-Artikel (Lawrie et al.) (1) identifiziert werden, auf dessen Basis zwei weitere Publikationen – Gordon et al. und Kaye et al. - als relevant betrachtet wurden und für die weitere Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) zur Beantwortung der Fragestellung bewertet und wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Relevante Studien mussten in der Patientenpopulation, der Intervention und der Vergleichstherapie übereinstimmen. Ferner sollte mindestens ein Endpunkt untersucht worden sein.

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

Die relevanten Studien wurden zur Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte der identifizierten Studien ARIEL2 (Datenschnitt: 29. Februar 2016) und Studie10 (Datenschnitt: 30. November 2015), der Studienprotokolle, der Studienregistereinträge und der Volltextpublikationen sowie anhand weiterer Dokumente zur IEA als Meta-Analyse (Datenschnitt 10. April 2017) des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung vorgenommen.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß der Dossiervorgaben auf Studien- und auf Endpunktebene durchgeführt (vgl. Anhang 4-F). Da es sich bei den beiden für die Erstellung des Dossiers herangezogenen Studien (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A) um offene Interventionsstudien handelt, ist von einer hohen Verzerrung auf Studienebene auszugehen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für die Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns von der Bewertung ausgenommen.

Die zum deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen von Gordon et al. und Kaye et al. basieren auf zwei randomisierten, multizentrischen und offenen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. PLD und Olaparib (Kaye et al., 2012). Da es sich um offene Studien handelt, erfolgte keine Verblindung von Ärzten und Studienteilnehmern. Die Endpunkte wurden innerhalb der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Trotz einer nicht vorhandenen Verblindung von Ärzten und Studienteilnehmern wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ bewertet, es sind keine Faktoren erkennbar, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es wird somit geschlussfolgert, dass das Verzerrungspotenzial sowohl auf Endpunkt- als auch auf Studienebene als „niedrig“ einzustufen ist.

Die Studiendesigns und die Durchführung der Studien sind entsprechend der Vorgaben von CONSORT im Anhang 4-E des Moduls ausführlich dokumentiert.

Des Weiteren wurden zur Bewertung potenzieller Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen durchgeführt.

Jeder betrachtete Endpunkt wurde als patientenrelevant eingestuft. Die Ergebnisse wurden gemäß der jeweiligen Operationalisierung dargestellt. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse von Rucaparib als Monotherapie in der genannten Indikation mit denen der zVT (Topotecan bzw. PLD als Monotherapie) erfolgte über einen deskriptiven Vergleich. Für den deskriptiven Vergleich wurden die Ergebnisse der IEA (Rucaparib) und der Publikationen von Gordon et al. und Kaye et al. herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Grundlage für die Nutzenbewertung sind die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A. Zusätzlich wurde die IEA als Meta-Analyse dargestellt und für die Nutzenbewertung hinsichtlich des deskriptiven Vergleichs gegenüber der zVT Topotecan bzw. PLD vollumfänglich eingeschlossen.

Bei der **ARIEL2** Studie handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte, zweiteilige, offene, multizentrische Phase-II-Studie von Rucaparib als Monotherapie. Teil 1 der Studie umfasste Patientinnen mit mindestens einer vorausgegangenen Platin-basierten Therapie, deren Erkrankung als platinsensitiv klassifiziert wurde. In Teil 2 der Studie wurden Patientinnen mit

einer platin sensitiven oder platinresistenten Erkrankung eingeschlossen, die vorher mit drei bis vier Chemotherapien behandelt wurden.

Studie10 Teil 2A ist eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder anderen soliden Tumoren, die eine BRCA-Mutation (Keimbahn) tragen.

Die integrierte Wirksamkeitsanalyse fasst die klinischen Wirksamkeitsdaten einer ausgewählten Patientengruppe aus den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A zusammen, in denen Rucaparib zur Behandlung bei rezidivierendem Ovarialkarzinom untersucht wurde. Die IEA basiert auf den aggregierten Daten der offenen Phase-II-Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A. Eine Vergleichbarkeit war aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation, der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend gegeben.

Für den deskriptiven Vergleich von Rucaparib als zu bewertendes Arzneimittel mit der festgelegten zVT wurden zwei Publikationen identifiziert: **Gordon et al.** und **Kaye et al.**

Die Publikation von **Gordon et al.** beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase-III-Vergleichsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit von PLD bzw. Topotecan bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem Ovarialkarzinom, welches rezidierte oder nicht auf eine Platin-haltige Erstlinientherapie ansprach. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, eine Verdeckung wurde nicht beschrieben. Eine Gruppe erhielt PLD (50 mg/m² über eine Stunde, alle 28 Tage), die andere Gruppe Topotecan (1,5 mg/m², über 30 Minuten täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) als Studienmedikation. Alle geplanten Analysen wurden innerhalb der ITT-Population und in den Subpopulationen durchgeführt. Der Vergleich zwischen Topotecan und PLD erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden.

Die Publikation von **Kaye et al.** bezieht sich auf eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Olaparib (200 mg, bzw. 400 mg, zweimal täglich) und PLD (50 mg/m², alle 28 Tage) bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem epitheliale Eierstock-, primären Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2) und einer zusätzlichen Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie. Die Randomisierung (1:1 in die Behandlungsarme) erfolgte computerbasiert als Blockrandomisierung. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem BRCA-Status (BRCA1 bzw. BRCA2) und gemäß des Platinstatus (platin sensitive Erkrankung) mittels eines Interactive Voice Response System. Alle geplanten Analysen wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt und die Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen mittels adäquater statistischer Methoden verglichen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit/ Verträglichkeit einer Monotherapie mit Rucaparib bzw. einer Monotherapie mit der zVT Topotecan bzw. PLD wurde anhand mehrerer Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/ Verträglichkeit ermittelt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Auswertung der Daten zum „Gesamtüberleben“ war zum Zeitpunkt der Datenschnitte der Studien ARIEL2 (29.02.2016) und Studie10 Teil 2A (30.11.2015) nicht geplant. Eine abschließende Auswertung soll in den finalen Studienberichten nach Abschluss der beiden Studien erfolgen. Der jeweilige Studienabschluss ist für Juni 2019 (ARIEL2) bzw. April 2019 (Studie10) veranschlagt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (ARIEL2, Studie10 Teil 2A, IEA)

Die Studienergebnisse zeigen, dass Patientinnen mit einer BRCA-Mutation unter Rucaparib ein medianes PFS von 343 Tagen erreichten. Die Monotherapie mit Rucaparib reduzierte das Risiko einer frühzeitigen Krankheitsprogression dabei um etwa 75% (HR 0,248; 95%-KI [0,151; 0,407]; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis konnte ebenfalls in der IEA bestätigt werden (289 Tage). Auch zeigte die IEA für Patientinnen mit platin sensitiver bzw. platinresistenter Erkrankung eine (verlängerte) mediane progressionsfreie Zeit von 332 bzw. 282 Tagen.

Im deskriptiven Vergleich zeigte sich das PFS bei Patientinnen unter Rucaparib (41 Wochen) im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien z.T. mehr als doppelt so hoch. In der Publikation von Gordon et al. zeigten Patientinnen unter PLD ein PFS von 16,1 Wochen und unter Topotecan von 17,0 Wochen. Ein ebenso starker Effekt ist bei der Betrachtung des Stratifizierungsfaktors „Platinstatus“ zu erkennen. Patientinnen mit einer platin sensitiven Erkrankung zeigten unter PLD ein medianes PFS von 28,9 Wochen und unter Topotecan eines von 23,3 Wochen. Für Patientinnen mit einer platinresistenten Erkrankung betrug das mediane PFS unter PLD 9,1 Wochen, unter Topotecan 13,6 Wochen. Verglichen mit den Ergebnissen der IEA (Rucaparib) zeigt sich eine deutlich verlängerte mediane Zeit bis zu einem ersten Progress unter Therapie mit Rucaparib sowohl im Vergleich mit der ITT-Population als auch im Vergleich zu platin sensitiven (332 Tage) und platinresistenten Patientinnen (282 Tage). Im Vergleich zur Publikation von Kaye et al. zeigte sich ein verlängertes medianes PFS unter Rucaparib (IEA) mit 41 Wochen gegenüber dem medianen PFS von Patientinnen unter PLD mit 30,9 Wochen.

Die deutliche Verlängerung des PFS durch Rucaparib gegenüber der zVT in der hier präsentierten Indikation stellt eine klinisch relevante und patientenrelevante Verbesserung dar, weshalb zusammenfassend von einem **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für Rucaparib ausgegangen wird, der unter den vorliegenden methodischen Bedingungen jedoch **nicht quantifiziert** werden kann.

Tumoransprechen (ARIEL2, Studie10 Teil 2A, IEA)

Die bestätigte **objektive Ansprechrates (ORR)**, basierend auf einem vollständigen (CR) bzw. partiellen (PR) Ansprechen, betrug für die pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A 40,5 - 80,0% für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Betrachtet man die Ergebnisse der

Evaluierung in der Sicherheitspopulation bzw. der Wirksamkeitspopulation, so konnten für beide Studienteile (ARIEL2) geringere Ansprechraten ermittelt werden (ARIEL2 Teil 1: 33,0% innerhalb der Wirksamkeitspopulation, 32,4% innerhalb der Sicherheitspopulation; ARIEL2 Teil 2: 15,6% bzw. 15,3%). Innerhalb von Teil 2A der Studie10 betrug die bestätigte ORR 62,5%. Es wurde für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation durch alle beiden Studien hinweg eine höhere Ansprechraten ermittelt. Auch die IEA konnte diese Ergebnisse bestätigen. Die durch den Prüfarzt ermittelte bestätigte Ansprechraten (invORR) betrug 54,7%, die durch eine unabhängige radiologische Beurteilung erhobene Ansprechraten (irrORR) 44,3%.

Für Patientinnen unter PLD bzw. Topotecan (Gordon et al., 2001) wurde eine objektive Ansprechraten von 19,7% bzw. 17,0% ermittelt. 28,4% der Patientinnen unter PLD und 28,8% der Patientinnen unter Topotecan mit einer platinsensitiven Erkrankung zeigten ein objektives Ansprechen. In der Publikation von Kaye et al. wurde bei lediglich 18% der Patientinnen unter PLD ein objektives Ansprechen festgestellt. Der deskriptive Vergleich zwischen Rucaparib (IEA) und Topotecan bzw. PLD zeigte zusammenfassend, dass nahezu mehr als doppelt so viele Patientinnen unter einer Monotherapie mit Rucaparib ein objektives Ansprechen aufzeigten.

Für die **Dauer des Ansprechens** (DoR) wurde eine mediane Zeit von 234 Tagen (ca. 7,7 Monaten) bzw. 169 Tagen (ca. 5,6 Monaten) für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation aus Teil 1 bzw. Teil 2 der ARIEL2 festgestellt. Patientinnen aus Studie10 Teil 2A zeigten eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,8 Monaten. Diese Ergebnisse konnten ebenfalls innerhalb der IEA bestätigt werden (288 Tage, ca. 9,5 Monate, erhoben durch den Prüfarzt, 231 Tage, ca. 7,6 Monate, erhoben mittels einer Beurteilung durch zwei unabhängige Radiologen). Patientinnen unter PLD (Kaye et al., 2012) zeigten im Vergleich eine mediane Dauer des Ansprechens von 5,5 Monaten. Der deskriptive Vergleich zeigte dabei, dass Patientinnen mit einer BRCA-Mutation unter Rucaparib (IEA) eine um etwa 42% verlängerte mediane Dauer des Ansprechens besaßen als Patientinnen, die mit PLD behandelt wurden.

Innerhalb der pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A zeigte ein Großteil der Patientinnen eine **Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen** von mehr als 50% unter Behandlung mit Rucaparib. Ein gleiches Muster konnte innerhalb der IEA festgestellt werden. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der IEA und der Publikation von Kaye et al. zeigte, dass mehr Patientinnen unter Rucaparib eine Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen zeigten als Patientinnen, die mit PLD behandelt wurden.

Die ersichtlichen, jedoch rein deskriptiven Vorteile bezüglich eines verbesserten Tumorsprechens durch Rucaparib gegenüber der zVT in der hier präsentierten Indikation stellen eine klinisch relevante und patientenrelevante Verbesserung dar, weshalb zusammenfassend von einem **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für Rucaparib ausgegangen wird, der unter den vorliegenden methodischen Bedingungen jedoch **nicht quantifiziert** werden kann.

Sicherheit / Verträglichkeit*ARIEL2 Teil 1:*

Alle Patientinnen aus der Sicherheitspopulation erlitten im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten mit vergleichbaren Inzidenzen um 25% sowohl in der BRCA- als auch in der Gesamtpopulation auf. Mit 60,0% (BRCA) und 55,9% (gesamt) waren aufgetretene Erkrankungen des CTCAE-Grades ≥ 3 in ihren Inzidenzen vergleichbar. Ein Therapieabbruch aufgrund von UE erfolgte bei 7,5% (BRCA) bzw. 16,2% (gesamt) der Patientinnen. Eine Therapieunterbrechung bzw. eine Reduktion der Medikamentendosis war bei ca. 60 - 70% der Patientinnen, sowohl in der BRCA- als auch in der Gesamtpopulation, notwendig. Zwei Patientinnen (1,0%) verstarben an den Folgen eines aufgetretenen UEs. Diese UE waren eine Sepsis bzw. die Progression einer malignen Neoplasie. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten nicht auf.

Die am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen (nach SOC) in Teil 1 der ARIEL 2 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (100% BRCA, 96,6% gesamt), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47,5% BRCA, 93,2% gesamt), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (87,5% BRCA, 82,8% gesamt) sowie Erkrankungen des Nervensystems (85,0% BRCA, 67,2% gesamt). Die PT Fatigue (67,5% BRCA, 68,6% gesamt), Übelkeit (82,5% BRCA, 78,9% gesamt) und Abdominalschmerzen (35,0% BRCA, 28,9% gesamt) wurden am häufigsten dokumentiert.

ARIEL2 Teil 2

Wie auch in Teil 1 der Studie, erlitten in Teil 2 alle Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. SUE traten mit nahezu identischen Inzidenzen in der BRCA- und Gesamtpopulation auf (28,9% bzw. 28,8%). Im Gegensatz zum ersten Teil der Studie traten UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenzen unter 60% auf (55,3% BRCA, 59,9% gesamt). 14,4% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation und 13,2% der Patientinnen aus der BRCA-Population brachen die Studie aufgrund von UE ab. Eine Dosisreduktion war bei einer vergleichbaren Anzahl an Patientinnen notwendig (60,5% BRCA, 62,2% gesamt). Ein gleiches Bild zeichnete sich für die Anzahl an Patientinnen ab, die die Studie aufgrund von UE unterbrechen mussten. Insgesamt wurden zwei tödliche UE festgestellt, beide Todesfälle lagen in der Progression einer malignen Neoplasie begründet. In Teil 2 der Studie erkrankte eine Patientin an MDS.

Die am häufigsten aufgetretenen UE betrafen Erkrankungen (nach SOC) des Gastrointestinaltrakts (92,1% BRCA, 91,0% gesamt), kombinierte Asthenie/Fatigue (84,2% BRCA, 76,7% gesamt) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (83,8% BRCA, 89,8% gesamt). Aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ trat Übelkeit (82,5% BRCA, 78,9% gesamt), aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat Pyrexie (17,5% BRCA, 12,3% gesamt) als PT mit der jeweils größten Inzidenz auf.

Studie10 Teil 2A

In Studie10 Teil 2A erlitten, wie auch in der pivotalen Studie ARIEL2, alle Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Inzidenz von SUE betrug 40,5%, Nebenwirkungen des CTCAE-Grades ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 83,3% auf. In Summe verstarben drei Patientinnen an den Folgen von aufgetretenen UE. Bei zwei Patientinnen lag die Ursache in der Progression einer malignen Neoplasie begründet. Eine Patientin verstarb an den Folgen der Progression einer malignen Neoplasie in Kombination mit einer Hybernatriämie. Es trat kein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf. Die am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen (nach SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,6%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (92,9%) sowie Untersuchungen (88,1%). Die am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen (nach PT) waren Übelkeit (83,3%), Fatigue (69,0%) und Abdominalschmerzen (42,9%).

Integrierte Wirksamkeitsanalyse

Innerhalb der IEA erlitten alle Patientinnen im Laufe der jeweiligen Studien mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 35,8% der Patientinnen festgestellt. Die Inzidenz von Nebenwirkungen des CTCAE-Grades ≥ 3 lag bei 72,6%. Vier Patientinnen (3,8%) verstarben an den Folgen eines aufgetretenen unerwünschten Ereignisses. 20,8% der Patientinnen brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die Häufigkeiten für eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation bzw. für eine Dosisreduktion waren mit 65,1% bzw. 57,5% vergleichbar.

Im Zuge des deskriptiven Vergleichs von Rucaparib mit Topotecan und PLD (Gordon et al., 2001, Kaye et al., 2012) zeigten Patientinnen unter Rucaparib eine geringere Anzahl an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Topotecan. Beispielsweise trat Neutropenie bei der Behandlung mit Rucaparib bei 11,3% der Patientinnen auf, unter Topotecan wurde Neutropenie bei 81% der Patientinnen festgestellt. Auch zeigten weitere unerwünschte Ereignisse, z.B. Anämie (57,5% Rucaparib, 72% Topotecan) und Thrombozytopenie (13,2% Rucaparib, 65% Topotecan) geringere Inzidenzen bei Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen des CTCAE-Grades ≥ 3 . In der Publikation von Kaye et al. (2012) wurde hauptsächlich das Auftreten anderer Nebenwirkungen beschrieben, der Großteil dieser Nebenwirkungen wurde bei Patientinnen unter Rucaparib nicht festgestellt. Im Vergleich mit der Publikation von Gordon et al. konnten hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen und Inzidenzen Ähnlichkeiten erkannt werden. Beispielsweise trat Übelkeit sowohl unter Behandlung mit Rucaparib (IEA), als auch unter PLD mit ca. 6% auf, Fatigue wurde beispielsweise mit einer Inzidenz um 9% für je Rucaparib (IEA) und PLD (Gordon et al.) beobachtet.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der Monotherapie mit Rucaparib in den untersuchten Endpunkten zur Sicherheit/ Verträglichkeit einen positiven Trend gegenüber der zVT im deskriptiven Vergleich in der hier präsentierten Indikation aufweisen, weshalb zusammenfassend von einem **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für Rucaparib

ausgegangen wird, der unter den vorliegenden Bedingungen jedoch **nicht quantifiziert** werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zusammenfassend können die Studienergebnisse der Studien ARIEL2 und Studie10 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt werden, da sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind. Zudem konnten keine weiteren Einflussfaktoren entdeckt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen. Ebenso werden die Ergebnisse der Publikationen Gordon et al. und Kaye et al. als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt, da sich weder aus den demografischen Angaben noch aus den länderspezifischen Therapieempfehlungen der jeweiligen Studienstandorte Hinweise finden lassen, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen. Die Übertragbarkeit der im Dossier dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird demnach als gegeben angesehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier auf Basis der pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A, sowie auf Basis der integrierten Wirksamkeitsanalyse (IEA) die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen sowie Sicherheit/Verträglichkeit als unmittelbar patientenrelevante Endpunkte zur abschließenden Nutzenbewertung herangezogen. Zusätzlich wurde innerhalb dieser Endpunkte ein deskriptiver Vergleich mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD vorgenommen. Wegen des historischen, deskriptiven Vergleichs ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Auf Endpunktebene werden daher die Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Progressionsfreies Überleben

Eine Behandlung mit Rucaparib verlängert das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation signifikant. Im deskriptiven Vergleich mit Topotecan und PLD auf Basis der Publikationen von Gordon et al. sowie Kaye et al. konnte ein zeitlicher Vorteil im Sinne eines verlängerten PFS zugunsten von Rucaparib erkannt werden. Aufgrund einer limitierten Evidenzlage wird für die Gesamtbetrachtung des Endpunktes **PFS** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Behandlung mit Rucaparib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ausgegangen.

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ setzt sich aus den Endpunkten „objektive Ansprechrates (ORR)“, Dauer des Ansprechens (DoR) und „Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen“

(RTL) sowie „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TFR) zusammen. In den pivotalen Studien (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A) sowie in der IEA zeigte sich ein positiver Effekt innerhalb der beschriebenen Endpunkte. Ein positiver Trend für Rucaparib wurde auch innerhalb des deskriptiven Vergleichs mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan und PLD beobachtet. Insgesamt wird für die Endpunktgruppe **Tumoransprechen** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Rucaparib als Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ausgegangen.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der Sicherheit/ Verträglichkeit ist zu beachten, dass nicht ausschließlich die Einnahme der Studienmedikation für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich ist, es gilt auch die Spätfolgen mehrerer toxischer Chemotherapien zu berücksichtigen. Solche Therapien wirken sich mitunter langfristig auf einen Organismus aus, können die Anfälligkeit von Erkrankungen erhöhen oder selbst der Auslöser für unerwünschte Ereignisse sein. Unter Berücksichtigung dieser Umstände wurde innerhalb der pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A dennoch ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil von Rucaparib festgestellt. Diese Ergebnisse wurden durch den deskriptiven Vergleich unterstützt. Unter Berücksichtigung der limitierten Evidenzlage wurde ein positiver Trend im Vergleich zu Topotecan gesehen, im Vergleich zu PLD konnten ähnliche Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Es wird daher in der Endpunktkategorie **Sicherheit/ Verträglichkeit** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Rucaparib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ausgegangen.

Fazit

Der Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber einer Monotherapie mit Topotecan und PLD in der vorliegenden Indikation basiert auf den Vorteilen dargestellt durch die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Sicherheit/ Verträglichkeit. Die Daten zeigen auf, dass Rucaparib das progressionsfreie Überleben der Patientinnen im Vergleich zu Topotecan und PLD deutlich verlängert. Patientinnen sprechen zudem besser auf die Therapie mit Rucaparib an und es waren keine Nachteile bezüglich aufgetretener unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Topotecan und PLD erkenntlich. Die Bewertung basiert dabei auf einem deskriptiven Vergleich einzelner Studienarme, sodass die Ergebnissicherheit eingeschränkt ist. Demnach entspricht dies in der Gesamtschau einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** auf Basis der verfügbaren Evidenz in dem hier dargestellten Anwendungsgebiet des platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

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.

Fragestellung

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.“

Ziel dieses Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der genannten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Monotherapie mit Topotecan oder einer Monotherapie mit PLD (2).

Kurze Einleitung in das Indikationsgebiet

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Eierstöcke und die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebsart (3). Dennoch gilt das Ovarialkarzinom als seltene Erkrankung, die nur 3,5 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen ausmacht. Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation weisen dabei ein erhöhtes Krankheitsrisiko auf (4-6). Das

Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung hohen Schweregrades, die aufgrund anfänglich unspezifischer Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, wenn eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Zirka 75 % der Patientinnen erleiden ein bis zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie ein Tumorrezidiv (7). Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit per Definition unheilbar. Zirka 5,6 % der deutschen Frauen versterben an Eierstockkrebs (8). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 30-40 % (3, 8).

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom werden nach Erstdiagnose zunächst einer operativen Tumoresektion unterzogen. Das Ziel der Primäroperation ist eine makroskopisch vollständige Resektion. Im Anschluss erhalten die Patientinnen meist eine Platin-haltige Chemotherapie in der Erstlinie. Die Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien sind jedoch durch (kumulative) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit limitiert (9-11). Erfährt die Patientin ein Rezidiv, erfolgt eine Rezidivtherapie. Nach Abschluss dieser Therapie stellt die Durchführung einer Erhaltungstherapie eine wichtige Möglichkeit dar, die Zeit bis zum nächsten Progress signifikant zu verlängern (12). Trotz der jüngsten Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in der hier beschriebenen Indikation A (Behandlung mit Rucaparib) noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien geringerer Toxizität, mit tolerierbaren Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit.

Rucaparib zeigte eine günstige und dauerhafte Wirkung bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation, deren Krebserkrankung gegenüber Platin-basierten Arzneimitteln sensibel war. Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in zwei laufenden Studien mit 106 Patientinnen nachgewiesen, wobei die kombinierten Ergebnisse aus den beiden Studien ergaben, dass von den 79 Patientinnen, deren Erkrankung auf Platin-basierte Arzneimittel ansprach, 65% (51 Patientinnen) auf die Behandlung mit Rucaparib ansprachen und das Ansprechen durchschnittlich 294 Tage (ungefähr 10 Monate) andauerte (13). Für Patientinnen, die nicht länger mit Platin-basierten Arzneimitteln behandelt werden können und daher über eingeschränkte Therapieoptionen verfügen, wird dieser Nutzen als klinisch relevant betrachtet.

Aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner Eigenschaften (siehe ebenfalls Modul 2) stellt Rucaparib im Gegensatz zu Chemotherapien eine zielgerichtete Therapie dar und adressiert den medizinischen Bedarf bei Hochrisikopatientinnen mit BRCA-mutierten Tumorzellen. Für die Therapie eines auftretenden Rezidivs bei Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinom (Indikation A) steht neben den zurzeit angezeigten Platin-haltigen Chemotherapien noch kein PARP-Inhibitor auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Rucaparib stellt in dieser Indikation demzufolge als erster Wirkstoff seiner Klasse eine innovative, zielgerichtete neue therapeutische Option dar, die es erlaubt, die oft schweren Nebenwirkungen von Kombinations-Chemotherapien zu umgehen.

Ovarialkarzinome sind selten, und Rubraca wurde von der EMA am 10. Oktober 2012 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen (13, 14). Grundlage der Zulassung in Europa vom 24.05.2018 bildete die integrierte Wirksamkeitsanalyse („integrated

efficacy analysis“, IEA) basierend auf den zulassungsrelevanten Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A, welche alleinig die Subpopulationen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapie-Regimen, für beide Studien gemeinsam betrachtete (n = 106 Patientinnen). In der kombinierten Analyse der IEA waren 79 Patientinnen mit platin sensitiver und 27 Patientinnen mit platinresistenter/ refraktärer Erkrankung eingeschlossen. Neben der IEA werden auch die Daten der Einzelstudien in diesem Nutzendossier dargestellt und zur Nutzenbewertung von Rucaparib herangezogen.

Patientenpopulation

Rucaparib (Rubraca®) ist zugelassen als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.“ Der Zusatznutzen von Rucaparib wird für diese Patientenpopulation als Zielpopulation bestimmt.

Intervention

Rucaparib ist als Monotherapie und nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich und muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen besitzt. Rucaparib ist in Form von Tabletten mit 200 mg, 250 mg und 300 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis von Rucaparib beträgt zweimal täglich 600 mg, dies entspricht einer absoluten Tagesdosis von 1.200 mg. Die Einnahme sollte in 28-tägigen Zyklen als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen erfolgen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen fortgeführt werden (13).

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. September 2018 (2018-B-137), hat der G-BA die Monotherapie mit Topotecan oder die Monotherapie mit PLD als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) benannt (2). Clovis Oncology folgt dieser Entscheidung des G-BAs und stellt den Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber einer Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD dar.

PLD ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen First-Line-Chemotherapie“ (15). PLD ist damit im Anwendungsgebiet zugelassen und in der Leitlinie zur Behandlung von rezidiertem Ovarialkarzinom empfohlen, wenn eine Platin-basierte Therapie keine Option ist (3, 16).

Topotecan ist angezeigt als Monotherapie zur „Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer First-Line- oder Folgetherapie“ (17). Topotecan ist damit im Anwendungsgebiet zugelassen. Die in der Leitlinie empfohlene Anwendung von Topotecan entspricht zudem den Vorgaben der Zulassung (3, 16).

Endpunkte

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) werden die für die Indikation patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, die den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit zugeordnet werden.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt und z.T. zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS, noch keine Ergebnisse in ARIEL2 und Studie10)

Morbidität

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben:

- Progressionsfreies Überleben (PFS1)
- Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Behandlungsbedingten Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events, TEAE)
 - Unerwünschte Ereignisse (UE),
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
 - Schwerwiegende UE (SUE),
 - UE mit Todesfolge,
 - UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
 - UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Studientypen

Zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) sind die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 (Datenschnitt vom 29. Februar 2016) und Studie10 Teil 2A (Datenschnitt vom 30. November 2015) zu betrachten, der Vollständigkeit halber werden alle Teile der Studie10 kurz beschrieben. Zudem wurden im Rahmen der IEA (Datenschnitt vom 10. April 2017) alle Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapie-Regimen aus ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2) und Studie10 Teil 2A zusammengefasst und auf ihr objektives Ansprechen und die Dauer des Ansprechens hin analysiert. Zum Vergleich von Rucaparib gegenüber der zVT „Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD“ wird ein deskriptiver Vergleich der IEA (Rucaparib) und den Studien beschrieben durch Gordon et al. (18) und Kaye et al. (19) dargestellt. Detaillierte Informationen zu den jeweiligen Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dokumentiert.

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.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Rucaparib (Rubraca®), das als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierte Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren“ eingesetzt wird, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA (20) vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Rucaparib spezifiziert.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®):

Patientenpopulation

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.

Intervention

Die empfohlene Dosis der Monotherapie mit Rucaparib beträgt zweimal täglich 600 mg, dies entspricht einer absoluten Tagesdosis von 1.200 mg. Rucaparib ist als Tablette mit 200 mg, 250 mg und 300 mg erhältlich.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Rucaparib gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht (21).

Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Rucaparib wird in diesem Dossier im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Der G-BA bestimmte Topotecan bzw. PLD als Monotherapie als die zVT für Rucaparib in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für die Nutzenbewertung wurden solche Studien als geeignet betrachtet und eingeschlossen, in denen die zVT gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation und dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet verabreicht wurde bzw. Studien mit Rucaparib als Intervention und ohne Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapie.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA (§3 Absatz 1, 5. Kapitel, Stand: 5. Juli 2018) sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Ein patientenrelevanter therapeutischer Nutzen des Arzneimittels bezieht sich dabei insbesondere auf die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität (20).

Für das vorliegende Dossier wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und gemäß Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und dem bisherigen Vorgehen bei Nutzenbewertungen seitens des IQWiG/ G-BA die Anforderungen an

das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden demnach nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Sicherheit/ Verträglichkeit berichten.

Studientypen

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)) am besten geeignet. Da es sich bei dem platinsensitiven, rezidierten oder progressiven, *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit nachgewiesenen BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) um eine schwerwiegende, lebensbedrohliche und seltene Krebsform mit geringen Patientenzahlen handelt, wurden in die Suche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auch einarmige Studientypen trotz des geringeren Evidenzlevels eingeschlossen.

Studiendauer

Es gab keine Einschränkungen der Studiendauer, solange Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit/ Verträglichkeit vorhanden waren.

Publikationstyp

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten vorliegen. Aus diesem Grund wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®)

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
	E0	A0
Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
	E1	A1
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven, rezidierten oder progressiven, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.	Abweichende Studienpopulation.
	E2	A2
Intervention	Monotherapie mit Rucaparib in der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 600 mg.	Abweichende Dosierung oder Applikationen, bzw. abweichende Intervention.
	E3	A3
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
	E4	A4
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Keine Patientenrelevante Endpunkte werden erhoben.

	E5	A5
Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen. RCT und andere Studientypen.	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews.
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
	E7	A7
Sprache	Westeuropäische Sprache.	Keine westeuropäische Sprache.
	E8	A8
Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials).

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die zweckmäßige Vergleichstherapie einer Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD:

Patientenpopulation

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.

Intervention

Der Zusatznutzen von Rucaparib wird in diesem Dossier im Vergleich zu den Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD als Monotherapie untersucht. Daher wurden hier Studien mit der Intervention Topotecan bzw. PLD als Monotherapie gesucht, die gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation verabreicht wurden.

Vergleichstherapie

Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapie von Studien mit Topotecan oder PLD als Intervention vorgenommen.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA (§3 Absatz 1, 5. Kapitel, Stand: 5. Juli 2018) sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Ein patientenrelevanter therapeutischer Nutzen des Arzneimittels bezieht sich dabei insbesondere auf die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität (20).

Für das vorliegende Dossier wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und gemäß Einschätzung des pU und dem bisherigen Vorgehen bei Nutzenbewertungen seitens des IQWiG/ G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden demnach nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Sicherheit berichten.

Studientypen

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)) am besten geeignet. Da es sich bei dem platinsensitiven, rezidierten oder progressiven, *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit nachgewiesenen BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) um eine schwerwiegende, lebensbedrohliche und seltene Krebsform mit geringen Patientenzahlen handelt und die Möglichkeit eines randomisierten Studiendesigns dadurch nicht immer gegeben ist, wurden ebenfalls einarmige Studientypen mit geringerem Evidenzlevel berücksichtigt.

Studiendauer

Es gab keine Einschränkungen der Studiendauer, solange Ergebnisse zu mindestens einem der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit vorhanden waren.

Publikationstyp

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten vorliegen. Aus diesem Grund wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen

lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Vergleichstherapie einer Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD.

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
	E0	A0
Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
	E1	A1
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven, rezidierten oder progressiven, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.	Abweichende Studienpopulation.
	E2	A2
Intervention	Topotecan bzw. PLD als Monotherapie.	Abweichende Intervention.
	E3	A3
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
	E4	A4
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Keine Patientenrelevante Endpunkte werden erhoben.
	E5	A5

Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen. RCT und andere Studientypen.	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews.
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
	E7	A7
Sprache	Westeuropäische Sprache.	Keine westeuropäische Sprache.
	E8	A8
Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials).

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.

Die bibliographische Literaturrecherche dient zur Identifizierung eines vollständigen Studienpools mit Studien, die mit Rucaparib und der benannten zVT (Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD) durchgeführt wurden. Daher beinhaltete die Suche publizierte Ergebnisse (randomisierte und nicht-randomisierte Studien) mit Rucaparib und Topotecan bzw. PLD, die für die weiteren Untersuchungen zur Beurteilung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen wurden. Die primäre Recherche erfolgte am 15.10.2018, die Aktualisierung erfolgte entsprechend der initialen Suchstrategie erneut am 17.01.2019. Nach Maßgabe der Dossiovorlage des G-BA wurde die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Ovid sowie der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library begrenzt.

Für jede Datenbank wurden individuelle Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern. Die Ergebnisse der Studiensuchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2

dargestellt. Die Liste der ausgeschlossenen und im Volltext gesichteten Studien ist in Anhang 4-C zu finden.

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](http://www.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 0 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.

Für die Identifikation von relevanten Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 17.12.2018

(18.12.2018) in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <http://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/>).

Die Suche umfasste Studien (alle Studientypen) mit Rucaparib sowie Studien mit der benannten zVT Topotecan bzw. PLD.

Die detaillierten Suchstrategien der jeweiligen Studienregister sowie die Ergebnisse der einzelnen Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D beschrieben, die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurden in das Literaturarchivierungsprogramm Endnote (Version X9) exportiert und dort gespeichert. Zunächst wurden alle Duplikate (und weitere Mehrfachkopien) gekennzeichnet und entfernt.

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) zur Beantwortung der Fragestellung bewertet und wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und dieser entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: In einem ersten Schritt wurden alle nicht relevanten Treffer der Suche auf Basis der Informationen in Titel und Abstract ausgeschlossen. Bei Treffern, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten und in Fällen, in denen die Eignung sichergestellt werden musste, wurde der Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurden alle relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien dokumentiert und die ausgeschlossenen Studien in Anhang 4-C festgehalten.

Studienregisterrecherche

Die Ergebnisse der jeweiligen Studienregister wurden in einem Dokument zusammengeführt und alle Studien anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden Duplikate ausgeschlossen und die

verbleibenden Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst. Nach dem Screening wurden alle relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien dokumentiert und die ausgeschlossenen Studien im Anhang 4-D festgehalten.

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 dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt, um anhand dessen die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Zulassung zugrunde liegenden Studien abzuschätzen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan sowie weiteren vom pU zur Verfügung gestellten Dokumente.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden die vom G-BA in der Verfahrensordnung und die in Anhang 4-F genannten Fragestellungen und Kriterien herangezogen:

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 Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des intention-to-treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden die Studien im Einzelnen evaluiert.

Dabei wurde das Verzerrungspotential entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotential deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte dennoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus der Nutzenbewertung. Diese Ergebnisse wurden in die Diskussion um heterogene Studienergebnisse und Sicherheit der Schlussfolgerung aufgenommen.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Bei der ARIEL2 Studie und der Studie10 handelt es sich um zwei nicht randomisierte Interventionsstudien mit Rucaparib. Informationen hinsichtlich des Designs und der Methodik der relevanten eingeschlossenen Studien wurden, sofern vorhanden aus den Studienprotokollen und Studienberichten der Studien bzw. den Primärpublikationen (für die Studien zur zVT Topotecan bzw. PLD) extrahiert und in den jeweiligen Abschnitten unter Abschnitt 4.3.2.4 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Interventionsstudien

Zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren, wurden zwei Studien von Rucaparib herangezogen. Dabei handelt es sich um die ARIEL2 Studie, eine einarmige, nicht randomisierte, zweiteilige, offene, multizentrische Phase-II-Studie von Rucaparib und die Studie 10 (Teil 2A relevant), eine offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Behandlung von Patienten mit Ovarialkarzinom oder anderen soliden Tumoren, die eine BRCA-Mutation (Keimbahn) tragen. Zudem diente eine integrierte Wirksamkeitsanalyse (IEA) der Beurteilung von Rucaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapielinien aus der Studie10 Teil 2A und ARIEL2 Teil 1 und 2.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der zu untersuchenden Patientenpopulation werden folgende Patientencharakteristika der ARIEL2 Teil 1 und Teil 2 sowie der Studie10 Teil 2A (und damit der integrierten Wirksamkeitsanalyse (IEA)) zu Studienbeginn erhoben und entsprechend der oben genannten Vorgaben im Dossier betrachtet:

- **Demographische Charakteristika**
 - Alter / Altersgruppen (in Jahren)
(Altersgruppen: ≤ 50 , 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, > 90)
 - Rasse (Indianer oder indigene Völker Alaskas, Asiaten, Schwarze/Afro-Amerikaner, Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner, Weiße, andere)
 - Ethnie (Studie10)
 - Geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Andere)
 - Body Mass Index (kg/m^2)
 - ECOG Performance Status zur Baseline (0, 1, ≥ 2)
 - Größe
- **Krankheitscharakteristika**
 - Zeit seit Diagnose des Ovarialkarzinoms (in Monaten)
(≤ 3 , $> 3-6$, $> 6-12$, $> 12-24$, > 24)
 - Lokale HRD-Mutation (BRCA1, BRCA2) (Studie10 2A)
 - BRCA Mutation (Studie10 2A)
 - Keimbahn BRCA Mutation erkannt (Studie10 2A)
 - Klassifikation des Ovarialkarzinoms (epithelial, peritoneal, Eileiter, keine Differenzierung)
 - Histologische Klassifikation (serös, endometrisch, gemischt)
 - Histologischer Grad (*high-grade*, *low-grade*)
 - FIGO-Stadium
- **Vorherige Therapien zur Behandlung von Karzinomen**
 - Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime (0, 1, 2, 3, 4, 5, >5)
 - Anzahl vorheriger Antikrebstherapien (0, 1, 2, 3, 4, 5, >5)
 - Anzahl vorheriger Platin-Regime (0, 1, 2, 3, >3)
 - Progressionsfreies Intervall nach der letzten Platinbehandlung (in Monaten)
(<6 , $\geq 6-12$, $>12-24$, >24)
 - Bestes Ansprechen nach der letzten Platin-basierten Therapie

- Platinstatus der Patientin nach Platin-basierter Behandlung (sensitiv, refraktär, resistent)

Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Die zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/ Verträglichkeit von Rucaparib in dem hier genannten Anwendungsgebiet herangezogenen Operationalisierungen gehören zu den standardmäßigen Messungen/ Erhebungen im Fachbereich der Onkologie und werden demnach für den Einsatz in diesen Studien als angemessen erachtet. Die im Dossier dargestellten Endpunkte werden bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)
 - OS wird nach Fertigstellung der Studien für ARIEL2 Teil 2 und Studie10 2A final ausgewertet

Morbidität

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben und operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - invPFS
 - ARIEL2 Teil 1
 - invPFS wird nach Fertigstellung der Studien final für die Studie10 2A und Teil 2 von ARIEL2 ausgewertet
 - IEA
 - irrPFS
 - irrPFS wird nach Fertigstellung der Studien final in Studie10 2A und den Teilen 1 und 2 von ARIEL2 ausgewertet
- Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - ARIEL2 Teil 1 und Teil 2
 - Studie10 Teil 2A
 - IEA
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - ARIEL2 Teil 1 und Teil 2
 - Studie10 Teil 2A
 - IEA
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - ARIEL2 Teil 1 und Teil 2

- Studie10 Teil 2A
- IEA
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)
 - ARIEL2 Teil 1 und Teil 2
 - Studie10 Teil 2A
 - IEA

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen der ARIEL2 Teil 1 und 2 sowie Studie10 Teil 2A
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
 - SUE,
 - UE mit Todesfolge,
 - UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
 - UESI
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Erhöhung von Sicherheit und Verträglichkeit oder einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Nutzenkategorien werden durch die genannten Endpunkte abgebildet.

Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung und Darstellung finden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert maßgeblich auf der Hauptanalyse, deren Ergebnissicherheit durch Subgruppenanalysen gestützt wird.

Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte***Mortalität****Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben drückt Mortalität adäquat aus. Die Verlängerung des Überlebens ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der unter anderem auch in Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln festgelegt ist. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Tod ist unumstritten ein höchst relevanter Endpunkt für die betroffenen Patientinnen.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

In ARIEL2 Teil 1 sowie in Studie10 Teil 2A wurde PFS definiert als die Anzahl der Tage von der ersten Dosis Rucaparib bis zur Krankheitsprogression ermittelt durch die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) v1.1 Kriterien (+ 1 Tag, festgestellt durch den Prüfarzt) oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Patientinnen ohne dokumentiertes Ereignis einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Tumorbeurteilung zensiert oder zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rucaparib, wenn keine post-Baseline Tumorbeurteilung stattgefunden hat. Das Cox Proportional Hazard Model wurde verwendet, um PFS zwischen den molekular definierten HRD-Subgruppen zu vergleichen. Falls abschätzbar, wird der Median zusammen mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit fortschreitender Erkrankung (PD, progressive disease) und die Anzahl der zensierten Patientinnen wird ebenfalls präsentiert. Das Hazard Ratio mit dem 95%-KI und der p-Wert werden für den Vergleich der tBRCA-Gruppe im Vergleich zu non-tBRCA-LOH- und für non-tBRCA-LOH+ im Vergleich zur non-tBRCA-LOH- -Untergruppe dargestellt. Der Endpunkt PFS wird für die Sicherheitspopulation analysiert, d.h. in allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe PFS

Zur Betrachtung der Patientenrelevanz des Endpunkts PFS müssen zunächst methodische Schwierigkeiten und Limitationen in der Aussagekraft des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt werden. Das Gesamtüberleben ist als distaler Endpunkt durch die Anwendung zahlreicher Postprogressionstherapien beeinflusst und bedarf einer beträchtlichen Beobachtungszeit. Durch die Studienmedikation bedingte Effekte auf das Gesamtüberleben sind aus verschiedenen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar (22). Aufgrund ethischer Notwendigkeit muss den Studienteilnehmerinnen die Möglichkeit gegeben werden, nach einer Progression, in eine klinisch aktive Therapie zu wechseln. Zudem erhalten Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Verlauf ihrer Krankheit meist verschiedenste Postprogressionstherapien. Entsprechend häufig ist die methodische Erfassung des Gesamtüberlebens in onkologischen Phase-III-Studien erschwert und die Aussagekraft der Daten limitiert. Speziell in der

komplexen, palliativen Therapiesituation von Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom, welche sequenziell über mehrere Rezidive hinweg behandelt werden, ist die adäquate, ethisch korrekte Erhebung des Gesamtüberlebens schwierig.

In Anbetracht der mit der Erhebung des Gesamtüberlebens verbundenen Komplikationen, stellt PFS einen angemessenen Endpunkt zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit dar, der unbeeinflusst durch Postprogressionstherapien proximale Therapieerfolge zeigt. Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt erlaubt die Evaluierung der Krankheitsprogression ohne Zeitverzögerung. So ist der Prüfarzt in der Lage, rasche Entscheidungen bezüglich des für die Patientin bestmöglichen klinischen Verlaufs zu treffen. Auch in der klinischen Realität ist die Beurteilung der Progression mittels bildgebender Verfahren von hoher Bedeutung, da sie eine histologische Charakterisierung und damit eine Einschätzung des Krankheitsrisikos, der Resektabilität und der Prognose erlaubt (23). Die in den klinischen Studien für Rucaparib angewandte radiologische Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt, gestützt durch die Beurteilung eines unabhängigen Komitees, stellt eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs dar. Das Tumoransprechen im radiologischen Befund spiegelt direkt die Aktivität des Wirkstoffs wider und gibt Aufschluss über Remission, Stabilisierung oder Fortschreiten der Erkrankung (24, 25). Eine Krankheitsprogression ist von maßgeblicher Konsequenz für therapeutische Entscheidungen, die auf den radiologischen Befund folgen. Speziell in der palliativen Versorgungssituation von Krebspatienten erfolgt auf eine (symptomatisch und/oder bildgebend festgestellte) Progression häufig zeitnah ein Wechsel des Therapieschemas und die Umstellung auf eine alternative Therapie. Wenngleich zur Entscheidung über die Indikation einer Folgetherapie ebenso der symptomatische Krankheitszustand betrachtet wird, ist die Initiierung einer Folgetherapie ohne einen zuvor radiologisch bestätigten Progress in der klinischen Versorgungsrealität undenkbar. Zudem sind Ovarialkarzinome anfänglich ohne spezifische Symptomatik, was meist zu einer sehr späten Erstdiagnose führt, bei welcher die Krankheit schon weit fortgeschritten ist. Aus eben diesen Gründen ist es essentiell, den Progress frühzeitig wahrzunehmen und dessen Einfluss auf die Prognose der Patientin sehr kritisch zu bewerten. Dieser Ansatz unterstützt auch das Ziel, eine mögliche Symptomatik zu vermeiden. Vor diesem Hintergrund ist ein radiologisch bestätigter Progress (wie im Endpunkt PFS operationalisiert) von großer Bedeutung. Zudem ist in manchen Fällen eine Differenzierung Progress-bedingter Symptomatik von therapieassoziierten Nebenwirkungen und altersbedingter Beschwerden problematisch (z.B. bei gastrointestinalen Beschwerden).

Der radiologisch bestätigte Progress ist also von zwingender Notwendigkeit für die therapeutische Entscheidung über eine Folgetherapie und damit in der Versorgung von direkter Relevanz für den behandelnden Onkologen und vor allem für die behandelte Patientin. Zudem ist das Ansprechen auf nachfolgende Behandlungen maßgeblich durch das progressionsfreie Intervall nach der vorangegangenen Behandlung beeinflusst, welches entsprechend auch als prognostischer Faktor dient (26). In der Bewertung von Olaparib erkannte der G-BA den Endpunkt TFST (time to first subsequent therapy, Zeit bis zur Folgetherapie) als patientenrelevant an, „weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patienten von

hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist.“ Diese Kriterien zur Patientenrelevanz treffen ebenso auf das PFS bei rezidiertem Ovarialkarzinom zu.

In der klinischen Praxis ist die Feststellung eines Progresses zeitlich eng mit der Einleitung einer Folgetherapie verknüpft. Da eine Folgetherapie (häufig eine erneute Chemotherapie) meist mit schweren Nebenwirkungen verknüpft ist, stellt das progressionsfreie Überleben aus Sicht von Clovis Oncology einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Im Besonderen bei Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom, welche bereits zahlreiche Chemotherapien durchlaufen haben und über die Unheilbarkeit der Krankheit sowie die infolgedessen geringe Lebenserwartung aufgeklärt sind, ist ein zeitliches Intervall, frei von chemotherapeutischer Intervention und Progression, von direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. Die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, wird verzögert. Im Besonderen ist der Erhalt des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Lebensqualität während der eingeschränkten verbleibenden Lebenszeit für die unheilbar erkrankten Patientinnen essentiell. Aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte leiden die Patientinnen häufig unter einer ausgeprägten Progredienzangst (27-29), welche eine starke psychosoziale Einschränkung für sie und ihre Familien darstellt. Die reale krankheitsbedingte Bedrohung durch den unweigerlich bevorstehenden Progress, das Auftreten von Metastasen, einem Rezidiv und einem damit assoziierten Kontrolltermin, erzeugen bei den Patientinnen eine reaktive und spürbare Furcht. Das Konzept der Progredienzangst ist speziell in der palliativen Versorgung von erheblicher Bedeutung für die Patientinnen, das in der Nutzenbewertung nicht ignoriert werden darf.

Zudem ist für die Patientinnen eine Krankheitsprogression im Verlauf der Krankheit mit einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustands und der Tumorsymptomatik verbunden. Eine Verlängerung des PFS hingegen ist gleichbedeutend mit dem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der damit verbundenen Symptomatik.

Zusammenfassend für PFS sind angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, welches für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung durch Folgetherapien bedeutet, progressionsfreie Intervalle für die Patientinnen von hohem Wert. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine damit verbundene Verzögerung krankheitsbedingter Symptomatik und einer meist mit starken Nebenwirkungen verbundenen Folgetherapie stellt dementsprechend einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Tumoransprechen

Objektive Ansprechrates

Die anhand der RECIST v1.1-Kriterien bestätigte objektive Ansprechrates ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR bei anschließender Tumorbeurteilung mindestens 28 Tage nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens. Die objektive Ansprechrates (ORR) wird mit Frequenzen und Anteilen zusammen mit dem 95%-KI des

Anteils unter Verwendung der Clopper-Pearson Methode zusammengefasst. Zusätzlich werden die Häufigkeit und der Anteil der Patienten für jede der Tumorbeurteilungen in den folgenden Kategorien zusammengefasst:

- Vollständiges Ansprechen / komplette Remission (CR, complete response)
- Teilweises Ansprechen/ partielle Remission (PR, partial response)
- Stabile Erkrankung (SD, stable disease) mit den folgenden Klassifikationen
 - Patienten mit einer bestätigten stabilen Erkrankung,
 - CR/PR/SD gefolgt von einer fortschreitenden Erkrankung (PD, progressive disease), falls CR/PR/SD mindestens 49 Tage nach Start der Behandlung,
 - Patienten, die mit einem einzigen Ansprechen fortfahren,
 - Patienten, die mit keinem Ansprechen fortfahren.
- Fortschreitende Erkrankung (PD, progressive disease)
- Nicht auswertbar (z.B. durch Abbruch oder Tod vor der ersten Tumorbeurteilung)

Die Tumorbeurteilung wird durch das bestätigte Ansprechen anhand der RECIST v1.1-Kriterien in jeder HRD-Gruppe zusammengefasst. Es wird kein statistischer Test zwischen den HRD-Gruppen durchgeführt.

Studie10

- *Teil 2A:* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt invORR ist definiert als das beste bestätigte Ansprechen gemäß RECIST v1.1 und wurde vom Prüfarzt bewertet. Der primäre Endpunkt wird für die Wirksamkeitspopulation und Sicherheitspopulation dieses Studienteils zusammengefasst. Als sekundärer Endpunkt wurde zudem die ORR nach RECIST v1.1 und GCIG CA-125 Kriterien ausgewertet.

ARIEL2

- *Teil 1:* Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt des Teil 1 von ARIEL2, invORR, ist definiert als das beste bestätigte Ansprechen gemäß RECIST v1.1, vom Prüfarzt bewertet. Dieser Endpunkt wird für die Wirksamkeitspopulation analysiert, aber auch für die Sicherheitspopulation für jede der HRD-Gruppen als unterstützende Analyse zusammengefasst. Es wird kein statistischer Test zwischen den HRD-Gruppen durchgeführt.
- *Teil 2:* Der primäre Wirksamkeitsendpunkt des Teil 2 von ARIEL2, invORR, ist definiert als das beste bestätigte Ansprechen gemäß RECIST v1.1, vom Prüfarzt bewertet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird für die Wirksamkeitspopulation

analysiert, aber auch für die Sicherheitspopulation als unterstützende Analyse zusammengefasst.

Dauer des Ansprechens

Innerhalb der Studien ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2) sowie Studie10 Teil 2A wurde die Dauer des Ansprechens (DoR) für jede durch RECIST v1.1 bestätigte CR oder PR ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Reaktion bis zum ersten Auftreten von PD anhand der RECIST v1.1-Kriterien beurteilt und gemessen. DoR wird als *time-to-event* Variable zusammengefasst. Bei Patienten, die die Behandlung nach der Progression fortsetzen, wird das erste Datum der Progression für die Analyse verwendet. Alle Patienten mit einer laufenden Reaktion werden zum Zeitpunkt des letzten Post-Baseline-Scans zensiert. Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet, um DoR zusammenzufassen. Falls abschätzbar, wird der Median zusammen mit einem 95%-KI dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit PD-Ereignissen und die Anzahl der zensierten Patienten werden ebenfalls vorgestellt.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR) wird in den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A als Anteil an Patientinnen mit radiologisch bestätigter CR oder PR auch über den Verlauf der Therapie definiert. In den Studien werden die Häufigkeit und die Prozentsätze der Patientinnen mit einem Ansprechen (CR oder PR) beim ersten Auftreten zu folgenden Zeitpunkten erhoben: ≤ 8 Wochen (Zyklus 2), ≤ 14 Wochen (Zyklus 4), ≤ 20 Wochen (Zyklus 6), ≤ 30 Wochen (Zyklus 8) und > 30 Wochen, zusammengefasst.

Ansprechen der Zielläsionen

Das Ansprechen der Zielläsionen (RTL) quantifiziert die Reduktion/ Stabilisierung der Tumorläsionen. Der beste prozentuale Rückgang der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (ausgehend von der Baseline, identifiziert gemäß RECIST v1.1) wurde graphisch mittels eines Wasserfalldiagramms dargestellt. Die Analyse basierte auf dem durch den Prüfarzt erhobenen Tumoransprechen und wurde nur für Patientinnen, mit bei Studieneintritt messbarer Krankheit und mindestens einer validen post-Baseline Evaluation der Zielläsionen, dargestellt.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe „Tumoransprechen“

Vergleichbar mit dem Endpunkt PFS, lag allen Endpunkten der Endpunktgruppe „Tumoransprechen“ eine radiologische Erhebung des Krankheitsstatus nach RECIST v1.1 zugrunde. Das Tumoransprechen spiegelt direkt die Aktivität des Wirkstoffs wider, und gibt Aufschluss über eine Remission, Stabilisierung oder ein Fortschreiten der Erkrankung. Wie bereits erwähnt, sind speziell aufgrund der späten Entwicklung einer spezifischen Symptomatik bei Ovarialkarzinomen radiologische Bestimmungen der Krankheitsprogression und des Tumorstatus von großer klinischer Relevanz und hohem prognostischem Stellenwert. Während ein Progress, d.h. die Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen, mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik und damit mit einer Verschlechterung der Krankheitsprognose verbunden sein

kann, ist bei fortgeschrittenen, onkologischen Erkrankungen das Tumoransprechen in der Regel mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch die Verringerung der Tumor-assoziierten Symptomatik erreicht. Aus diesem Grund ist das Tumoransprechen unmittelbar patientenrelevant.

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ betrachtet die Wirksamkeit der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei Studieneintritt und erfasst alle Patientinnen, bei denen ein vollständiges oder partielles Ansprechen der Erkrankung eingetreten ist. Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ spiegelt den Anteil an Patientinnen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auch über den Verlauf der Therapie wider und erlaubt somit eine kontinuierliche Bewertung des patientenrelevanten Tumoransprechens. Die Endpunktgruppe „Tumoransprechen“ entspricht dem basalen, therapeutischen Ziel der vorliegenden Indikation, die lebensbedrohliche Ausbreitung des Tumors einzudämmen, die Tumorlast für die Patientinnen zu reduzieren, um so symptomatische Beschwerden zu lindern. Tumorläsionen/ Metastasen haben einen bedeutenden Einfluss auf den Gesundheitszustand und folglich auf die Lebensqualität und Lebensdauer der Patientinnen, da die Raumforderung im Abdomen eine darüber hinaus oft ausgeprägte Symptomatik verursacht und zudem mit einer schlechten Prognose assoziiert wird (30). Der Endpunkt „Ansprechen der Zielläsionen“ quantifiziert die Reduktion/ Stabilisierung der Tumorläsionen, welche meist mit einer Entlastung der Patientinnen durch die krankheitsbezogene Symptomatik korreliert, die Einleitung von Folgetherapien verzögert und die Prognose begünstigt. Auch die „Dauer des Ansprechens“ ist in Bezug auf alle Krankheitsaspekte von direkter Relevanz für die Patientinnen. Ein früher Eintritt sowie die Nachhaltigkeit des Tumoransprechens ist im untersuchten Indikationsgebiet direkt mit dem Krankheitszustand der Patientinnen verknüpft. So kann durch eine Verbesserung der Dauer die Verschlechterung der Krankheitslast und des Gesundheitszustands hinausgezögert werden. Dies resultiert wiederum in einer Reduktion der (kumulativen) Nebenwirkungen und fördert die Lebensqualität der Patientinnen. Entsprechend ist das Tumoransprechen, zeitlich sowie in seinem Ausmaß, quantifiziert durch die Endpunkte objektive Ansprechrates, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Ansprechen der Zielläsionen und Dauer des Ansprechens, von direkter Relevanz für die betroffenen Patientinnen.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Rucaparib in den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A wurden durch Überwachung der unerwünschten Ereignisse während des gesamten bisherigen Studienverlaufs, der Bewertung von Labortests (aus den Bereichen der Hämatologie und klinischen Chemie; bspw. Urinalysen), körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und Körpergewichtsmessungen, 12-Kanal-EKG, Begleitmedikamente/-verfahren und ECOG-Leistungsstatus bestimmt.

Unerwünschte Ereignisse werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) Klassifikationssystems Version 18.1 klassifiziert. Der Schweregrad der

Toxizität wird nach Möglichkeit nach dem NCI CTCAE (Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Instituts) eingestuft. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse sind definiert als UEs mit Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Dosis der Studienmedikation plus 28 Tage. Unerwünschte Ereignisse gelten als therapiebedingt, wenn der Zeitpunkt des Auftretens des unerwünschten Ereignisses ganz oder teilweise fehlt und nicht festgestellt werden kann, ob das unerwünschte Ereignis der Definition für therapiebedürftig entspricht. MedDRA Preferred Terms (PTs) wurden für die folgenden Begriffe zusammengefasst:

- Asthenie/ Fatigue (Asthenie + Fatigue)
- ALT/ AST erhöht (ALT erhöht + AST erhöht),
- Anämie und/ oder niedriges/ verringertes Hämoglobin (Hämoglobinwert niedrig oder verringert und Anämie),
- Neutropenie und/ oder niedriges/ verringertes ANC (Neutropenie + niedriges/ verringerte ANC),
- Thrombozytopenie und/ oder geringe/ verringerte Plättchenzahl (verringerte Plättchenzahl + Thrombozytopenie).

Von den zusammengefassten UEs sind insbesondere Asthenie/Fatigue relevant UEs, da es sich bei den weiteren UEs um reine Laborparameter handelt, werden diese erst ab einem CTCAE-Grad von 3 oder höher relevant. Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) sind die Akute Myeloische Leukämie (AML) und das Myelodysplastisches Syndrom (MSD) definiert, welche gesondert untersucht werden.

Anhand des MedDRA-Systems wurden die erlittenen UEs nach der Systemorganklasse (SOC) und dem PT kategorisiert und die Anzahl und der Prozentsatz an betroffenen Patientinnen präsentiert.

- Unerwünschte Ereignisse
 - UE,
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
 - SUE,
 - UE mit Todesfolge,
 - UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
 - UESI
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Wenn eine Patientin mehrere Vorkommnisse eines identischen UEs mit unterschiedlichen Toxizitätsgraden aufweist, wird die Patientin einmalig für den maximalen (schwersten) Toxizitätsgrad dokumentiert. UEs mit fehlenden Toxizitätsgraden werden in der Übersichtstabelle mit einem Toxizitätsgrad "fehlend" dargestellt. Für jeden Toxizitätsgrad

werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen mit mindestens einem UE des jeweiligen Grades zusammengefasst.

Die Zeit bis zum ersten UE und dem ersten behandlungsbezogenen UE, das zu einer Dosisreduktion, Verzögerung, Unterbrechung oder Abbruch des Studienmedikaments führt, ist definiert als 1+ die Anzahl der Tage von der erste Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses. Die kumulative Inzidenz wird in einem Kaplan-Meier-Diagramm nur für die Patientinnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt und die mediane Zeit bis zum Beginn wird zusammen mit dem 95%-KI berechnet.

Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung und Darstellung befinden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (Abschnitt 4.3.2.3).

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Sicherheit/ Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung durch den G-BA und werden als patientenrelevant eingestuft. Die Erfassung und Auswertung sind erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einschätzen zu können. 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.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (ORR) für Studie10 Teil 2A basierte auf der Wirksamkeitspopulation. Zusätzlich wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse für alle Patientinnen der Sicherheitspopulation ergänzend zusammengefasst.

In Teil 1 der ARIEL2 Studie wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse (PFS) in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für Teil 2 der ARIEL2 Studie wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse (ORR) für die Wirksamkeitspopulation zusammengefasst und zusätzlich als ergänzende Analyse für die Sicherheitspopulation präsentiert.

Die Bewertung für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Sicherheitspopulation d.h. auf allen Patientinnen mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, unabhängig davon, ob sie randomisiert worden waren oder nicht. Für diese Auswertungen wurden die Patientinnen derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“).

Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert. Die Ergebnisse wurden generell durch geeignete Effektschätzer, zugehöriges zweiseitiges 95%-KI und p-Wert dargestellt. Quantitative Variablen werden mit deskriptiven Statistikangaben präsentiert: N, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum (Min) und Maximum (Max). Kontinuierliche Variablen können zudem mit der Angabe von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt werden. Kategorische Variablen wurden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.

Time-to-Event-Analysen (z.B. PFS, DoR) wurden in den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mittels der Kaplan-Meier Methode evaluiert. Es wurde jeweils der Median zusammen mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben. Eine Visualisierung erfolgte über die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven. Für den Vergleich des PFS der BRCA- und der non-tBRCA-LOH+-Population mit der HRD-negativen Gruppe (non-tBRCA-LOH-) innerhalb der ARIEL2 Studie wurde als Hauptanalyse ein Log-Rank Test verwendet. Das Hazard Ratio, das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden über ein Cox Proportional Hazard Model bestimmt. Die ORR wurde in beiden Studien mittels der Clopper-Pearson Methode evaluiert. Es wurde die prozentuale Anzahl an Patientinnen mit bestätigter ORR, zusammen mit einem Konfidenzintervall (95%) dargestellt.

Studien für den deskriptiven Vergleich

Da keine randomisiert kontrolliert erhobenen Daten für einen Vergleich von Rucaparib gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegen, wurde ein deskriptiver Vergleich auf Basis der durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien durchgeführt. Für den deskriptiven Vergleich wurden die folgenden zwei Studien identifiziert: Gordon et al. und Kaye et al.. Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den dargestellten Interventionsstudien dargestellt.

Auf Basis der für die zVT Topotecan bzw. PLD verfügbaren Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde ein rein deskriptiver Vergleich zu Rucaparib vorgenommen. Aufgrund der zum Teil mangelnden Verfügbarkeit an zu extrahierenden Daten, wurden für den Vergleich keine Effektmaße berechnet und in dem hier vorliegenden Dossier dargestellt.

Für den deskriptiven Vergleich von Rucaparib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Topotecan bzw. PLD als Monotherapie) wurden die Ergebnisse zweier Studien (basierend auf dem Review von Lawrie et al., 2013 (1) aus der systematischen Literaturrecherche) in Form von zwei weiteren Publikationen herangezogen.

Gordon et al. (2001)

Die Publikation von Gordon et al. beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase-III-Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem Ovarialkarzinom, welches rezidierte oder nicht auf eine Platinhaltige Erstlinientherapie ansprach.

Patientencharakteristika

- **Demographische Charakteristika**
 - (Durchschnitts)-Alter
 - Medikamentenfreies Intervall
 - CA-125-Wert bei Studieneintritt

- Platinstatus (platinsensitiv, platinrefraktär)
- Schwere der Erkrankung („Bulky disease“, Tumormasse größer oder kleiner als 5 cm)
- **Krankheitscharakteristika**
 - Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms
 - Summe der Zielläsionen bei Studieneintritt
 - Die Erkrankung rezidierte oder sprach nicht auf eine Platin-haltige Erstlinientherapie an
 - Messbare, oder messbare und bewertbare Erkrankung
 - FIGO-Stadium

Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Die zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/ Verträglichkeit von Topotecan bzw. PLD als Monotherapie erhobenen Endpunkte sind nachstehend dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde mittels der folgenden Endpunkte erhoben und operationalisiert.

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und Grade ≥ 3)

Details zur Operationalisierung und der statistischen Auswertung und Darstellung finden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (Abschnitt 4.3.2.3).

Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte***Mortalität****Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben (OS) als Zeit bis zum Tod war definiert als der Zeitraum von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod. Die Zeit bis zum Tod wurde mittels der Kaplan-Meier Methode erhoben und dargestellt. Ein Vergleich zwischen PLD und Topotecan wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests durchgeführt.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der ITT-Population (gesamt) und zusätzlich innerhalb der ITT-Population getrennt nach platinsensitiven und platinresistenten Patientinnen evaluiert. Das PFS war definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt des Erhalts der ersten Dosis der Studienmedikation (Topotecan oder PLD) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache (während der Studie und während der Nachbeobachtungsphase). Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden zensiert. Die Zeit bis zu einem Progress wurde mittels der Kaplan-Meier Methode ermittelt. Ein Vergleich zwischen PLD und Topotecan wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests durchgeführt.

*Tumoransprechen**Objektive Ansprechrates*

Ein Ansprechen auf die Studienmedikation wurde auf Basis von Röntgenaufnahmen, MRT- oder CT-Messungen (objektive Tumorbeurteilung) festgestellt. Ein vollständiges Ansprechen war definiert als ein vollständiger Rückgang aller messbaren und bewertbaren Läsionen ohne das Auftreten neuer Läsionen, ferner durften keine krankheitsbedingten Symptome auftreten. Ein partielles Ansprechen lag vor, wenn bei Patientinnen ein Rückgang der Summe der Durchmesser aller messbaren Zielläsionen um mehr als 50% bestätigt wurde. Eine Progression bestehender Läsionen und das Auftreten neuer Läsionen führten zum Ausschluss der Feststellung eines partiellen Ansprechens. Jede Patientin mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen wurde nach spätestens vier Wochen einer weiteren radiologischen Tumorbeurteilung unterzogen, um das zuvor ermittelte Ansprechen zu bestätigen.

Auf eine fortschreitende Erkrankung wurde geschlossen, wenn bei Patientinnen eine mehr als 50%-ige Zunahme der gemessenen Läsionen gegenüber der kleinsten Summe, die bei bestmöglicher Reaktion erhalten wurde, auftrat. Gleiches galt ebenfalls für das Wiederauftreten von zuvor verschwundenen Läsionen oder für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes oder dem Versäumnis einer Beurteilung durch Tod oder Verschlechterung des Zustandes bzw. dem

Auftreten von neuen Läsionen. Patientinnen, die weder ein vollständiges oder partielles Ansprechen noch eine fortschreitende Erkrankung aufwiesen, wurden als Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung klassifiziert. Ein Vergleich zwischen Topotecan und PLD in Bezug auf die objektive Ansprechrates (CR oder PR) wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Analyse durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte nach Platinstatus und dem Vorhandensein einer schweren Erkrankung. Die objektive Ansprechrates wurde in der ITT-Population und ebenfalls in den Gruppen, die ausschließlich Patientinnen mit einer platinsensitiven bzw. einer platinresistenten Erkrankung enthielten, ausgewertet.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurden bei allen Patientinnen, die mindestens eine partielle Infusion mit der jeweiligen Studienmedikation erhielten, untersucht. Die Toxizitäten wurden anhand der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“⁴ bewertet. UEs wurden nach den folgenden Schweregraden differenziert:

- Grad 1: Mild.
- Grad 2: Moderat.
- Grad 3: Schwerwiegend.
- Grad 4: Lebensbedrohlich.

Kaye et al. (2012)

Die Publikation von Kaye et al. beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von oral appliziertem Olaparib (200 mg bzw. 400 mg zweimal täglich) und PLD (50 mg/m²) bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem epithelialen Eierstock-, primären Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2) sowie einer Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie.

⁴ Die Version der Kriterien wurde in der Publikation nicht spezifiziert.

Patientencharakteristika

- **Demographische Charakteristika**
 - (Durchschnitts)-Alter
 - ECOG Performance Status
- **Krankheitscharakteristika**
 - Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms
 - Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2)
 - Lokalisation des Primärtumors
 - Histologischer Subtyp
 - Tumorgrad (Grad 1, 2 oder 3)
 - FIGO-Stadium bei Studieneintritt
 - Platinresistente Erkrankung (Ja / Nein)
 - Erhaltene Platin-basierte Therapie direkt vor Beginn der Studie (Ja / Nein)
 - Anzahl vorausgegangener Anti-Krebs-Behandlungen (1, 2, 3, 4, ≥ 5)

Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Die zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Topotecan bzw. PLD als Monotherapie erhobenen Endpunkte sind nachstehend dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde mittels der folgenden Endpunkte erhoben und operationalisiert.

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates

- Ansprechen der Zielläsionen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und Grade ≥ 3)

Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung und Darstellung finden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung (Abschnitt 4.3.2.3).

Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (30. April 2010) wurde für alle Behandlungsgruppen die Anzahl verstorbener Patientinnen präsentiert. Ein Vergleich zwischen Patientinnen unter Olaparib bzw. PLD erfolgte mittels des Cox Proportional Hazard Models.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als die Zeitspanne (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses, festgestellt gemäß RECIST-Kriterien oder bis zum Tod. Tumorscans (CT-, MRT-Messungen) und Tumormarkermessungen (Serum CA-125) wurden zu Beginn der Behandlung (Baseline) und anschließend alle acht Wochen bis zum Zeitpunkt eines Progresses durchgeführt. Patientinnen, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor dem Auftreten eines Progresses beendeten, wurden weiterhin untersucht, bis ein Progress auftrat bzw. eine nachfolgende Anti-Krebs-Behandlung initiiert wurde. Die Auswertung des PFS erfolgte mittels der Kaplan-Meier Methode. Ein Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen der Studie (Olaparib vs. PLD, BRCA1 vs. BRCA2) wurde mittels des Cox Proportional Hazard Models durchgeführt. Alle Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Der Evaluierung des PFS erfolgte zu einem intermediären Zeitpunkt, mit dem Datenschnitt am 15. September 2009. Eine Überprüfung der Tumorscans durch eine unabhängige radiologische Beurteilung, nach RECIST-Kriterien, wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Tumoransprechen

Objektive Ansprechrates

Die objektive Ansprechrates (ORR) wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Sie war definiert als ein vollständiges (CR) bzw. partielles Ansprechen (PR) auf die Behandlung mit der Studienmedikation, festgestellt nach RECIST-Kriterien. Untersuchungen (CT- und/oder MRT-Messungen sowie CA-125-Messungen) wurden bei Studieneintritt und alle acht Wochen bis zur Feststellung einer Krankheitsprogression durchgeführt. Patientinnen, die ein vollständiges bzw. partiellen Ansprechen zeigten, mussten bei einer weiteren radiologischen Beurteilung 28 Tage nach Feststellung des Ansprechens weiterhin ein Ansprechen zeigen. Der Datenschnitt erfolgte, wie für PFS, am 15. September 2009. Ein Vergleich der ORR zwischen Patientinnen unter PLD oder Olaparib wurde mittels eines Log-Rank Tests durchgeführt. Die objektive Ansprechrates wurde in allen Behandlungsarmen evaluiert.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens (DoR) war definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der ersten Bewertung eines vollständigen (CR) oder partiellen (PR) Ansprechens, nach RECIST-Kriterien, bis zum frühesten Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression oder des Todes.

Ansprechen der Zielläsionen

Der mittlere beste prozentuale Rückgang der Tumorgröße wurde mittels radiologischer Untersuchungen gemäß RECIST-Kriterien festgestellt. Die Darstellung erfolgte für Patientinnen unter Olaparib bzw. PLD in Abhängigkeit des Mutationsstatus (BRCA1 vs. BRCA2). Die Bewertung zwischen den beiden Behandlungsarmen (Olaparib oder PLD) erfolgte über die Analyse der Kovarianz.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde zu Studienbeginn und mindestens alle vier Wochen auf Basis von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen und Veränderungen der Laborparameter gemäß CTCAE bewertet.

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 Effekten⁵ 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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ 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.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die integrierte Wirksamkeitsanalyse basiert auf aggregierten Daten der offenen Phase-II Studien ARIEL2 Teil 1 und Teil 2 und Studie10 Teil 2A. Diese waren aufgrund der gleichen Fragestellung, des Designs, der Studienpopulation, der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend vergleichbar.

Die IEA fasst die klinischen Wirksamkeitsdaten einer ausgewählten Patientengruppe zusammen, die an den zwei offenen Phase-II-Studien teilgenommen haben, in denen Rucaparib als Open-Label-Behandlung bei rezidivierendem Ovarialkarzinom untersucht wurde. Die Analyse der primären Wirksamkeit umfasste 106 Ovarialkarzinom-Patienten mit einer BRCA-Mutation, die zwei oder mehr vorherige Chemotherapien erhalten haben. Unterstützende Wirksamkeitsdaten wurden für 17 weitere Ovarialkarzinom-Patienten mit einer BRCA-Mutation präsentiert, die nur eine vorherige Chemotherapie erhielten. Da diese Population (n = 17) nicht unter die Zulassung von Rucaparib als Monotherapie fällt, wurden diese nicht weiter für die Bewertung des Zusatznutzen von Rucaparib innerhalb dieses Dossiers herangezogen. Die Daten der ARIEL2 und Studie10 2A Studie basieren auf den Datenschnitten vom 29. Februar 2016 (ARIEL2) und 30. November 2015 (Studie10 Teil 2A), zu dem bereits bei allen Patientinnen mindestens vier Untersuchungen (Scans) erfolgt waren (≥ 6 Monate in Behandlung), die finalen Daten der hier gezeigten IEA beruhen auf dem Datenschnitt vom 10. April 2017.

Patientencharakteristika

Die Patientinnen in der Studie10 Teil 2A (n=42) und ARIEL2 Teil 1 (n=24) und Teil 2 (n=40) erfüllten alle nachfolgenden Kriterien, weshalb sie für die IEA als geeignet erachtet wurden:

- Diagnose eines *high-grade* Ovarialkarzinoms,
- ≥ 2 vorangegangene Chemotherapie-Regime mit mindestens zwei Platin-basierten Regimen,
- gBRCA oder sBRCA-Mutation durch CTA oder einen lokalen Labortest bestätigt,
- eingeschlossen in den Studien ARIEL2 oder Studie10 mit ORR durch RECIST v1.1 als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt,
- Erhalt von mindestens einer Dosis Rucaparib (600mg).

Insgesamt war die Mehrheit der Patientinnen weiß (78,3%) und hatte ein Durchschnittsalter von 59,0 Jahren (33,0 - 84,0 Jahre). Die Patientinnen wurden in Nordamerika (53,8%), Europa (29,2%) und anderen Regionen (17,0%; Australien und Israel) in Studienzentren rekrutiert und behandelt. Alle Patientinnen besaßen zu Studienbeginn einen ECOG-Status von 0 oder 1. Die Patientinnen waren vor allem Nichtraucher (66,0%) oder ehemalige Raucher (28,3%). Die mediane Zeit seit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms betrug 52,1 Monate (6,3 - 196,6 Monate). Die Mehrheit der Patientinnen hatte ein epitheliales Ovarialkarzinom (EOC) (85,8%)- und eine seröse Histologie (91,5%). Alle Patienten hatten bereits ≥ 2 vorherige Krebstherapien erhalten (MW $\pm$ SD, 2,9 $\pm$ 0,86; 2,0 - 6,0). Der MW $\pm$ SD der früheren Platin-basierten

Therapien betrug $2,5 \pm 0,67$ (2,0 - 5,0), mit 56,6%, 37,7% und 5,7% der Patientinnen, die 2, 3 bzw. > 3 frühere Platin-basierte Behandlungen erhalten haben. Das mediane PFS nach der letzten Platin-haltigen Therapie betrug 7,9 Monate. Etwas mehr als die Hälfte (51,9%) aller Patientinnen hatte ein PFS von ≥ 6 bis 12 Monate nach ihrer letzten Platin-basierten Therapie, und 26,4% der Patientinnen hatten einen PFS von < 6 Monaten nach ihrer letzten Platin-basierten Therapie. Von den 106 Patientinnen der primären Wirksamkeitsanalyse waren 79 Patientinnen als platin sensitiv eingestuft (n=79 platin sensitiv, n=20 platin resistent, n=7 platin refraktär).

In der IEA analysierte patientenrelevante Endpunkte

Die präsentierten Daten basieren auf den individuellen Daten der Phase-II Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A. Dies gilt für alle hier dargestellten Endpunkte.

Morbidität

- Tumoransprechen
 - Objektives Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - Ansprechen der Zielläsionen
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Progressionsfreies Überleben
 - PFS, ermittelt durch den Prüfarzt

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE mit folge eines Therapieabbruchs

Die Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte für die IEA analog der beschriebenen Methodik für die Einzelstudien ARIEL2 und Studie10. Nachfolgend wird dennoch in verkürzter Form auf die Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte eingegangen.

Tumoransprechen

Objektive Ansprechrates

Das primäre Interesse der Analyse war die Analyse des Endpunktes „Objektive Ansprechrates“, erhoben durch einen Prüfarzt (invORR). Die bestätigte Ansprechrates von RECIST v1.1 ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit einer bestätigten CR oder PR bei einer anschließenden Tumorbeurteilung mindestens 28 Tage nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens.

Die ORR nach GCIG CA-125 Kriterien war definiert als das beste Ansprechen einer CR oder PR. Eine Reaktion gemäß CA-125 ist aufgetreten, wenn die CA-125-Werte um mindestens 50% reduziert wurden im Vergleich zur Probe vor dem Beginn der Behandlung (Baseline). Das Ansprechen muss bestätigt und mindestens 28 Tage lang aufrechterhalten werden. Patientinnen können nur dann nach CA-125 beurteilt werden, wenn sie eine Probe vor Medikationsbeginn haben, die mindestens doppelt so hoch ist wie die Obergrenze der Norm und zwar innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn (31).

Das objektive Ansprechen nach RECIST v1.1 wurde unterstützend durch zehn unabhängige Radiologen (IRR) analysiert und bewertet (irrORR). Eine zusätzliche Analyse zur Ermittlung möglicher Unterschiede zwischen der ORR-Analyse durch den Prüfarzt und den unabhängigen Radiologen, wurde durchgeführt. Insgesamt stehen die IRR-Ergebnisse im Einklang mit der Bewertung durch die Ermittler, sowohl in den einzelnen Studienteilen und in der gesamten primären Wirksamkeitspopulation. Die beobachtete Variabilität zwischen Prüfarzt- und IRR-bewerteten Ansprechrates beruhen eher auf Unterschieden in der Auswahl der Zielläsionen anstelle von Beurteilungsfehlern. In Anbetracht des Umfangs der nicht messbaren Erkrankung bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist eine konsequente Auswahl von geeigneten Zielläsionen zwischen verschiedenen Individuen oft subjektiver Natur.

Dauer des Ansprechens

Die „Dauer des Ansprechens“ als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde durch den Prüfarzt erhoben. Eine Beurteilung durch eine zentrale unabhängige Expertengruppe hat nicht stattgefunden, die Beurteilungen der individuellen Radiologen werden jedoch separat dargestellt.

Ansprechen der Zielläsionen

Das „Ansprechen der Zielläsionen“ wurde anhand des besten prozentualen Rückgangs der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (ausgehend von der Baseline, radiologisch identifiziert gemäß RECIST v1.1) beurteilt. Die Analyse basierte auf dem durch den Prüfarzt erhobenen Tumoransprechen und wurde nur für Patientinnen mit bei Studieneintritt messbarer Erkrankung und mindestens einer validen post-Baseline Evaluation der Zielläsionen dargestellt.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ spiegelt den Anteil an Patientinnen mit PR und CR auch über den Verlauf der Therapie wider und erlaubt somit eine kontinuierliche Bewertung des patientenrelevanten Tumoransprechens (gemäß RECIST v1.1-Kriterien).

Progressionsfreies Überleben

Zudem wurde das PFS durch den Prüfarzt aufgenommen und wird hier ergänzend zum Tumorsprechen dargestellt.

Durchgeführte Analysen

Die durchgeführten Analysen der IEA basieren auf den in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten Auswertungen der zugrundeliegenden Studien ARIEL2 und Studie10. Aufgrund der vergleichbaren Studienpopulationen, dem gleichen Studiendesign und der selbigen Intervention sowie vergleichbarer Patientenpopulationen wird von einer geringen Heterogenität ausgegangen.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Um die Abhängigkeit der Studienergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Analysen erfolgten für die Sicherheits- und/ oder Wirksamkeitspopulation.

Alle Analysen für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ der **ARIEL2** (Teil 1 und 2) Studie wurden für die vordefinierten HRD-Subgruppen:

- BRCA,
- non-BRCA LOH+,
- non-BRCA LOH-,
- non-BRCA LOH unbekannt

separat analysiert.

Für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ waren die folgenden Subgruppen präspezifiziert:

- BRCA-Genmutation (BRCA1, BRCA2),
- BRCA-Mutationsstatus (gBRCA, sBRCA, unbekannt).

Als Teil der **Studie10 (Teil 2A)** wurde der primäre Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ für die folgenden Subgruppen analysiert:

- BRCA-Genmutation (BRCA1, BRCA2),
- PFS nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie (≥ 6 -12 Monate, >12 Monate).

Die Ergebnisse wurden für jede Subgruppe mit Angaben zur Häufigkeit zusammen mit einem 95%-igen KI, evaluiert mittels der Clopper-Pearson Methode, dargestellt.

Innerhalb der **IEA** wurden für den Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ (invORR) innerhalb der Sicherheits-Population die folgenden Subgruppen präspezifiziert.

- Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-86 Jahre),
- Rasse (weiß vs. nicht weiß),
- Region (EU vs. nicht-EU),
- ECOG Performance Status (PS) (0 vs. 1),
- BRCA-Mutation
 - Detektionsmethode der BRCA-Mutation (validierter Test (FMI) vs. andere Methode),
 - BRCA-Genmutation (BRCA1 vs. BRCA2),
 - BRCA-Mutationstyp (gBRCA vs. sBRCA),
- Vorausgegangene Therapien
 - Anzahl an vorangegangenen Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - Anzahl an vorangegangenen Platin-basierten Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - PFS nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie (<6 , ≥ 6 -12, oder >12 Monate),
 - Ansprechrates auf Platin nach letztem Platin-haltigem Regime (refraktär, resistent, sensitiv).

Es sollten, sofern sinnvoll, in der Nutzenbewertung grundlegend folgende Faktoren bezüglich einer **möglichen Effektmodifikation** berücksichtigt werden:

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

Auf die Darstellung des Faktors „Geschlecht“ wird in dieser Indikation verzichtet, da in der Studienpopulation nur weibliche Probandinnen teilgenommen haben. Aufgrund der zum Teil

zu geringen Anzahl an Probandinnen auf Zentrums- und Länderebene werden die Subgruppen zusammengefasst und in Form des Faktors „Geographische Region“ analysiert.

Insgesamt ergeben sich damit für die Nutzenbewertung die folgenden **relevanten Subgruppen**:

- Alter (< 65 Jahre; 65-74 Jahre; > 75-86 Jahre),
- Rasse (weiß vs. nicht weiß),
- Geografische Region (EU vs. nicht-EU),
- ECOG Performance Status (PS) (0 vs. 1),
- BRCA-Genmutation (BRCA1 vs. BRCA2),
- BRCA-Mutationsstatus (gBRCA vs. sBRCA),
- Detektionsmethode der BRCA-Mutation (validierter Test (FMI) vs. andere Methode),
- Krankheitsschwere:
 - Anzahl an vorangegangenen Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - Anzahl an vorangegangenen Platin-basierten Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - PFS nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie (<6, $\geq 6-12$, oder >12 Monate),
 - Ansprechrate auf Platin nach letztem Platin-haltigem Regime (refraktär, resistent, sensitiv).

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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 ist¹².

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. (32-35) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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.*

Nicht zutreffend.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

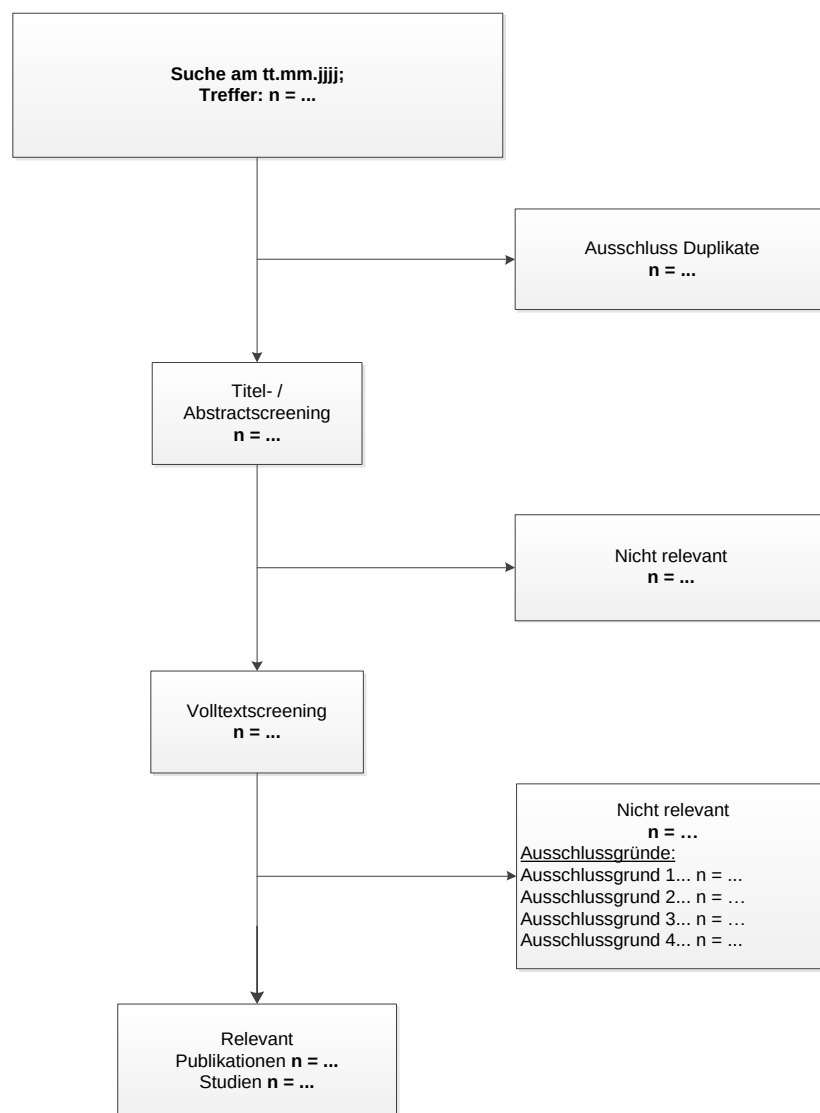


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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.

Nicht zutreffend.

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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
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.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over 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 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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.

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

Tabelle 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ARIEL2	ja	ja	laufend	Studienbeginn^a: 30. Oktober 2013 Cut-off Date: 29. Februar 2016 Datum Report: 03. Juni 2016	Rucaparib
Studie10	ja	ja	laufend	Studienbeginn^a: 14. Dezember 2011 Cut-off Date: 30. November 2015 (Teil 2A) Datum Report: 24. Mai 2016	Rucaparib
^a : Studienbeginn stellt den Zeitpunkt dar, an dem die erste Patientin in die Studie aufgenommen wurde. (36, 37)					

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.

Aufgelistet sind alle weiteren Studien für das zu bewertende Arzneimittel Rucaparib im hier analysierten Anwendungsgebiet, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Clovis Oncology Sponsor ist. Diese Angaben entsprechen dem derzeitigen Stand vom 01.02.2019.

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 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
In der Indikation sind keine weiteren Studien vorhanden, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

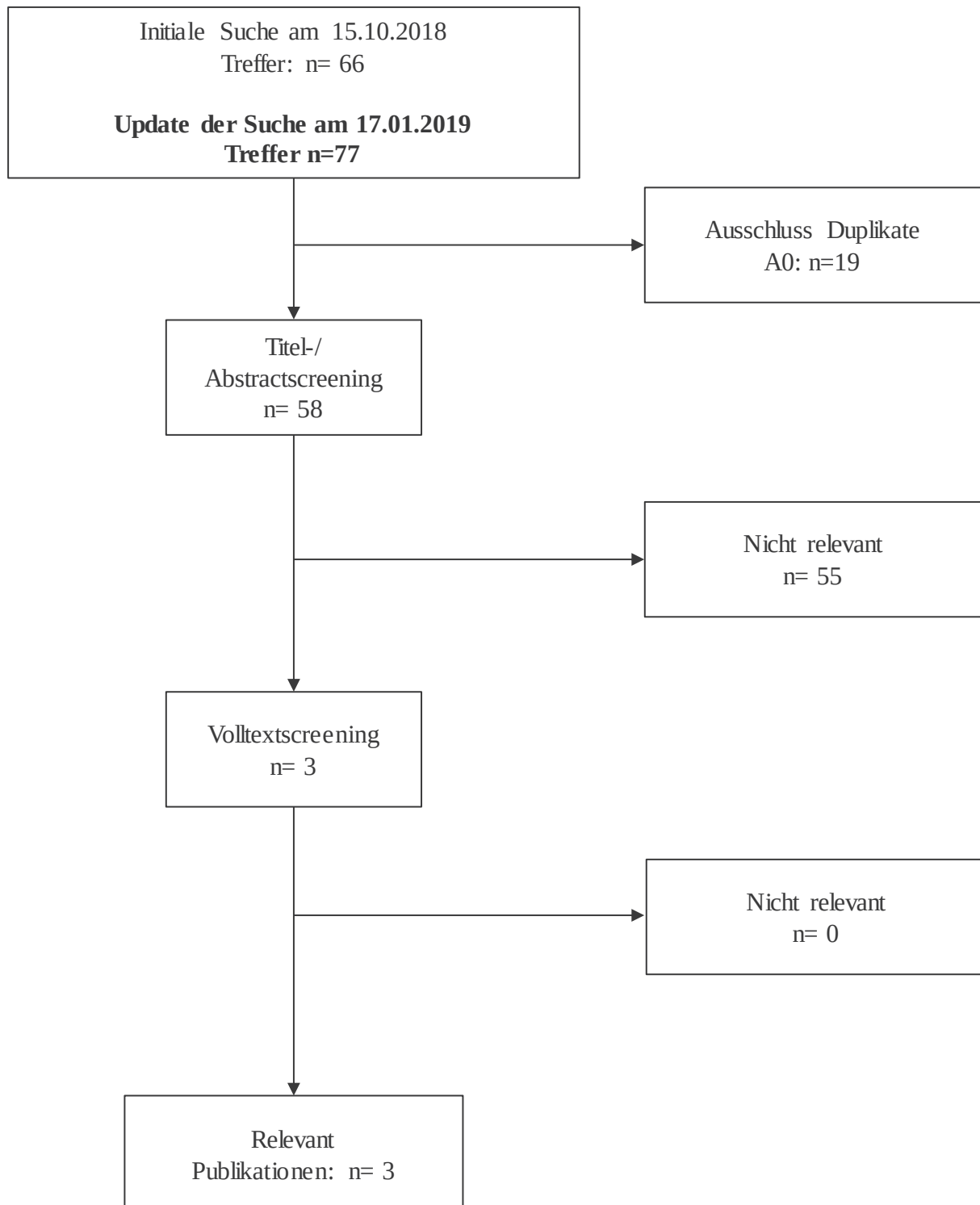


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten und weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

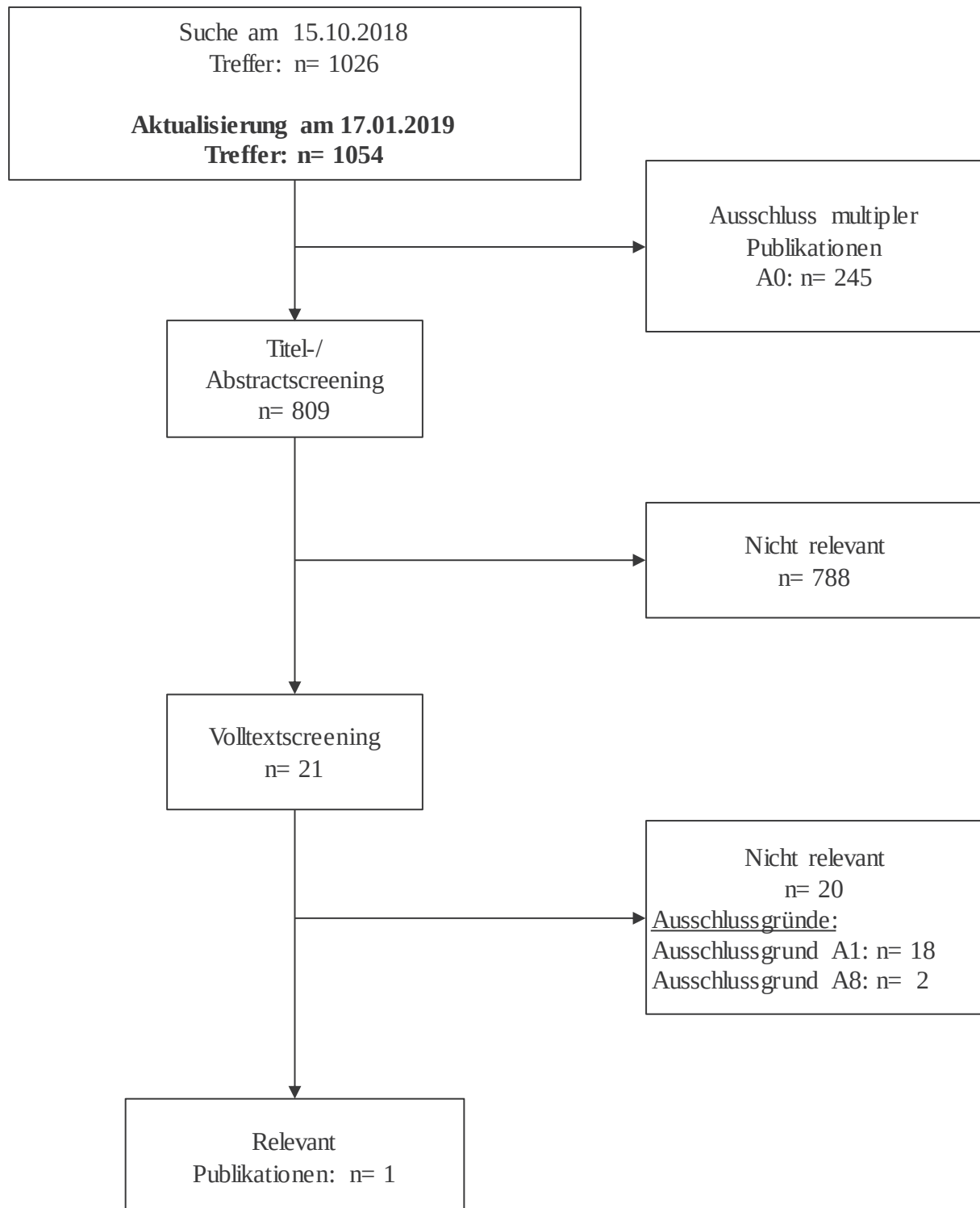


Abbildung 4-4 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten und weiteren Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PLD oder Topotecan

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien (RCTs und weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde initial am 15.10.2018 in MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Die Aktualisierung erfolgte am 17.01.2019 äquivalent zur primären Suche. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 58 Publikationen, von denen zuvor 15 als Duplikat und 2 als Triplikat identifiziert wurden und insgesamt 55 als nicht-relevant beurteilt wurden. Nach dem Volltextscreening stellten sich drei Publikationen entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien als relevant heraus. Es konnte somit über die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib demnach drei für dieses Nutzendossier relevante Volltextpublikation identifiziert werden. Zudem konnte über die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs und weiteren Untersuchungen mit Topotecan und PLD eine relevante Volltextpublikation identifiziert werden (38). Diese Studie gab zwei weitere Publikationen bekannt, aus denen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie extrahiert wurden.

4.3.2.3.1.3 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 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien 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)
ARIEL2 NCT01891344 CO-338-017	clinicaltrials.gov (39)	ja	ja (40, 41)	laufend
Studie10 NCT01482715 CO-338-010	clinicaltrials.gov (42) PharmNet.Bund (43)	ja	ja (41, 44)	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit PLD oder Topotecan

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Gordon et al., 2001 ^b	Die Studie wurde anhand der Registersuche nicht identifiziert.	nein	ja (18)	abgeschlossen
Kaye et al., 2012 ^b (NCT00628251)	Die Studie wurde anhand der Registersuche nicht identifiziert.	nein	ja (19)	abgeschlossen (15. September 2009)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Studie wurde über die Publikation Lawrie et al. (2013) (38) identifiziert.				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 17.12.2018 für alle Register durchgeführt. Es wurden 22 weitere Untersuchungen mit Rucaparib gefunden, wovon zwei relevante Studie dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet von Rucaparib entsprachen. Die Studiensuche in Registern nach Studien mit der zVT Topotecan und PLD für den Vergleich mit Rucaparib ergab keine Treffer, die zum Vergleich herangezogen wurden.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-27: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es liegt keine placebokontrollierte Studie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung vor.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es liegt keine aktivkontrollierte Studie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung vor.						
Einarmige, unkontrollierte Interventionsstudie(n)						
ARIEL2	ja	ja	nein	ja (37)	ja (39)	ja (40, 41)
Studie10	ja	ja	nein	ja (36)	ja (42, 43)	ja (41, 44)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
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.						

Ergänzend sind nachfolgend die Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan und PLD gelistet, die durch die systematische Literaturrecherche ermittelt wurden und für die Beurteilung des Zusatznutzens von Rucaparib in der hier beschriebenen Indikation herangezogen werden:

Tabelle 4-28: Liste der Studien mit der zVT– Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Gordon et al., 2001	nein	nein	abgeschlossen	Studienbeginn: unbekannt Cut-off Datum: unbekannt Datum Report: unbekannt	Topotecan und PLD
Kaye et al., 2012	nein	nein	abgeschlossen	Studienbeginn: 30. Juli 2008 Cut-off Datum: 15. September 2009 (PFS) und 30. April 2010 (OS) Datum Report: unbekannt	Olaparib und PLD

Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es liegen keine Placebo-kontrollierten Studien mit Topotecan oder PLD als Monotherapie in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung vor.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Gordon et al., 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja (1, 18)
Kaye et al., 2012	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (1, 19)
Einarmlige, unkontrollierte Interventionsstudie(n)						
Es liegen keine einarmigen, unkontrollierten Studien mit Topotecan oder PLD als Monotherapie in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung vor.						
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.						

4.3.2.3.2 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.

*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.*

Beschreiben Sie daraufhin 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.

4.3.2.3.2.1 Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Rucaparib

Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARIEL2						
Teil 1	Einarmige, zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem <i>high-grade</i> epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit ≥ 1 aber ≤ 4 vorherigen Platinhaltigen Chemotherapielinien	<u>Sicherheitspopulation:</u> n=204 <u>tBRCA:</u> n=40 <u>Non-tBRCA/LOH+:</u> n=82 <u>Non-tBRCA/LOH-:</u> n=70 <u>Unbekannt:</u> n=12	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage vor der Behandlung mit Rucaparib <u>Rucaparib-Behandlungsphase:</u> durchgängige 28-tägige Zyklen <u>Nachbeobachtung:</u> Untersuchung wegen UE nach 28 Tagen (± 3) nach der letzten Rucaparib-Dosis	58 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien Aufnahme des ersten Patienten am 30.10.2013; fortlaufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektives Ansprechen (u.a. gemäß der CA-125 Kriterien), Sicherheit und Tolerabilität von Rucaparib, Pharmakokinetik
Teil 2	Einarmige, zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem <i>high-grade</i> epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom ≥ 3 aber ≤ 4 vorherigen Platinhaltigen Chemotherapielinien.	<u>Sicherheitspopulation:</u> n =111 <u>BRCA:</u> n=38 <u>Non-tBRCA/LOH+:</u> n=30 <u>Non-tBRCA/LOH-:</u> n=36 <u>Unbekannt:</u> n =7	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage vor der Behandlung mit Rucaparib <u>Rucaparib-Behandlungsphase:</u> durchgängige 28-tägige Zyklen <u>Nachbeobachtung:</u> Untersuchung wegen UE nach 28 Tagen	58 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien Aufnahme des ersten Patienten am 30.10.2013; fortlaufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektives Ansprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektives Ansprechen (u.a. gemäß der CA-125 Kriterien), Dauer des Ansprechens, PFS, Gesamtüberleben, Sicherheit und Tolerabilität von Rucaparib, Pharmakokinetik

				(±3) nach der letzten Rucaparib-Dosis		
Studie10, Teil 2A	Offene, dreiteilig, einarmig, Phase-I/-II- Studie. Patienten wurden in einen der drei Teile eingeschlossen. Teil 1: Phase-I (Dosis-Eskalationsstudie) Teil 2: Phase-II 2A (hiesiges Anwendungsgebiet und Patienten-population) 2B (Abweichende Patienten-population) Teil 3: Phase-II (PK-Studie)	Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, <i>high-grade</i> serösen oder endometrischem epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, die eine BRCA-Mutation (Keimbahn) tragen und ≥ 2 aber ≤ 4 vorherige Chemotherapielinien erhalten haben.	<u>Sicherheits-Population:</u> n=42	<u>Screening:</u> 30 bis 1 Tag vor Behandlung <u>Behandlungsphase:</u> Kontinuierliche 21-tägige Zyklen <u>Nachbeobachtung:</u> 28 Tage (±3) nach der letzten Dosis	13 Zentren in USA, UK, Spanien, Israel und Kanada. Aktuell fortlaufen in 7 Zentren in den USA, UK und Israel Fortlaufende Studie; Aufnahme des ersten Patienten erfolgte am 14.12.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektives Ansprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Sicherheit und Tolerierbarkeit von oral angewendetem Rucaparib - Überleben in der Population von Patienten mit Ovarialkarzinom - Dauer des Ansprechens in der Population von Patienten mit Ovarialkarzinom
Quellen: (36, 37)						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Rucaparib	Vorbehandlung
ARIEL2, Teil 1 und 2	Rucaparib, 600 mg 2x täglich, oral	<u>Teil 1:</u> - Platin-basierte letzte Behandlung und platinsensitive Patientinnen - Mind. ein vorheriges Platin-basiertes Chemotherapie-Regime <u>Teil 2:</u> - Drei bis vier vorherige Chemotherapie-Regime mit nachgewiesenem progressionsfreiem Intervall von mehr als 6 Monaten nach dem ersten Chemotherapie-Regime
Studie10, Teil 2A	Rucaparib, 600 mg, 2x täglich, oral	- Erhalt von zwei bis vier vorherigen Chemotherapie-Regimen - Die letzte Chemotherapie musste Platin-basiert sein und die Patientinnen platinsensitiv
Quellen: (36, 37)		

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	ARIEL2								Studie10, Teil 2A (n=42)
	Teil 1 (n=204)				Teil 2 (n=111)				
	BRCA	Non-tBRCA/ LOH+	Non-tBRCA/ LOH-	Unbekannt	BRCA	Non-tBRCA/ LOH+	Non-tBRCA/ LOH-	Unbekannt	
N	40	82	70	12	38	30	36	7	42
Alter (in Jahren)									
Mittelwert (SD)	59,6 (10,4)	64,2 (9,0)	63,6 (10,2)	67,8 (11,3)	60,1 (10,5)	60,2 (9,5)	62,1 (8,4)	53,0 (8,23)	59,4 (11,0)
Median	58,5	65,0	65,0	69,5	60,5	60,5	63,0	53,0	56,5
Range	33,0; 78,0	39,0; 78,0	31,0; 86,0	44,0; 81,0	41,0; 80,0	35,0; 78,0	42,0; 77,0	42,0; 62,0	42,0; 84,0
Geschlecht w/m (%)	40/0 (100/0)	82/0 (100/0)	70/0 (100/0)	12/0 (100/0)	38/0 (100/0)	30/0 (100/0)	36/0 (100/0)	7/0 (100/0)	42/0 (100/0)
Rasse, n (%)									
Weiß	33 (82,5)	71 (86,6)	60 (10,2)	10 (83,3)	27 (71,1)	17 (56,7)	25 (69,4)	6 (85,7)	35 (83,3)
Asiate	2 (5,0)	4 (4,9)	5 (7,1)	1 (8,3)	4 (10,5)	0	2 (5,6)	0	3 (7,1)
Schwarz/Afro-Amerikaner	1 (2,5)	2 (2,4)	1 (1,4)	0	0	0	0	0	3 (7,1)
Indianer oder Indigene Völker Alaskas	1 (2,5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Andere	0	1 (1,2)	0	0	0	1 (3,3)	0	0	1 (2,4)
Multiple	1 (2,5)	0	0	0	0	0	1 (2,8)	0	-
Fehlt	2 (5,0)	4 (4,9)	4 (5,7)	0	7 (18,4)	12 (40,0)	8 (22,2)	1 (14,3)	-
Ethnie, n (%)									
Hispanisch/ Latino	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,4)
Nicht-Hispanisch/ Latino	-	-	-	-	-	-	-	-	39 (92,9)
Ohne Angabe	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (4,8)
Geographische Region, n (%)									
Nordamerika	28 (70,0)	55 (67,1)	45 (64,3)	8 (66,7)	26 (68,4)	15 (50,0)	23 (63,9)	4 (57,1)	16 (38,1)
Europa	9 (22,5)	24 (29,3)	19 (27,1)	3 (25,0)	11 (28,9)	15 (50,0)	10 (27,8)	2 (28,6)	12 (28,6)

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

Australien	3 (7,5)	3 (3,7)	6 (8,6)	1 (8,3)	1 (2,6)	0	3 (8,3)	1 (14,3)	-
Andere	-	-	-	-	-	-	-	-	14 (33,3)
BMI (kg/m²)									
Mittelwert (SD)	27,4 (6,3)	27,3 (5,7)	28,9 (8,2)	30,0 (7,6)	27,3 (6,54)	26,5 (5,01)	28,6 (6,8)	29,2 (9,07)	28,2 (5,9)
Median	26,9	26,5	27,3	29,6	27,2	26,0	27,8	25,3	27,5
Range	18,6; 51,0	17,7; 43,8	19,0; 58,5	20,9; 48,2	17,9; 48,8	18,4; 39,6	17,3; 46,5	20,3; 41,3	17,8; 43,8
ECOG Performance Status zur Baseline, n (%)									
0	26 (65,0)	52 (63,4)	47 (67,1)	9 (75,0)	19 (50,0)	20 (66,7)	19 (52,8)	4 (57,1)	26 (61,9)
1	14 (35,0)	30 (36,6)	23 (32,9)	3 (25,0)	19 (50,0)	10 (33,3)	17 (47,2)	3 (42,9)	16 (38,1)
≥ 2	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Krankheitscharakteristika									
Zeit seit Krebsdiagnose (Monate)									
Mittelwert (SD)	47,0 (37,6)	43,6 (29,8)	41,2 (26,3)	27,1 (11,7)	55,6 (23,9)	52,3 (21,3)	57,1 (29,9)	56,5 (45,0)	58,8 (35,9)
Median	37,1	38,5	34,8	24,9	51,7	51,6	48,5	34,3	43,1
Range	12,0; 196,6	12,0; 171,1	12,6; 125,5	12,6; 49,2	21,5; 124,1	20,8; 125,9	27,3; 151,8	30,8; 154,7	6,3; 177,9
Lokale HRD-Mutation, n									
BRCA1	-	-	-	-	-	-	-	-	30 (71,4)
BRCA2	-	-	-	-	-	-	-	-	12 (28,6)
BRCA Mutation erkannt, n (%)									
	-	-	-	-	-	-	-	-	42 (100,0)
Keimbahn BRCA Mutation erkannt, n (%)									
	-	-	-	-	-	-	-	-	42 (100,0)
Klassifikation, n (%)									
Epitheliales Ovarialkarzinom	38 (95,0)	68 (82,9)	49 (70,0)	9 (75,0)	31 (81,6)	28 (93,3)	23 (63,9)	6 (85,7)	-
Primärs Peritonealkarzinom	1 (2,5)	10 (12,2)	12 (17,1)	1 (8,3)	4 (10,5)	2 (6,7)	6 (16,7)	0	-
Eileiterkarzinom	1 (2,5)	4 (4,9)	9 (12,9)	2 (16,7)	3 (7,9)	0	7 (19,4)	1 (14,3)	-
Keine Differenzierung									42 (100,0)

Histologische Klassifikation, n (%)									
Serös	39 (97,5)	80 (97,6)	66 (94,3)	12 (100,0)	35 (92,1)	28 (93,3)	33 (91,7)	6 (85,7)	37 (88,1)
Endometrisch	1 (2,5)	1 (1,2)	2 (2,9)	0	1 (2,6)	0	2 (5,6)	1 (14,3)	1 (2,4)
Gemischt	0	1 (1,2)	2 (2,9)	0	2 (5,3)	2 (6,7)	1 (2,8)	0	3 (7,1)
Klarzellig	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,4)
Histologischer Grad, n (%)									
High-grade	40 (100,0)	82 (100,0)	70 (100,0)	12 (100,0)	38 (100,0)	30 (100,0)	36 (100,0)	7 (100,0)	42 (100,0)
Low-grade	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FIGO Stadium zur Baseline, n (%)									
Stadium IA	0	0	1 (1,4)	0	0	0	1 (2,8)	0	1 (2,4)
Stadium IB	0	1 (1,2)	0	0	0	0	2 (5,6)	0	0
Stadium IC	0	1 (1,2)	3 (4,3)	0	0	0	0	1 (14,3)	2 (4,8)
Stadium IIA	1 (2,5)	0	2 (2,9)	0	1 (2,6)	1 (3,3)	0	0	0
Stadium IIB	1 (2,5)	1 (1,2)	0	0	0	3 (10,0)	0	0	1 (2,4)
Stadium IIC	1 (2,5)	4 (4,9)	4 (5,7)	0	0	0	0	1 (14,3)	0
Stadium IIIA	1 (2,5)	4 (4,9)	4 (5,7)	1 (8,3)	2 (5,3)	0	2 (5,6)	0	3 (7,1)
Stadium IIIB	2 (5,0)	3 (3,7)	3 (4,3)	2 (16,7)	3 (7,9)	2 (6,7)	2 (5,6)	0	4 (9,5)
Stadium IIIC	26 (65,0)	53 (64,4)	42 (60,0)	8 (66,7)	24 (63,2)	20 (66,7)	24 (66,7)	4 (57,1)	23 (54,8)
Stadium IV	6 (15,0)	12 (14,6)	9 (12,9)	1 (8,3)	5 (13,2)	4 (13,3)	4 (11,1)	1 (14,3)	3 (7,1)
Andere	2 (5,0)	1 (1,2)	2 (2,9)	0	0	0	0	1 (14,3)	3 (7,1)
Fehlend	0	2 (2,4)	0	0	3 (7,9)	0	1 (2,8)	0	2 (4,8)
Bisherige Anti-Krebs Therapien									
Anzahl bisheriger Chemotherapien									
n	40	82	70	12	38	30	36	7	42
Mittelwert (SD)	2,0 (1,08)	1,7 (1,02)	1,4 (0,67)	1,3 (0,62)	3,3 (0,45)	3,3 (0,53)	3,2 (0,48)	3,3 (0,49)	2,4 (0,59)
Median	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	3,0	3,0	2,0
Min, Max	1,0; 5,0	1,0; 6,0	1,0; 3,0	1,0; 3,0	3,0; 4,0	2,0; 4,0	3,0; 5,0	3,0; 4,0	2,0; 4,0
Anzahl bisheriger Chemotherapien, n (%)									

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

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	17 (42,5)	44 (53,7)	47 (67,1)	10 (83,3)	0	0	0	0	0
2	14 (35,0)	19 (23,2)	15 (21,4)	1 (8,3)	0	0	0	0	27 (64,3)
3	4 (1,0)	12 (14,6)	8 (11,4)	1 (8,3)	26 (68,4)	19 (63,3)	26 (72,2)	4 (57,1)	13 (31,0)
4	4 (10,0)	4 (4,9)	0	0	12 (31,6)	10 (33,3)	8 (22,2)	3 (42,9)	2 (4,8)
5	0	2 (2,4)	0	0	0	1 (3,3)	1 (2,8)	0	0
> 5	1 (2,5)	1 (1,2)	0	0	0	0	1 (2,8)	0	0
Anzahl bisheriger Anti-Krebs-Therapien									
n	40	82	70	12	38	30	36	7	42
Mittelwert (SD)	2,0 (1,17)	1,8 (1,12)	1,4 (0,69)	1,3 (0,62)	3,3 (0,47)	3,4 (0,56)	3,4 (0,58)	3,4 (0,53)	2,4 (0,59)
Median	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	3,0	3,0	2,0
Min, Max	1,0; 6,0	1,0; 6,0	1,0; 3,0	1,0; 3,0	3,0; 4,0	3,0; 6,0	3,0; 6,0	3,0; 4,0	2,0; 4,0
Anzahl bisheriger Anti-Krebs-Therapien, n (%)									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	17 (42,5)	44 (53,7)	47 (67,1)	10 (83,3)	0	0	0	0	0
2	14 (25,0)	19 (23,2)	15 (21,4)	1 (8,3)	0	0	0	0	27 (64,3)
3	4 (10,0)	12 (14,6)	8 (11,4)	1 (8,3)	26 (68,4)	19 (63,3)	26 (72,2)	4 (57,1)	13 (31,0)
4	4 (10,0)	4 (4,9)	0	0	12 (31,6)	10 (33,3)	8 (22,2)	3 (42,9)	2 (4,8)
5	0	2 (2,4)	0	0	0	1 (3,3)	1 (2,8)	0	0
> 5	1 (2,5)	1 (1,2)	0	0	0	0	1 (2,8)	0	0
Anzahl bisheriger Platin-basierter Chemotherapien									
n	40	82	70	12	38	30	36	7	42
Mittelwert (SD)	1,9 (0,95)	1,6 (0,85)	1,4 (0,64)	1,3 (0,62)	2,6 (0,59)	2,4 (0,57)	2,4 (0,54)	2,6 (0,79)	2,3 (0,5)
Median	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0
Min, Max	1,0; 5,0	1,0; 5,0	1,0; 3,0	1,0; 3,0	2,0; 4,0	1,0; 3,0	1,0; 3,0)	1,0; 3,0)	2,0; 4,0
Anzahl bisheriger Platin-basierter Chemotherapien, n (%)									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	17 (42,5)	45 (54,9)	49 (70,0)	10 (83,3)	0	1 (3,3)	1 (2,8)	1 (14,3)	0
2	15 (37,5)	24 (29,3)	15 (21,4)	1 (8,3)	16 (42,1)	15 (50,0)	21 (58,3)	1 (14,3)	29 (69,0)
3	6 (15,0)	11 (13,4)	6 (8,6)	1 (8,3)	20 (52,6)	14 (46,7)	14 (38,9)	5 (71,4)	12 (28,6)
> 3	2 (5,0)	2 (2,4)	0	0	2 (5,3)	0	0	0	1 (2,4)

Vorletztes progressionsfreies Intervall nach der letzten Platin-Dosis (Monate) n Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 12,6 (5,75) 10,7 6,1; 26,5	82 15,7 (9,57) 12,8 5,9; 46,7	70 17,8 (14,44) 13,2 6,0; 74,4	12 14,0 (9,56) 12,1 5,9; 39,2	38 5,5 (5,77) 4,1 -0,7; 21,4	30 4,0 (6,09) 1,8 -0,7; 31,9	36 5,9 (9,80) 2,0 -0,5; 49,7	7 2,5 (2,45) 1,3 0,5; 6,4	42 12,6 (17,6) 8,0 6,0; 116,4
Vorletztes progressionsfreies Intervall nach der letzten Platin-Dosis (Monate) < 6 Monate ≥ 6-12 Monate > 12-24 Monate > 24 Monate	0 23 (57,5) 14 (35,0) 3 (7,5)	1 (1,2) 37 (45,1) 28 (34,1) 16 (19,5)	0 31 (44,3) 25 (35,7) 14 (20,0)	1 (8,3) 5 (41,7) 5 (41,7) 1 (8,3)	25 (65,8) 9 (23,7) 4 (10,5) 0	24 (80,0) 5 (16,7) 0 1 (3,3)	26 (72,2) 5 (13,9) 3 (8,3) 2 (5,6)	6 (85,7) 1 (14,3) 0 0	0 32 (76,2) 8 (19,0) 2 (4,8)
Bestes Ansprechen nach der letzten Platin-basierten Therapie, n (%) RECIST CR RECIST / CA125 PR Stabile Erkrankung	6 (15,0) 35 (87,5) 7 (17,5)	2 (2,5) 38 (48,1) 38 (48,1)	1 (1,4) 15 (21,7) 43 (62,3)	1 (8,3) 6 (50,0) 6 (50,0)	2 (5,4) 21 (56,8) 17 (45,9)	0 2 (6,7) 10 (33,3)	0 5 (14,3) 5 (14,3)	0 2 (28,6) 5 (71,4)	4 (10,0) 35 (87,5) 12 (30,0)
Platinstatus, n (%) Refraktär Resistent Sensitiv	0 0 40 (100,0)	0 1 (1,2) 81 (98,8)	0 0 7 (100)	0 1 (8,3) 11 (91,7)	6 (15,8) 19 (50,0) 13 (34,2)	8 (26,7) 16 (53,3) 6 (20,0)	8 (22,2) 18 (50,0) 10 (27,8)	2 (28,6) 4 (54,7) 1 (14,3)	0 0 42 (100,0)

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.

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Rucaparib

Zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) sind die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A zu betrachten. Der Vollständigkeit halber wurden alle Teile der Studie10 kurz dargestellt. Zudem wurden im Rahmen einer integrierten Wirksamkeitsanalyse (Integrated efficacy analysis, IEA) alle Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapie-Regimen aus ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2) und Studie10 Teil 2A zusammengenommen und auf ihr objektives Ansprechen und die Dauer des Ansprechens hin analysiert.

ARIEL2

Studiendesign und Patientenpopulation

Studiendesign

ARIEL2 ist eine einarmige, zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Rucaparib bei Patientinnen mit rezidiertem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter und primärem Peritonealkarzinom zu untersuchen, entsprechend der Klassifizierung der Patientinnen in molekular definierte Subgruppen anhand einer prospektiv definierten HRD-Signatur.

Teil 1 der Studie umfasste Patientinnen mit mindestens einer vorherigen Platin-basierten Therapie, die als platinsensitiv klassifiziert waren.

Teil 2 der Studie schloss platinsensitive und -resistente Patientinnen mit drei bis vier vorherigen Chemotherapien ein.

Die Patientinnen erhielten eine kontinuierliche Dosierung von 600 mg Rucaparib, zweimal täglich in vierwöchigen Zyklen. Die Wirksamkeit wurde anhand des Tumoransprechens am Ende jeder achten Woche (± 4 Tage) erhoben, sowie nach Abschluss der Behandlung (wenn eine Patientin die Behandlung aus anderen Gründen als der radiologisch bestätigten Krankheitsprogression beendete). Diese Erhebung wurde bis zum Eintreten von Krankheitsprogression, Tod oder dem Beginn einer Folgetherapie, gemäß der RECIST v1.1 und der CA-125 Messung (an Tag 1 eines jeden Zyklus), durchgeführt. Die Sicherheit wurde mittels Hämogramm, Serumchemie und Sicherheitsbewertungen (an Tag 1 und Tag 15 von Zyklus 1 und Tag 1 eines jeden Folgezyklus) untersucht sowie anhand von Veränderungen des physischen Zustands und der Überwachung des Zusammenhangs von Inzidenz, Schwere der Erkrankung und Nebenwirkungen (an Tag 1 und 15 von Zyklus 1 und Tag 1 eines jeden Folgezyklus). Die Toxizität wurde anhand der CTCAE v4.03. eingeordnet. Nach Beendigung

der protokollgemäßen Behandlung (nach Gabe der letzten Dosis Rucaparib) wurden die Patientinnen zur Erhebung der Sicherheit einer 28 (± 3)-tägigen Nachverfolgung unterzogen. Alle Patientinnen, welche die Behandlung aus anderen Gründen als einem radiologisch bestätigten Progress beendet hatten, wurden alle acht Wochen (± 4 Tage) einer radiologischen Untersuchung unterzogen, bis zur Bestätigung einer Krankheitsprogression, Tod oder dem Beginn einer Folgetherapie. Patientinnen, welche mindestens 18 Monate an der Studie teilgenommen hatten, mussten alle 16 (± 2) Wochen zur Untersuchung. Bei Patientinnen in Teil 2 der Studie wurden weiterhin das Überleben sowie Folgetherapien aufgezeichnet. Zudem wurden sekundäre Erkrankungen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Abbruch der Nachsorge, dem Widerruf der Einwilligung oder der Beendigung der Studie erhoben (37).

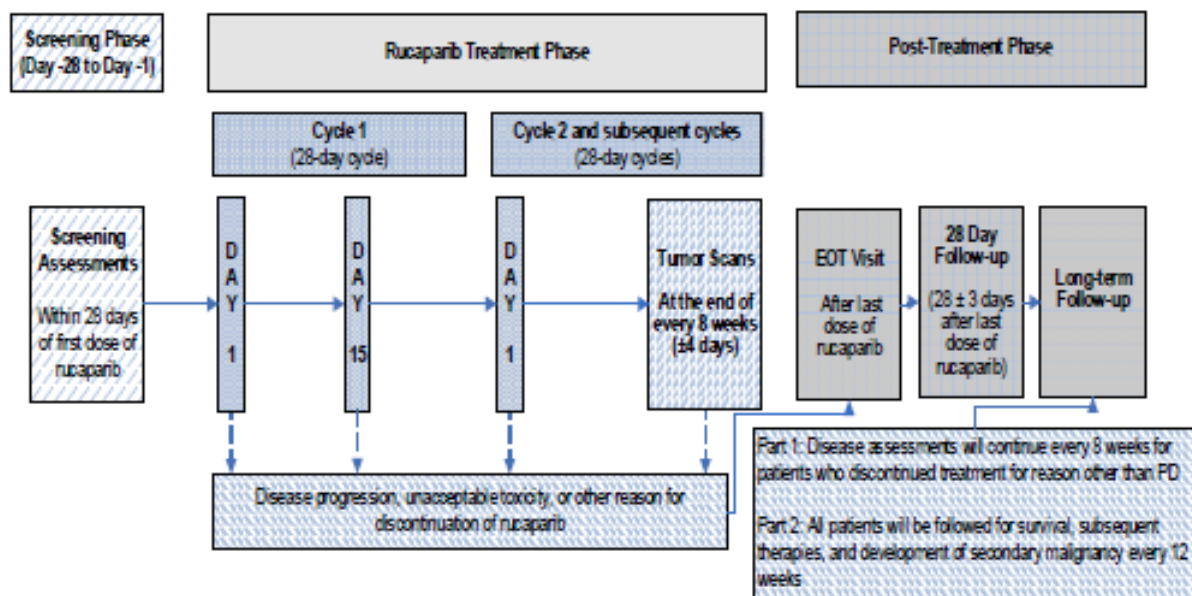


Abbildung 4-5: Studiendesign ARIEL2. (37)

Analysepopulation

1. Die **Sicherheitspopulation** besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Rucaparib erhalten haben. 204 Patientinnen (davon 40 BRCA) wurden in Teil 1 der Studie untersucht, 111 Patientinnen (davon 38 BRCA) in Teil 2 der Studie.
2. Die **Wirksamkeitspopulation** besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis von Rucaparib erhalten haben, die mindestens eine messbare Tumorerkrankung zu Beginn der Studie und mindestens eine Post-Baseline Tumorscan-Beurteilung mit RECIST v1.1. vorweisen konnten. In Teil 1 waren 200 Patientinnen (davon 40 Patientinnen mit einer BRCA-Mutation) und in Teil 2 109 Patientinnen (davon 37 Patientinnen mit einer BRCA-Mutation) in ARIEL2 eingeschlossen.
3. Population mit bewertbarem GCIG CA-125: Diese Population besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Rucaparib erhalten haben und ein erhöhte Tumormarkerwerte von

CA-125 zu Studienbeginn (d.h. Werte von mindestens 2X ULN) und mindestens zwei Post-Baseline Messungen von CA-125 haben.

Demographische Charakteristika zu Baseline

In Teil 1 erhielten 204 Patientinnen mindestens eine Dosis Rucaparib, von denen 22 (10,8%) weiterhin in der Studie blieben und 182 (89,2%) hatten die Behandlung zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts eingestellt. Von den 40 Patientinnen, die in die BRCA-Untergruppe aufgenommen wurden, blieben 11 (27,5%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiterhin in der Studie eingeschlossen. Der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung bei diesen Patientinnen war das Fortschreiten der Erkrankung (n = 152, 83,5%). 15 (8,2%) Patientinnen stellten die Behandlung aufgrund von UE ein, von denen keiner der BRCA-Subgruppe zugehörig war.

In Teil 2 wurden 111 Patientinnen aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis Rucaparib, von denen 27 (24,3%) weiterhin in der Studie sind und 84 (75,7%), die die Behandlung zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts eingestellt hatten. Von den 38 behandelten Patientinnen in der BRCA-Gruppe setzte etwa die Hälfte (n = 20, 52,6%) der Patientinnen die Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiterhin fort. Der Hauptgrund für die Behandlungsabbrüche bei den Patientinnen war das Fortschreiten der Erkrankung (n = 66, 78,6%). Zehn (11,9%) Patientinnen stellten die Behandlung aufgrund von UE ein, von denen vier zu der BRCA-Gruppe gehörten.

In Teil 1 der Studie waren die Patientinnen im Mittel 64,5 Jahre alt (31-86 Jahre), wobei das mittlere Alter der BRCA-Gruppe mit 58,5 Jahren (33-78 Jahre) etwas niedriger war als das der Gesamtpopulation. Die Mehrheit der Patientinnen war weiß (85,3% insgesamt, 82,5% BRCA-Gruppe), was sich zudem in Form der Regionen und Kontinente widerspiegelt, in denen Patientinnen untersucht wurden. Die meisten Patientinnen (66,7% insgesamt, 70,0% BRCA) wurden in Nordamerika rekrutiert, die übrigen Patientinnen stammten aus Europa (27,0% insgesamt, 22,5% BRCA) und Australien (6,4% insgesamt, 7,5% BRCA). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie besaßen alle Patientinnen zu Studienbeginn einen ECOG-Status von 0 oder 1.

Die Patientinnen aus Teil 2 hatten ein Durchschnittsalter von 61,0 Jahren (35-80 Jahre; BRCA-Durchschnittsalter 60,5 Jahre). Die Mehrheit der Patientinnen war ebenfalls weiß (67,6% insgesamt, 71,1% BRCA) und wurde in Nordamerika rekrutiert (61,3% insgesamt, 68,4% BRCA), wobei die restlichen Patientinnen aus Europa (34,2% insgesamt, 28,9% BRCA) und Australien (4,5% insgesamt, 2,6% BRCA) stammten.

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen aus Teil 1 besaß eine seröse Histologie (96,6% insgesamt, 97,5% BRCA) mit einem *high-grade* Typ bei allen Patientinnen. Die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 35,3 Monate in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und 37,1 Monate in der BRCA-Gruppe.

Die Mehrheit der Patientinnen in Teil 2 hatte epithelialen Eierstockkrebs (79,3% insgesamt, 81,6% BRCA) und die meisten von ihnen wiesen eine seröse Histologie auf (91,9% insgesamt, 92,1% BRCA). Die mediane Zeit seit der Diagnose war länger als bei Patientinnen in Teil 1 der Studie, mit 50,2 Monaten in der Gesamtpopulation und 51,7 Monaten in der BRCA-Gruppe.

Dies entspricht zudem der größeren Anzahl an vorherigen Therapien, die die Patientinnen in Teil 2 der Studie erhalten haben, bevor diese in die Studie aufgenommen wurden.

Sowohl die mittlere Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien als auch die Anzahl der vorherigen Chemotherapien unabhängig des Platins, betrug eins für die gesamte Patientenpopulation und zwei für die BRCA-Gruppe des Studienteils 1. Ungefähr ein Drittel der Patientinnen hatte zwei vorherige Chemotherapielinien erhalten (24,0% insgesamt, 35,0% BRCA), einschließlich zwei Platin-basierter Therapien (27,0% insgesamt, 37,5% BRCA). Insgesamt gab es Patientinnen in der Studienpopulation, die bereits bis zu sechs vorherige Chemotherapielinien und bis zu fünf vorherige Platin-haltige Therapien erhalten hatten. Das mediane progressionsfreie Intervall der letzten Platin-basierten Therapie betrug 12,2 Monate in der Gesamtpopulation und 10,7 Monate für die BRCA-Gruppe. Die meisten Patientinnen in Teil 1 waren platinsensitive, bis auf eine Patientin, die in der non-tBRCA/ LOH--Subgruppe war, und eine weitere die in der non-BRCA/ LOH unbekannten Untergruppe.

Die mittlere Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien und der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapielinien betrug sowohl für die Gesamtpopulation des Studienteils 2 als auch für die BRCA-Patientinnen drei. Fast ein Drittel der Patientinnen hatten bereits vier frühere Chemotherapien erhalten (29,7% insgesamt, 31,6% BRCA). Etwa die Hälfte der Patientinnen hatte drei vorherige Platin-basierte Therapien erhalten (47,7% insgesamt, 52,6% BRCA). Das mediane PFS der letzten Platin-basierten Therapie war deutlich kürzer bei Patientinnen innerhalb Teil 2 im Vergleich zu denen in Teil 1 der Studie, mit 2,5 Monaten in der Gesamtpopulation und 4,1 Monaten für die BRCA-Untergruppe. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Patientinnen nicht unbedingt platinsensitiv nach ihrer letzten Platin-basierten Therapie sein mussten. Nur 27,0% der Patientinnen und 34,2% der BRCA-Subgruppe hatten eine platinsensitive Erkrankung zu Beginn. Die restlichen Patientinnen waren platinresistent (51,4% insgesamt, 50,0% BRCA) oder platinrefraktär (21,6% insgesamt 15,8% BRCA).

Patientenrelevante Endpunkte

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben (OS) (Teil 2)
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - invPFS
 - irrPFS
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Ansprechen der Zielläsionen (RTL)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)
- *Sicherheit / unerwünschte Ereignisse*

Alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen

- UE
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
- SUE,
- UE mit Todesfolge,
- UE mit Folge eines Therapieabbruchs,
- UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Studie10 2A**Studiendesign und Patientenpopulation****Studiendesign**

Studie10 ist eine 3-teilige, offene Phase I-II Studie zur Sicherheit, Pharmakokinetik und präliminären Wirksamkeit von oral applizierten Dosen von Rucaparib, in kontinuierlichen 21-tägigen Zyklen. Die Patienten wurden entweder in Teil 1 (N=56), Teil 2 (Teil 2A N= 42; Teil 2B N= 12) oder Teil 3 (N= 26) eingeschlossen, nicht aber in verschiedenen Teilen.

Teil 1 (Phase-I) umfasste Dosisescalations-Kohorten und Expansionskohorten zur Evaluierung der für die Phase-II empfohlenen Dosis bei Patientinnen mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren oder Lymphomen. Sobald vorläufig etabliert, wurde die empfohlene Phase-II-Dosis in einer Expansionskohorte von Phase-I-Patientinnen mit soliden Tumoren und einer nachgewiesenen Keimbahnmutation von BRCA1 oder BRCA2 evaluiert. Ebenso wurden Patientinnen in die optionale Extensionsperiode eingeschlossen (bei gleicher Dosierung wie bereits in der Evaluierungsperiode) und setzten die entsprechende Dosis Rucaparib in den Folgezyklen fort. Ebenso wurde die Auswirkung der Nahrungsaufnahme (Einnahme von Rucaparib nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand) auf die Pharmakokinetik von Rucaparib und die Profilierung der entstehenden Metabolite bei einem Teil von Patientinnen der Dosisescalations- und Expansionskohorte, beziehungsweise Evaluierungsperiode der Dosisescalation, untersucht.

In Teil 2 der Studie wurde bei den Patientinnen die Tolerierbarkeit und Wirksamkeit der empfohlenen Phase-II-Dosis (600 mg, zweimal täglich) in 21-tägigen Zyklen untersucht. **Teil 2A (Phase-II)** umfasste Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, *high-grade* serösem oder endometrischem epithelialen Ovarial-, Eileiter, oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn), welche zwei bis vier vorherige Chemotherapien erhalten haben. Teil 2A verwendete ein „Simon 2-stage“ Studiendesign, um die Wirksamkeit von Rucaparib zu untersuchen. Zu Beginn der Studie wurden 21 Patientinnen gemäß Stufe 1 behandelt. Zeigten zwei oder mehr Patientinnen in Stufe 1 ein objektives Ansprechen (vollständig oder partiell), wurden die verbleibenden 20 Patientinnen gemäß Stufe 2 behandelt. Hätten weniger als zwei

Patientinnen auf Stufe 1 ein objektives Ansprechen gezeigt, wären keine weiteren Patientinnen eingeschlossen worden.

Teil 3 (Phase-II) der Studie wurde durchgeführt, um die Pharmakokinetik von 600 mg Rucaparib (zweimal täglich) bei Patientinnen mit soliden Tumoren und einer nachgewiesenen BRCA-Mutation (Keimbahn oder somatisch) zu untersuchen. Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde anhand des Tumoransprechens gemäß der RECIST v1.1 Kriterien und des CA-125 Tumormarkers in Teil 1 der Extensionsperiode, sowie in Teil 2 und Teil 3 erhoben. Die Sicherheit wurde für alle Patientinnen untersucht (36).

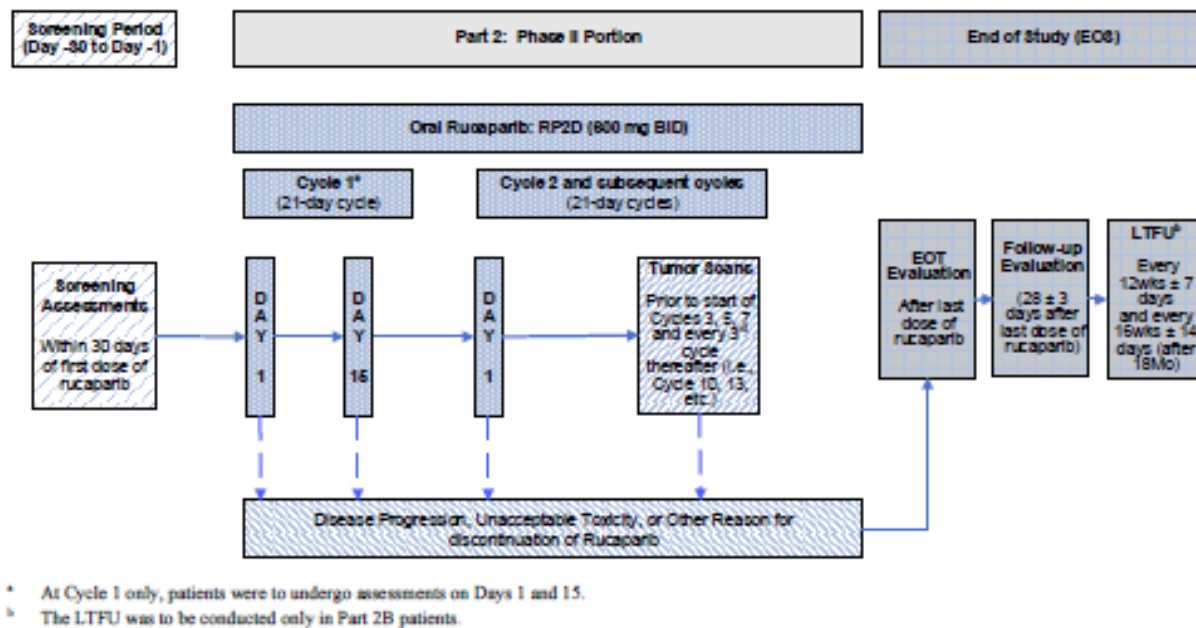


Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie10 Teil 2. (36)

Analysepopulationen

1. **Die Sicherheitspopulation** bestand aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Rucaparib erhielten.

2. Die **Wirksamkeitspopulation** bestand aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis von Rucaparib erhielten, die mindestens eine messbare Tumorerkrankung zu Beginn der Studie und mindestens eine Post-Baseline Tumorscan-Beurteilung vorwiesen.

Demographische Charakteristika zu Baseline (Teil 2A)

Insgesamt 42 Patientinnen hatten bis zum Stichtag am 30. November 2015 mindestens eine Dosis Rucaparib erhalten, von denen neun zu dem Zeitpunkt die Studie noch nicht beendet hatten. 33 Patientinnen hatten die Behandlung abgebrochen, wobei der Hauptgrund die Progression der Erkrankung war (22/33 Patientinnen, 66,7%). Vier der 33 Patientinnen (12,1%) brachen die Behandlung aufgrund eines UEs ab. Die Mehrheit der 42 Patientinnen war weiß (35 Patienten, 83,3%) und das mittlere Alter betrug 56,5 Jahre (42,0 bis 84,0 Jahre). Der jeweilige Anteil der Patientinnen war pro geografische Region recht ähnlich: Nordamerika (16

Patientinnen, 38,1%), Europa (12 Patientinnen, 28,6%) und Israel (14 Patientinnen, 33,3%). Alle Patientinnen besaßen einen ECOG-Status von 0 oder 1 zum Studieneinschluss. Die mittlere Zeit seit der Krebsdiagnose der Studienteilnehmerinnen betrug 43,1 Monate (6,3 bis 177,9 Monate), wobei 42 Patientinnen an einem *high-grade* Eierstockkrebs erkrankt sind, der bei 88,1% der Patientinnen mit einer serösen Histologie eingestuft wurde. Alle 42 Patienten hatten eine gBRCA-Mutation (lokal bewertet), von denen 30 eine gBRCA1-Mutation und 12 Patientinnen eine gBRCA2-Mutation trugen. Alle 42 Patientinnen der Teilstudie hatten vor Studieneinschluss mindestens zwei vorherige Krebstherapien erhalten. Im Durchschnitt betrug die Anzahl der vorherigen Krebstherapien und Chemotherapien bei diesen Patientinnen zwei (Spanne 2 bis 4). Ein Großteil der Patientinnen (64,3%) erhielt bereits zwei vorherige Chemotherapielinien zur Behandlung des Krebses. Zwei der Patientinnen (4,8%) erhielten zusätzlich zu ihrer vorherigen Chemotherapie und Platinbehandlung eine Hormonbehandlung (1 oder 2). Alle 42 Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten demnach bereits mehrere vorherige Platin-basierte Therapien erhalten und sind nach der letzten Platin-basierten Therapie als platinsensitiv eingestuft worden. Das mediane progressionsfreie Intervall von der letzten Platin-basierten Behandlung betrug 8,0 Monate.

Patientenrelevante Endpunkte

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben
- *Morbidität*

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben und operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (invPFS),
- Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrage,
 - Dauer des Ansprechens,
 - Ansprechen der Zielläsionen,
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen,
- *Sicherheit / unerwünschte Ereignisse*

Behandlungsbedingten Nebenwirkungen

- UE,
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
- SUE,
- UE mit Todesfolge,
- UE mit Folge eines Therapieabbruchs,

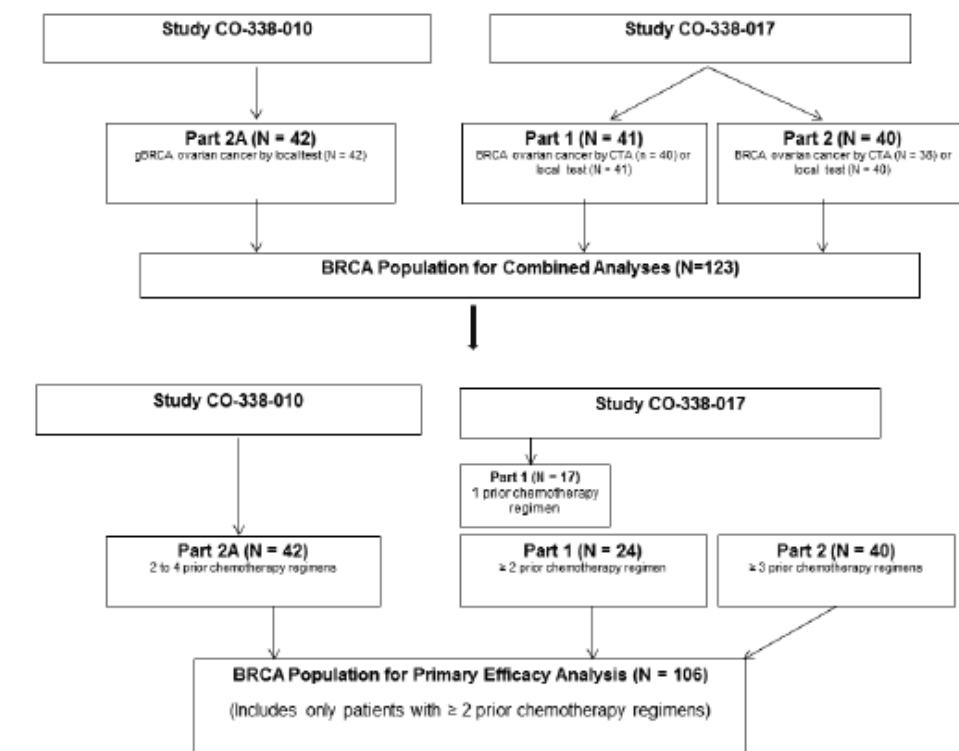
- UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).

Integrierte Wirksamkeitsanalyse

Studiendesign und Patientenpopulation

Studiendesign

Die Studienpopulation der **integrierten Wirksamkeitsanalyse** schloss Patientinnen aus den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A ein. Alle Patientinnen aus Studie10 Teil 2A (N=42) waren Träger einer BRCA-Mutation und hatten zuvor zwei bis vier Behandlungsregime erhalten und waren platin sensitiv. 24 Patientinnen aus Teil 1 der Studie ARIEL2, welche entweder nachweislich des CTA oder dem Ergebnis eines lokalen Labors eine BRCA-Mutation trugen sowie mindestens zwei vorherige Chemotherapielinien erhalten hatten (einschließlich mindestens zwei Platin-basierter Therapien) wurden eingeschlossen. Die letztgenannte Gruppe wurde in einer Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime auf das Gesamtansprechen (erhoben durch den Prüfarzt) betrachtet. 40 Patientinnen aus Teil 2 der Studie ARIEL2, die eine BRCA Mutation gemäß der CTA oder dem Test eines lokalen Labors trugen und drei bis vier vorherige Chemotherapien erhalten hatten, einschließlich mindestens zwei Platin-basierter Regime wurden ebenfalls eingeschlossen.



Abbreviations: BRCA = breast cancer gene; CTA = clinical trial assay; gBRCA = germline BRCA.

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der integrierten Wirksamkeitsanalyse und den eingeschlossenen Patientinnen aus den Studien ARIEL2 und Studie10 2A.

Patientencharakteristika

Die Patienten in der Studie10 Teil 2A (n=42) und ARIEL2 Teil 1 (n=24) und Teil 2 (n=40) erfüllten alle nachfolgenden Kriterien, weshalb sie für die integrierte Analyse der Wirksamkeitsergebnisse herangezogen wurden:

- Diagnose eines high-grade Ovarialkarzinoms,
- ≥ 2 vorangegangene Chemotherapie-Regime mit mindestens zwei Platin-basierten Regimen,
- gBRCA oder sBRCA-Mutation durch CTA oder einen lokalen Labortest bestätigt,
- eingeschlossen in den Studien ARIEL2 oder Studie10 mit ORR durch RECIST v1.1 als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt,
- Erhalt von mindestens einer Dosis Rucaparib (600mg).

Insgesamt wurden 106 Patientinnen innerhalb der IEA analysiert. Die Mehrheit der Patientinnen war weiß (78,3%) und hatte ein Durchschnittsalter von 59,0 Jahren (33,0-84,0 Jahre). Die Patientinnen wurden in Nordamerika (53,8%), Europa (29,2%) und anderen Regionen (17,0%; Australien und Israel) in die Studienzentren rekrutiert und dort behandelt. Alle Patientinnen besaßen zu Studienbeginn einen ECOG-Status von 0 oder 1. Die Patientinnen waren vor allem Nichtraucher (66,0%) oder ehemalige Raucher (28,3%). Die mediane Zeit seit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms betrug 52,1 Monate (6,3-196,6 Monate). Die Mehrheit der Patientinnen hatte einen EOC (85,8%) und seröse Histologie (91,5%). Alle Patienten hatten bereits ≥ 2 vorherige Krebstherapien erhalten (MW $\pm$ SD, $2,9 \pm 0,86$; 2,0 - 6,0). Der MW $\pm$ SD der früheren Platin-basierten Therapien betrug $2,5 \pm 0,67$ (2,0 - 5,0), mit 56,6%, 37,7% und 5,7% der Patientinnen, die 2, 3 bzw. > 3 frühere Platin-basierte Behandlungen erhalten haben. Das mediane PFI nach der letzten Platin-haltigen Therapie betrug 7,9 Monate. Etwas mehr als die Hälfte (51,9%) aller Patientinnen hatte ein PIS von ≥ 6 bis 12 Monate nach ihrer letzten Platin-basierten Therapie, und 26,4% der Patientinnen hatten einen PFI von < 6 Monaten nach ihrer letzten Platin-basierten Therapie.

In der IEA analysierte patientenrelevante Endpunkte

Die präsentierten Daten basieren auf den individuellen Daten der zwei Phase-II Studien ARIEL2 und Studie10. Dies gilt für alle hier dargestellten Endpunkte.

- *Morbidität*
 - Tumoransprechen

- Objektive Ansprechrates,
 - Dauer des Ansprechens,
 - Ansprechen der Zielläsionen,
- Progressionsfreies Überleben
 - PFS, ermittelt durch den Prüfarzt (invPFS).
- Sicherheit/ Verträglichkeit
 - UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE mit folge eines Therapieabbruchs

Übertragbarkeit der untersuchten Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien wurden an unterschiedlichen Standorten durchgeführt. Die Standorte Nordamerika (66,7% der Patientinnen der ARIEL2 und 38,1% der Studie10 Teil 2A) und Europa (27,0% der Patientinnen der ARIEL2 und 28,6% der Studie10 Teil 2A) enthielten den Großteil der Studienteilnehmer.

Die europäischen und amerikanischen Leitlinienempfehlungen sehen für diese Patientenpopulation eine ähnliche Versorgung der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom vor wie in Deutschland (26, 45). Anhand der im Studienprotokoll erfassten Vorbehandlungen der Studienteilnehmerinnen (siehe Modul 5), lässt sich ebenfalls die Ähnlichkeit, zu der in der deutschen Leitlinie empfohlenen Therapie im Falle eines Rezidivs erkennen. So wurde ein Großteil der Patientinnen mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder PLD vorbehandelt, dies ist kongruent mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (3, 16).

Der überwiegende Teil der Studienteilnehmerinnen (85,3% in ARIEL2 und 83,3% in Studie10 2A) ist zudem „weiß“, eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext erscheint somit möglich.

Zusammenfassend werden die Studienergebnisse der Studien ARIEL2 und Studie10 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt, da sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind. Zudem konnten keine weiteren Einflussfaktoren entdeckt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien – PLD und Topotecan

Studiendesign und Studienpopulation

Ergänzend wurden für die Nutzenbewertung von Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet Studien für den deskriptiven Vergleich mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD als Monotherapie evaluiert und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Gordon et al. 2001						
	Randomisierte, multizentrische, offene, vergleichende Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Topotecan und PLD als Monotherapie.	Erwachsene Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem epitheliale Eierstockkarzinom, welches rezidierte oder nicht auf eine Platinhaltige Erstlinientherapie ansprach.	481 Patientinnen mit wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert. 474 Patientinnen erhielten die jeweilige Studienmedikation (Topotecan 235 Patientinnen, PLD 239 Patientinnen).	Screening-Phase: Innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des jeweiligen Studienmedikaments wurde die Erkrankung zur Baseline ermittelt (radiologische Bildgebung und LVEF). <u>Behandlungsphase:</u> Radiologische Untersuchungen erfolgten alle acht Wochen.	<u>Aufnahme der ersten Patientin:</u> Mai 1997. <u>Aufnahme der letzten Patientin:</u> 3. März 1999. Die Studie wurde in 104 Zentren in den USA und Europa durchgeführt.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben im Vergleich von Patientinnen unter PLD oder Topotecan. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektives Ansprechen (u.a. nach GCIG CA-125-Kriterien), Dauer des Ansprechens, Sicherheit und Verträglichkeit von PLD und Topotecan.

Kaye et al. 2012						
Randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib und PLD (als Monotherapien) bei Patientinnen mit rezidivierendem Eierstockkrebs und einer Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2)	Erwachsene Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem epitheliale Eierstock-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer oder mehreren messbaren Läsionen gemäß RECIST und einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1/2) sowie einer Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie.	125 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen. 97 Patientinnen wurden in drei Gruppen randomisiert. 32 Patientinnen (33%) erhielten Olaparib (200 mg), 32 Patientinnen (33%) erhielten Olaparib (400 mg) zweimal täglich, jeweils in Form von Kapseln, und 33 Patientinnen (34%) erhielten PLD.	Eine radiologische Untersuchung wurde zu Beginn der Studie und anschließend alle acht Wochen bis zum Auftreten eines Progresses durchgeführt.	Die Studie wurde in Australien, den USA und in Europa durchgeführt.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (gemäß RECIST-Kriterien) ¹⁴	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechraten und Sicherheit.
<u>Quellen:</u> (1, 18, 19)						
Abkürzungen: LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)						

¹⁴ In der Publikation wurde die verwendete RECIST-Version nicht spezifiziert.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Studie	Intervention	Vorbehandlung
Gordon et al. 2001	<u>PLD</u>: 50 mg/m². PLD als Infusion über eine Stunde alle 28 Tage. <u>Topotecan</u>: 1,5 mg/m² als Infusion über 30 Minuten täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage, alle 21 Tage.	- Erhalt von einer vorherigen Platin-basierten Chemotherapie. - Eine vorherige Behandlung mit PLD oder Topotecan war nicht zulässig. - Die letzte Chemotherapie musste vor mehr als 29 Tagen vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation abgeschlossen gewesen sein.
Kaye et al. 2012	Olaparib (200 mg bzw. 400 mg) zweimal täglich (kontinuierlich). 50 mg/m² PLD als Infusion alle 28 Tage.	- Erhalt von einer vorherigen Platin-basierten Chemotherapie. - Eine nicht-PLD-haltige Chemotherapie nach der ersten Platin-basierten Chemotherapie war erlaubt. - Andere Chemotherapien und hochdosierte Radiotherapien während der Studie oder bis 28 Tage vor Beginn waren nicht zulässig.
Quellen: (1, 18, 19)		

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gordon et al., 2001) – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

	Gordon et al. 2001	
Studie Gruppe	PLD	Topotecan
N	239	235
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	60	60
Range	27; 87	25; 85
Medikation-freies Intervall (in Monaten^a)		
Median	7,0	6,7
Range	0,9; 82,1	0,5; 109,6
CA-125-Wert bei Studieneintritt (U/mL)		
Median	199	178
Range	3,0; 18801,0 ^b	3,0; 29330,0 ^b
Summe der Läsionen bei Studieneintritt (cm²)		
Median	20	20
Range	1; 441	1; 296
Platinstatus, n (%)		
platinsensitiv	109 (46)	111 (47)
platinrefraktär	130 (54)	124 (53)
Schwere der Erkrankung (bulky disease), n (%)		
Tumormasse > 5 cm	111 (46)	111 (47)
Fehlend	128 (54)	124 (53)
FIGO Stadium, n (%)		
I	11 (5)	15 (6)
II	13 (5)	8 (3)
III	175 (73)	164 (70)
IV	40 (17)	48 (20)
a Monate von der letzten vorausgegangenen Chemotherapie bis zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation.		
b 224 Patientinnen.		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Kaye et al., 2012) zum Zeitpunkt des Studieneintritts – Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

	Kaye et al. 2012		
Studie Gruppe	Olaparib (200 mg)	Olaparib (400 mg)	PLD
N	32	32	33
Alter (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	57,2 (8,53)	53,8 (8,77)	54,3 (9,32)
Median	58,5	53,5	53,0
Range	45; 77	35; 76	43; 81
BRCA-Status			
BRCA 1	26 (81,3)	28 (87,5)	27 (81,8)
BRCA 2	6 (18,8)	4 (12,5)	6 (18,2)
ECOG Performance Status zur Baseline, n (%)			
0	16 (50,0)	19 (59,4)	19 (57,6)
1	13 (40,6)	13 (40,6)	13 (39,4)
2	3 (9,4)	0 (0,0)	1 (3,0)
Lokalisation Primärtumor			
Eierstock	23 (71,9)	27 (84,4)	31 (93,9)
Eileiter	3 (9,4)	1 (3,1)	1 (3,0)
Primäres Peritoneum	6 (18,8)	3 (9,4)	1 (3,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Histologie-Subtyp			
Serös	25 (78,1)	24 (75,0)	26 (78,8)
Übergangszellkarzinom	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Endometrisch	2 (6,3)	6 (18,8)	3 (9,1)
Gemischt epithelial	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)
Primäres Peritoneal	3 (9,4)	1 (3,1)	0 (0,0)
Anderer	2 (6,3)	0 (0,0)	3 (9,1)
Tumorgrad, n (%)			
1	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,0)
2	5 (15,6)	6 (18,8)	5 (15,2)
3	26 (81,3)	21 (65,5)	26 (78,8)
Unbekannt	1 (3,1)	4 (12,5)	1 (3,0)
FIGO Stadium, n (%)			
I	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,0)
II	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (6,0)
III	18 (56,3)	22 (68,8)	23 (69,7)
IV	12 (37,5)	9 (28,1)	7 (21,2)
unbekannt	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Anzahl bisheriger Chemotherapien, n (%)			
1	6 (18,8)	1 (3,1)	7 (21,2)
2	7 (21,9)	6 (18,8)	9 (27,3)
3	8 (25,0)	15 (46,9)	8 (24,2)
4	7 (21,9)	8 (25,0)	6 (18,2)

≥ 5	4 (12,5)	2 (6,3)	3 (9,1)
Platinresistente Erkrankung			
Ja	18 (56,3)	16 (50,0)	14 (42,5)
Nein	14 (43,8)	15 (46,9)	19 (57,6)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Platin-basierte Therapie vor Studieneintritt			
Ja	27 (84,4)	19 (59,4)	24 (72,7)
Nein	5 (15,6)	13 (40,6)	9 (27,3)

Gordon et al. 2001*Studiendesign und Patientenpopulation**Studiendesign*

Die Publikation von Gordon et al. beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase-III-Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem Ovarialkarzinom, welches rezidierte oder nicht auf eine Platin-haltige Erstlinientherapie ansprach.

Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme (Arm 1: PLD, Arm 2: Topotecan) randomisiert. Patientinnen erhielten alle 28 Tage intravenös verabreichtes PLD (50 mg/m²) über einen Zeitraum von einer Stunde. Topotecan wurde mit einer Konzentration von 1,5 mg/m² pro Tag, an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, verabreicht. Die Prozedur wurde jeweils am ersten Tag eines jeden 21-tägigen Zyklus wiederholt. Die Applikation der Studienmedikationen wurde, bei Progressionsfreiheit, bis zu einem Jahr fortgeführt. Die Behandlung konnte fortgeführt werden, wenn ein anhaltender klinischer Nutzen bestätigt wurde. Bei Patientinnen, die nach sechs Monaten die Studie nicht mehr fortführten (6 Zyklen PLD bzw. 8 Zyklen Topotecan), wurde gemäß Protokoll die Studie als abgeschlossen bewertet.

Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens erhoben. 30 Tage vor Beginn der Behandlung wurde der Status der Erkrankung zum Studieneintritt mittels radiologischer Methoden (Röntgen des Brustkorbs, CT- und MRT-Scans) dokumentiert. Binnen sieben Tagen vor Beginn der Studie wurden Patientinnen einer körperlichen Untersuchung unterzogen und die medizinische Krankheitsgeschichte dokumentiert. Ferner wurden Laboranalysen (Hämatologie, Serumchemie, CA-125-Analysen, Urinalysen und Schwangerschaftstests bei Patientinnen im gebärfähigen Alter) durchgeführt. Körperliche Untersuchungen, Serumchemie und CA-125-Analysen wurden in jedem Zyklus durchgeführt. Radiologische Untersuchungen (gleiche Methoden wie bei Studieneintritt) wurden alle acht Wochen durchgeführt.

Das Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation wurde mittels erhaltener Tumorscans bewertet. Alle Patientinnen, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten, wurden spätestens nach vier Wochen einer weiteren radiologischen Untersuchung unterzogen, um das gezeigte Ansprechen zu bestätigen. Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Auftreten eines radiologisch bestätigten Progresses.

In die Erhebung der Sicherheit wurden alle Patientinnen, die mindestens eine partielle Infusion der jeweiligen Studienmedikation erhielten, eingeschlossen. Die Toxizität wurde anhand der „National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC)“, Allgemeine Toxizitätskriterien, eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden in vier unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (1: mild; 2: moderat; 3: schwerwiegend; 4: lebensbedrohlich).

Analysepopulation

Die **ITT-Population** umfasste alle randomisierten Patientinnen (239 Patientinnen erhielten PLD, 235 Patientinnen erhielten Topotecan), die die jeweilige Studienmedikation erhielten. Sowohl Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikationen wurden in dieser Population evaluiert.

Zusätzlich wurden Patientinnen in zwei Gruppen stratifiziert, abhängig von ihrem jeweiligen Platinstatus und der An- oder Anwesenheit einer schweren Erkrankung. Patientinnen galten als platinsensitiv, wenn sie ein PFS von mehr als sechs Monaten nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinientherapie zeigten. Patientinnen wurden als platinrefraktär klassifiziert, wenn ein Progress während der Platin-haltigen Initialtherapie auftrat, sie eine stabile Erkrankung aufwiesen oder die Erkrankung binnen sechs Monaten nach Beendigung der Platin-basierten Chemotherapie rezidierte. Eine schwere Erkrankung war definiert als das Vorhandensein einer Tumormasse von mehr als 5 cm.

Demographische Charakteristika zur Baseline

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug in beiden Behandlungsarmen im Mittel 60 Jahre. In beiden Behandlungsarmen waren jeweils über 70% der Patientinnen einem FIGO-Status von III zugeordnet. Auch die übrigen Stati (I, II und IV) waren in beiden Armen mit nahezu identischer Inzidenz vorhanden. Das durchschnittliche medikamentenfreie Intervall betrug 7,0 Monate (PLD) bzw. 6,7 Monate (Topotecan) und war somit für beide Behandlungsarme vergleichbar. Der Anteil an Patientinnen mit einer platinsensitiven Erkrankung war mit 46% bzw. 47% der Patientinnen unter PLD oder Topotecan ausgeglichen und vergleichbar. Gleiches galt für die Anzahl an Patientinnen mit einer platinrefraktären Erkrankung (54% PLD, 53% Topotecan).

Insgesamt mussten 43 Patientinnen unter PLD und 37 Patientinnen unter Topotecan die Studie aufgrund von Nebenwirkungen beenden. Das am häufigsten zum Abbruch führende UE für Patientinnen unter PLD war palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE). Sepsis bzw. Neutropenie/ Leukopenie führten hingegen bei Patientinnen unter Topotecan am häufigsten zum Studienabbruch.

Patientenrelevante Endpunkte

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen

- *Sicherheit*
 - Unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade und Grad ≥ 3)

Kaye et al. 2012

Studiendesign und Patientenpopulation

Studiendesign

Die Publikation von Kaye et al. beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von oral appliziertem Olaparib (200 mg bzw. 400 mg zweimal täglich) und PLD bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem epithelialen Eierstock-, primären Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2) sowie einer Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie.

Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten (insgesamt 97 Patientinnen) wurden in drei Behandlungsarme randomisiert. Arm 1 enthielt 32 Patientinnen, die zweimal täglich Olaparib mit einer Dosis von jeweils 200 mg erhielten. Arm 2 enthielt 32 Patientinnen, die zweimal täglich Olaparib mit einer Dosis von jeweils 400 mg erhielten. 33 Patientinnen wurden in den dritten Arm randomisiert und erhielten intravenös appliziertes PLD. Dabei wurde PLD (50 mg/m²) alle 28 Tage verabreicht. Olaparib wurde mindestens zwei Stunden vor oder eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme eingenommen. Die Einnahmen der Einzeldosen sollten möglichst 12 Stunden auseinanderliegen.

Die Patientinnen wurden gemäß ihres BRCA1- bzw. BRCA2-Status und gemäß ihres Platinstatus (sensitiv oder resistent) stratifiziert. Innerhalb der Olaparib (200 mg)-Gruppe wurden 43,8 % der Patientinnen als nicht-platinresistent eingestuft. In der zweiten Olaparib (400 mg)-Gruppe waren dies 40,9% und in der PLD-Gruppe 57,6% der Patientinnen. Patientinnen mit einer platinsensitiven Erkrankung sprachen auf die vorhergehende Platin-haltige Chemotherapie an und zeigten ein progressionsfreies Intervall von mehr als sechs Monaten auf. Bei Patientinnen, deren Erkrankung binnen sechs Monaten nach einer Platin-basierten Therapie rezidierte, wurde auf eine platinresistente Erkrankung geschlossen. Patientinnen führten die Studie bis zum Auftreten eines Progresses, nicht akzeptablen Toxizitäten (Nebenwirkungen), bis zum Tod oder bis zum Zeitpunkt eines Abbruchs aus anderen Gründen fort.

Die Wirksamkeit von Olaparib bzw. PLD wurde primär durch das progressionsfreie Überleben (PFS, nach RECIST) evaluiert. Als sekundäre Endpunkte wurden die objektive Ansprechrates (vollständiges bzw. partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien), die Dauer des Ansprechens, die Tumorgroße und das Gesamtüberleben erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels drei Kenngrößen des „Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer“ (FACT-O) evaluiert (FACT-O Symptom Index, Trial Outcome Index, Total Score). Ein Ansprechen auf den Tumormarker CA-125 wurden gemäß GCIG-Kriterien bewertet. Alle Endpunkte wurden für alle drei Teilpopulationen separat aufgeführt und

analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der kombinierten Olaparib-Gruppe (200 mg und 400 mg zusammengekommen) mit PLD.

Die Patientinnen wurden bei Studieneintritt und alle acht Wochen nach Gabe der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikationen radiologischen Untersuchungen (CT- und/oder MRT-Messungen) und Serum-CA-125-Messungen bis zur Krankheitsprogression unterzogen. Patientinnen, die die Studie vor dem Auftreten einer Krankheitsprogression abbrachen, wurden bis zum Zeitpunkt einer auftretenden Progression oder der Initiierung einer alternativen Therapie nachbeobachtet und untersucht. Eine unabhängige radiologische Begutachtung der Tumorscans diente als Sensitivitätsanalyse.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Olaparib bzw. PLD wurde zu Beginn der Studie und anschließend alle vier Wochen evaluiert. Grundlage der Beurteilung war die Untersuchung von auftretenden Nebenwirkungen und Änderungen der Laborparameter gemäß CTCAE.

Für die betreffende Studie waren zwei unterschiedliche Zeitpunkte für den Datenschnitt vorgesehen. Der Datenschnitt für das PFS erfolgte am 15. September 2009, das finale Gesamtüberleben wurde auf Basis des finalen Datenschnitts vom 30. April 2010 ausgewertet. Nach dem ersten Datenschnitt wurden die Patientinnen weiterhin für die Evaluierung der Sicherheit und des Überlebens nachverfolgt.

Analysepopulation

Die Gesamtanalysepopulation (ITT-basiert) bestand aus allen Patientinnen, die in jeweils einen der drei Behandlungsarme randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben. Die Analysen wurden für alle 97 Patientinnen durchgeführt, die in der Studie eingeschlossen waren.

Demographische Charakteristika zur Baseline

Das mediane Alter der Patientinnen in den jeweiligen Behandlungsgruppen war ausgewogen (Olaparib 200 mg: 57,2 Jahre; Olaparib 400 mg: 53,8 Jahre; PLD: 54,3 Jahre) und untereinander vergleichbar. Bei einem überwiegenden Teil der Patientinnen (> 80% in allen drei Behandlungsgruppen) wurde eine BRCA1-Mutation festgestellt. Eierstockkrebs stellte in allen drei Gruppen (> 70%) die Haupterkrankung dar. Die Tumore wurden bei mehr als 70% der Patientinnen histologisch als serös eingestuft, wobei die Tumore am häufigsten dem Schweregrad 3 zugeordnet waren. Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose größtenteils einen FIGO-Status von III bzw. IV, wobei die Anzahl an Patientinnen mit einem FIGO-Stadium III überwog (> 50%). Der überwiegende Teil der Patientinnen, unabhängig vom Behandlungsarm, besaß ein EGOG Performance Status von 0 oder 1, wobei bei vier Patientinnen ein Status von 2 bestimmt wurde. Die Anzahl von Patientinnen mit einer platinresistenten Erkrankung (Olaparib 200 mg: 56,3%; Olaparib 400 mg: 50,0%; PLD: 42,4%) war innerhalb aller Populationen vergleichbar. Mehr als 60% der Patientinnen erhielten eine Platin-haltige Chemotherapie vor Eintritt in die Studie. Der Großteil der Patientinnen hatte seit der Krankheitsdiagnose eine bis vier vorhergehende Anti-Krebs-Behandlungen erhalten. Weniger als 15% der Patientinnen hatten bis zu diesem Zeitpunkt bereits fünf oder mehr vorausgegangene Anti-Krebs-Behandlungen und mehr als 75% der Patientinnen hatten zu Studieneinschluss mindestens zwei oder mehr vorausgegangene Anti-Krebs-Behandlungen erhalten.

Die demographischen Eigenschaften und die Tumor-Charakteristika waren durch alle Gruppen hinweg ähnlich und somit untereinander vergleichbar.

Von den 32 Patientinnen, die zweimal täglich 200 mg Olaparib erhielten, führten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (30. April 2010) fünf Patientinnen die Studie fort. Die anderen 27 Patientinnen brachen die Studie vorzeitig ab, wobei bei 24 Patientinnen der Studienabbruch in der Verschlechterung des Gesundheitszustandes begründet war. Von den 32 Patientinnen, die zweimal täglich 400 mg Olaparib erhielten, führten sechs Patientinnen die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts fort. Die übrigen 26 Patientinnen brachen die Studie vorzeitig, aufgrund einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes, ab. Von den 33 Patientinnen, die in die PLD-Gruppe randomisiert waren, führten drei Patientinnen die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts fort. Wie auch bei Patientinnen unter Olaparib führte eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes in den meisten Fällen (16 Patientinnen) zum Abbruch der Studie.

Patientenrelevante Endpunkte

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen (RECIST und GCIG CA-125-Kriterien)
 - Dauer des Ansprechens
 - Ansprechen der Zielläsionen
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
- *Sicherheit*
 - Unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade und Grade ≥ 3)

Übertragbarkeit der untersuchten Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl in der Publikation von Gordon et al. als auch von Kaye et al. werden multizentrische Studien beschrieben. Bei Gordon et al. werden als Behandlungsorte die USA und Europa angegeben, während bei Kaye et al. neben den USA und Europa zusätzlich Australien aufgeführt wird. In den europäischen, amerikanischen und australischen Leitlinienempfehlungen werden für Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom ähnliche Therapieempfehlungen wie in Deutschland dargelegt (3, 16, 26, 45, 46). Die Dosierung in den Studien erfolgte fachinformationskonform.

Insgesamt werden die Ergebnisse der Publikationen Gordon et al. und Kaye et al. als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt, da sich weder aus den demografischen Angaben noch aus den länderspezifischen Therapieempfehlungen der jeweiligen Studienstandorte Hinweise finden lassen, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

4.3.2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARIEL2	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nicht bewertbar
Studie10	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nicht bewertbar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des nicht-randomisierten und nicht-verblindeten einarmigen Studiendesigns der Studien ARIEL2 und Studie10 ist das Verzerrungspotential nicht bewertbar.

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit den zwei Vergleichstherapien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Gordon et al., 2001	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Kaye et al., 2012	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gordon et al., 2001

Die Publikation von Gordon et al. bezieht sich auf die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen, open-label Phase-III-Studie, die einen Vergleich von Topotecan mit PLD als Monotherapie bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem, rezidivierendem, epitheliale Ovarialkarzinom vornimmt. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme (Topotecan bzw. PLD als Studienmedikation) randomisiert. Eine Verdeckung der Zuteilung wurde nicht beschrieben. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte waren bezüglich der Zuteilung und der Studienmedikation nicht verblindet (open-label Studie).

Die geplanten Analysen wurden durchgeführt und sowohl für die ITT-Population als auch für die Subpopulationen (nach den Stratifizierungsfaktoren „Platinstatus“ und „Nicht- bzw. Vorhandensein einer schweren Erkrankung“) ausgewertet und präsentiert (PFS, Tumoransprechen, medianes Überleben). Der Vergleich zwischen PLD und Topotecan erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden.

Es finden sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen sowie einer fehlenden Verdeckung der Zuteilung kann das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

Kaye et al., 2012

Die Publikation von Kaye et al. bezieht sich auf die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, open-label Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib und PLD bei Patientinnen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und rezidivierendem Ovarialkarzinom untersuchte. Die Randomisierung (Verhältnis Olaparib (200 mg): Olaparib (400 mg): PLD 1: 1: 1) erfolgte computerbasiert als Blockrandomisierung, die Patientinnen wurden gemäß ihrem BRCA-Status (BRCA1 oder BRCA2) und gemäß des Platinstatus (Platinsensitivität) stratifiziert. Die Zuteilung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patientinnen noch die behandelnden Ärzte hinsichtlich der verabreichten Studienmedikationen verblindet.

Die geplanten Analysen wurden durchgeführt und für jeden Behandlungsarm dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden. Weiterhin erfolgte ein statistischer Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen jeweils für jeden Olaparib-Arm getrennt, als auch zusammengefasst.

Es finden sich keine weiteren Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen, es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Trotz der fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen hinsichtlich der Studienmedikationen kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 und Studie10 2A) und aus weiteren Untersuchungen mit der zVT

Endpunktgruppe	Endpunkte / Operationalisierung	Mortalität	Morbidität	Sicherheit
Progressionsfreies Überleben	invPFS1		● ■ —	
Tumorsprechen	ORR		● ○ ▲ ■ —	
	DoR		● ○ ▲ ■	
	RTL		● ○ ▲ ■	
	TFR		● ○ ▲ ■	
Sicherheit/ Verträglichkeit	UE			● ○ ▲ ■ —
● ARIEL2 Teil 1 ○ ARIEL2 Teil 2 ▲ Studie10 2A ■ IEA - zVT: — Gordon et al. 2001 - Kaye et al. 2012				

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

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.

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 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-40: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Progressionsfreies Überleben 1 – invPFS1 (erhoben durch den Prüfarzt; investigator assessed progression-free survival 1 - invPFS1)	
ARIEL2 Teil1 Teil2	Der primäre Endpunkt PFS1 (Teil 1) ist definiert als die Zeit in Tagen (+1 Tag) von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1, oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Patientinnen ohne eine dokumentierte Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten Tumorbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, falls keine Tumoruntersuchungen durchgeführt wurden, zensiert. Tumorscans wurden jeweils einmal in der Screening-Phase (Tag -28 bis Tag -1), am ersten Tag eines jeden Zyklus (ab Zyklus 2), bei Ende der Behandlung mit der Studienmedikation und im Rahmen der Langzeitnachverfolgung durchgeführt. Das PFS wurde für jede der HRD-Gruppen (tBRCA, non-tBRCA-LOH+, non-tBRCA-LOH-) mithilfe von Kaplan-Meier Kurven angegeben. Wann immer möglich, wurde der Median zusammen mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben. Zum Vergleich der HRD-positiven Gruppen (tBRCA, non-tBRCA-LOH+) mit der HRD-negativen Gruppe (non-tBRCA-LOH-) wurde das Cox Proportional Hazard Model verwendet. Das Hazard Ratio mit dem 95%-KI und der p-Wert wurden verwendet, um die Ergebnisse zu vergleichen. Der primäre Endpunkt wurde für die Sicherheitspopulation analysiert. Das PFS als sekundärer Endpunkt in Teil 2 der Studie wird erst bei Studienende final ausgewertet (geplanter Studienabschluss: Juni 2019). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor. <i>Geplante Analysen</i> Eine Unterstützung der Beurteilung der radiologischen Befunde, festgestellt durch den Prüfarzt, wurde mittels einer unabhängigen radiologischen Beurteilung durchgeführt (irrPFS, nur Teil 2 der ARIEL2-Studie). Kopien der CT-Scans von allen Patientinnen wurden in Teil 2 der Studie gesammelt und konnten zusätzlich von ausgewählten Patientinnen in Teil 1 der Studie gesammelt werden. Eine unabhängige Überprüfung konnte für alle oder eine Teilmenge von CT-Scans durchgeführt werden. Tumorscans wurden jeweils einmal in der Screening-Phase (Tag -30 bis Tag -1), am ersten Tag eines jeden Zyklus (ab Zyklus 2) und nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation und im Rahmen der Langzeitnachverfolgung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zum Zeitpunkt

	des aktuellen Datenschnitts noch nicht zusammengefasst, sondern werden am Ende der Studie analysiert und können zum Studienende als supportive Analyse herangezogen werden. Das Ende der Studie wird im Juni 2019 erwartet.
Studie10 Teil 2A	In Studie10 Teil 2A wurde das progressionsfreie Überleben (sekundärer Endpunkt) ausschließlich durch den Prüfarzt festgestellt und bewertet. CT-Scans wurden für alle Patientinnen, die in Teil 2 der Studie aufgenommen wurden, gesammelt und gespeichert, um eine Bewertung durch eine unabhängige radiologische Untersuchung zu ermöglichen. Tumorscans wurden jeweils einmal in der Screening-Phase (Tag -30 bis Tag -1), am ersten Tag eines jeden Zyklus (ab Zyklus 2) und nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation und im Rahmen der Langzeitnachverfolgung durchgeführt. Die Ergebnisse werden am Ende der Studie analysiert und können als supportive Analyse herangezogen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 30. November 2015. <i>Geplante Analysen</i> Die Studie ist fortlaufend. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ werden erst nach Komplettierung der Studie ausgewertet und final präsentiert. Die Ergebnisse der zentralen Überprüfung (irrPFS) werden nach Abschluss der Studie ausgewertet und können als supportive Analyse dienen. Das Ende der Studie wird im April 2019 erwartet.
Gordon et al., 2001	Das progressionsfreie Überleben wurde in der gesamten ITT-Population und zusätzlich innerhalb der ITT-Populationen nach platinsensitiven und platinresistenten Patientinnen separat evaluiert. Das PFS war definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt des Erhalts der ersten Dosis der Studienmedikation (Topotecan oder PLD) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache (während der Studie und während der Nachbeobachtungsphase). Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden zensiert. Die Zeit bis zu einem Progress wurde mittels der Kaplan-Meier Methode ermittelt. Ein Vergleich zwischen PLD und Topotecan wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests durchgeführt.
Kaye et al., 2012	Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeitspanne (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses, festgestellt gemäß RECIST-Kriterien oder bis zum Tod. Tumorscans (CT, MRT) und Tumormarkermessungen (Serum CA-125) wurden zu Beginn der Behandlung (Baseline) und anschließend alle acht Wochen bis zum Zeitpunkt eines Progresses durchgeführt. Patientinnen, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor Auftreten eines Progresses beendeten, wurden weiterhin untersucht, bis ein Progress auftrat bzw. eine folgende Anti-Krebs-Behandlung initiiert wurde. Die Auswertung des PFS erfolgte mittels der Kaplan-Meier Methode. Ein Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen der Studie (Olaparib vs. PLD, BRCA1 vs. BRCA2) wurde mittels des Cox Proportional Hazard Models durchgeführt. Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 15. September 2009. Eine Überprüfung der

Tumorscans durch eine unabhängige radiologische Beurteilung, nach RECIST-Kriterien, wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

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.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL2	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
Studie10	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
^a Da es sich um keine RCT handelt wurde keine Bewertung vorgenommen.						

In der Studie ARIEL2 und Studie10 (offene Interventionsstudien) wurde die Wirksamkeit von Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) (in ARIEL2 auch BRCA Wildtyp) untersucht, die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren. Im Rahmen der Bewertung wurden die nicht-kontrollierten Studien von der Bewertung des Verzerrungspotenzials ausgenommen.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gordon et al., 2001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Kaye et al., 2012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen beschreiben Studien mit dem Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. von Olaparib und PLD (Kaye et al., 2012). Da es sich um offene Studien handelt, fand keine Verblindung der Endpunktereheber und der Patientinnen statt. Die Endpunkte wurden in der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewertet.

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.

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

Ergebnisse der Untersuchungen mit Rucaparib

ARIEL2, Teil 1: Progressionsfreies Überleben 1 (invPFS1)

Das progressionsfreie Überleben wurde in Teil 1 der Studie als primärer Wirksamkeitsendpunkt in der **Sicherheitspopulation** erhoben. Die Zeit vom Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (+1 Tag), festgestellt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1, oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, wurde mittels der Kaplan-Meier Methode evaluiert.

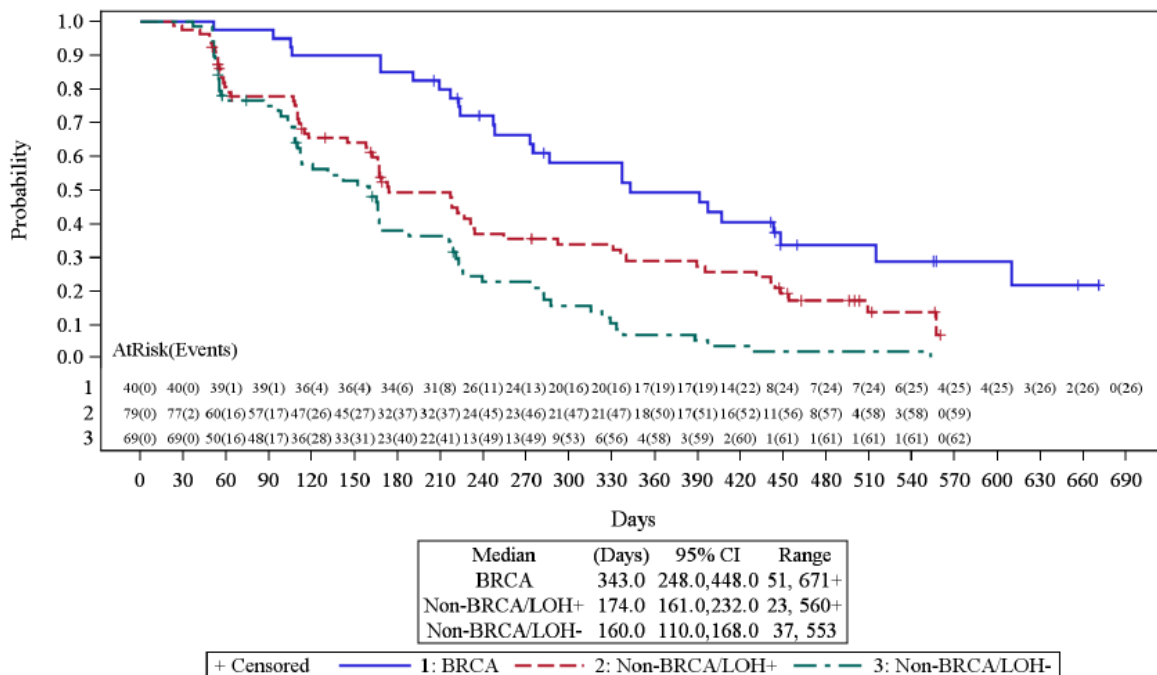


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für invPFS1 der tBRCA-Population und der Subgruppen non-tBRCA-LOH- und non-tBRCA-LOH+ - ARIEL2, Teil 1.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines ersten Progresses betrug in der **tBRCA-Gruppe** 343 Tage (95%-KI [248; 448 Tage]), was einer Dauer von circa 11,3 Monaten entspricht.

Das mittlere PFS in der **non-tBRCA-LOH+** -Subgruppe betrug 174 Tage (95%-KI [161; 232 Tage]), dies entspricht einer Dauer von circa 5,7 Monaten.

Das mittlere PFS in der **non-tBRCA-LOH-** -Subgruppe betrug 160 Tage (95%-KI [110; 168 Tage]), was einer Dauer von circa 5,3 Monaten entspricht.

Das mediane PFS ist demnach für Patientinnen mit BRCA-Mutation im Vergleich zu Patientinnen aus der BRCA-negativen HRD-Gruppe (non-tBRCA-LOH-) um den Faktor zwei erhöht, woraus sich eine doppelt so lange progressionsfreie Zeit ableiten lässt.

Für den Vergleich zwischen den **HRD positiven Gruppen** (tBRCA- und non-tBRCA-LOH+) und der **HRD negativen Gruppe** (non-tBRCA-LOH-) fand das Cox Proportional Hazard Model (HR; [95%-KI]; p-Wert) Anwendung.

Tabelle 4-43: Ergebnisse des Cox Proportional Hazard Model für den Endpunkt invPFS1 aus ARIEL2 Teil 1 – weitere Untersuchungen

	Hazard Ratio	[95%-KI]	p-Wert
tBRCA vs. non-tBRCA-LOH-	0,248	[0,151; 0,407]	< 0,0001
non-tBRCA-LOH+ vs. non-tBRCA-LOH-	0,556	[0,384; 0,805]	0,0019

Der primäre Endpunkt zeigte einen höchst signifikanten statistischen Unterschied zwischen den **HRD positiven Subgruppen** (tBRCA, non-tBRCA-LOH+) und der HRD negativen Subgruppe (non-tBRCA-LOH-). Rucaparib als Monotherapie reduzierte bei Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom in der **tBRCA-Gruppe** das Risiko einer Krankheitsprogression um 75,2% (HR 0,248; 95%-KI [0,151; 0,407]; $p < 0,0001$), und in der non-tBRCA-LOH+-Gruppe um 44,4% (HR 0,556; 95%-KI [0,384; 0,805]; $p = 0,0019$) im Vergleich zur HRD negativen Subgruppe.

65% der Patientinnen (25/40) in der **BRCA-Subgruppe** erlitten einen Krankheitsprogress oder verstarben während der Teilnahme an der Studie, 14 Patientinnen (35%) wurden zum Zeitpunkt der Erhebung zensiert, da diese bisher keinen dokumentierten Progress aufzeigten. Die Patientinnen wurden demnach zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Tumorbeurteilung oder zum Tag der ersten Dosis der Studienmedikation (im Falle einer nicht stattgefundenen post-Tumorbeurteilung) zensiert.

ARIEL2, Teil 2: Progressionsfreies Überleben 1 (invPFS1)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS1)“ wird erst mit Ende der Studie analysiert.

Studie10, Teil 2A: Progressionsfreies Überleben 1 (invPFS1)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS1)“ wird erst mit Ende der Studie analysiert.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum „Progressionsfreien Überleben“

In der ARIEL2-Studie zeigte die Monotherapie mit Rucaparib einen statistisch hoch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den HRD positiven Subgruppen (tBRCA, non-tBRCA-LOH+) und der HRD negativen Subgruppe (non-tBRCA-LOH-). Rucaparib reduzierte dabei innerhalb der **tBRCA-Gruppe** das Risiko einer Krankheitsprogression um 75,2% (HR 0,245; 95%-KI [0,151; 0,407]; $p < 0,0001$) und um 44,4% (HR 0,556; 95%-KI [0,384; 0,805]; $p = 0,0019$) innerhalb der non-tBRCA-LOH+-Gruppe im Vergleich mit Patientinnen aus der negativen non-tBRCA-Gruppe (non-tBRCA-LOH-).

Die mediane Zeit bis zu einem ersten Krankheitsprogress konnte unter Therapie mit Rucaparib für die **tBRCA-Gruppe** demnach um einen Faktor zwei im Vergleich zur HRD negativen Subgruppe verlängert werden.

Mit besonderer Beachtung des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigte eine Monotherapie mit Rucaparib eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und somit einen signifikanten Vorteil für die betreffenden Patientinnen.

Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) für Patientinnen unter Rucaparib (IEA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

	IEA	Gordon et al. 2001				Kaye et al. 2012		
	Wirksamkeits- population	ITT-Population		ITT-Population (Pt-sensitive Patientinnen)		ITT-Population		
	Rucaparib (N = 106)	PLD (N = 239)	Topotecan (N = 235)	PLD (N = 109)	Topotecan (N = 111)	Olaparib (200 mg) (N = 32)	Olaparib (400 mg) (N = 32)	PLD (N = 32)
Median [95%-KI]	289 Tage [226,0; 337,0] (9,5 Monate)	16,1 Wochen [N/A] (3,7 Monate)	17,0 Wochen [N/A] (3,9 Monate)	28,9 Wochen [N/A] (6,7 Monate)	23,3 Wochen [N/A] (5,4 Monate)	6,5 Monate [5,5; 10,1]	8,8 Monate [5,4; 9,2]	7,1 Monate [3,7; 10,7]

Patientinnen unter Rucaparib zeigten eine mediane progressionsfreie Zeit von 289 Tagen (95%-KI [226,0; 337,0 Tage]), was ca. 41 Wochen entspricht (vgl. Ergebnisbeschreibung Endpunkt PFS, IEA).

Gordon et al., 2001

Patientinnen aus der **ITT-Population** (Gordon et al., 2001), die alle Patientinnen der Studie enthielt, zeigten mit 16,1 Wochen (PLD) und 17,0 Wochen (Topotecan) untereinander vergleichbare mediane Zeiten bis zum Auftreten eines Progresses. Im Vergleich zu PLD zeigte sich ein leichter Vorteil für Patientinnen unter Topotecan, der jedoch keine statistische Signifikanz besaß ($p = 0,095$). Eine Korrelation zwischen PFS und OS ist möglich. Stellt man zusätzlich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben den Ergebnissen für PFS gegenüber, so ist eine Korrelation zwischen OS und PFS bei einer Behandlung von PLD und Topotecan erkennbar. Mit einer medianen Zeit bis zum Tod von 60 Wochen (PLD) bzw. 56,7 Wochen (Topotecan) sind diese Zeiten ebenfalls miteinander vergleichbar ($p = 0,341$) und mit den ebenfalls vergleichbaren Ergebnissen des PFS für PLD und Topotecan in Verbindung zu bringen.

Bei **platin sensitiven Patientinnen** (Gordon et al., 2001) zeigte sich mit einer medianen progressionsfreien Zeit von 28,9 Wochen ein leichter Vorteil für PLD gegenüber der Therapie mit Topotecan mit einem PFS von 23,3 Wochen. Dieser Vorteil war statistisch signifikant ($p = 0,037$). Die mediane Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben) war mit 108,0 Wochen (PLD) bzw. 71,1 Wochen (Topotecan), wie auch das jeweilige mediane PFS, im Vergleich zu den Ergebnissen der ITT-Population deutlich erhöht.

Im Gegensatz dazu, zeigten Patientinnen mit einer **platinresistenten Erkrankung** unter Topotecan ein PFS von 13,6 Wochen, wohingegen unter PLD ein PFS von nur 9,1 Wochen erreicht wurde. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,733$). Zieht man die Ergebnisse des Gesamtüberlebens heran, zeigt sich im Vergleich des Gesamtüberlebens mit 35,6 Wochen für Patientinnen unter PLD und 41,3 Wochen für Patientinnen unter Topotecan, auch eine verringerte mediane progressionsfreie Zeit für PLD-behandelte Patientinnen der ITT-Population (16,1 Wochen).

Kaye et al. 2012

Für Patientinnen mit einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1/2) unter PLD (Kaye et al.) wurde eine mediane progressionsfreie Zeit von 7,1 Monaten (ca. 30,9 Wochen) bestimmt. Patientinnen unter Olaparib (400 mg) zeigten eine im Vergleich zu PLD höhere mediane Zeit bis zu einem Progress (8,8 Monate, ca. 38,2 Wochen), eine Behandlung mit Olaparib (200 mg) zeigte ein kürzeres medianes PFS als PLD.

Deskriptiver Vergleich

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan bzw. PLD und Olaparib sowie der IEA mit Rucaparib (siehe auch vollständige Ergebnisbeschreibung des PFS in der IEA) zeigen im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib mit einem PFS von 41 Wochen im Vergleich zu den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein z.T. mehr als doppelt so langes medianes PFS (PLD 16,1 Wochen, Topotecan 17,0 Wochen, Gordon et al.)

aufwiesen. Auch im Vergleich zu den platinsensitiven Patientinnen unter PLD oder Topotecan zeigte sich ein verlängertes PFS für Rucaparib-behandelte Patientinnen innerhalb der IEA. In der Publikation von Kaye et al. beschriebenen Studie ist das PFS von Rucaparib zu den Olaparib-behandelten Patientinnen (400 mg Olaparib zweimal täglich, ca. 38,2 Wochen) sehr ähnlich, zu der PLD-Behandlung mit ca. 30,9 Wochen zeigt sich ein verlängertes PFS für die Rucaparib-behandelten Patientinnen.

Der deskriptive Vergleich erfolgte auf Grundlage der IEA sowie den beiden Publikationen Gordon et al. von 2001 und Kaye et al. von 2012 (identifiziert innerhalb der SLR). Aufgrund der drei voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen (bspw. abweichenden Einschluss- und Ausschlusskriterien), insbesondere auch den zum Teil zeitlich weit auseinanderliegenden Erhebungszeitpunkten der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung von zum Teil verbesserter (technischer) Methoden und Fortschritte in der Versorgung der Patientinnen, sowie aktualisierten Kriterien zur Bewertung der Messergebnisse, ist von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb des Endpunktes PFS auszugehen.

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.

Ergebnisse der Meta-Analyse

Für die Ermittlung des Zusatznutzen von Rucaparib in dem hier evaluierten Anwendungsgebiet und dem hier vorliegendem Nutzendossier, wird die integrierte Wirksamkeitsanalyse als Meta-Analyse präsentiert. Diese umfasst Probandinnen aus der Studie 10 Teil 2A und aus der Studie ARIEL2 Teil 1 und Teil 2, wie in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.2.3.3 beschrieben.

Die in der Meta-Analyse dargestellte Patientenpopulation umfasste Patientinnen mit einer dokumentierten BRCA-Mutation und mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen. Insgesamt wurden 106 Patientinnen in dieser Population evaluiert. In allen Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. April 2017 berücksichtigt.

Das mediane invPFS1 betrug für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1, 289,0 Tage (95%-KI [224,0; 337,0 Tage]).

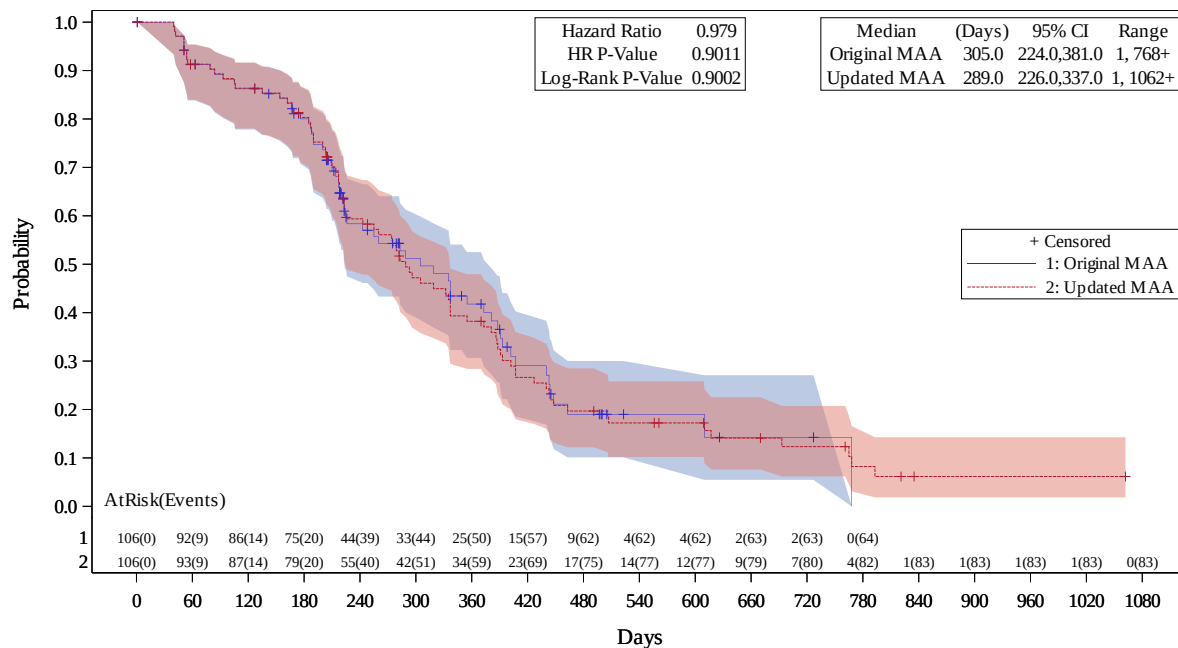


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve zur Bestimmung der Zeit bis zum ersten Progress (invPFS1) unter Monotherapie mit Rucaparib – IEA.

Vergleich des PFS unter Rucaparib und dem PFS der unmittelbar vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie:

Die mit Rucaparib behandelten Patientinnen, die in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden, repräsentieren diejenigen Patientinnen der Studienpopulation der beiden einarmigen Studien ARIEL2 und Studie10, die eine dokumentierte BRCA-Mutation besaßen. Ein Vergleich mit einem Komparator innerhalb dieser Studien war nicht vorgesehen. Für die weitere Bewertung des PFS wurde deshalb eine explorative Analyse durchgeführt. Diese Analyse umfasste einen Vergleich von PFS mit der unmittelbar vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie.

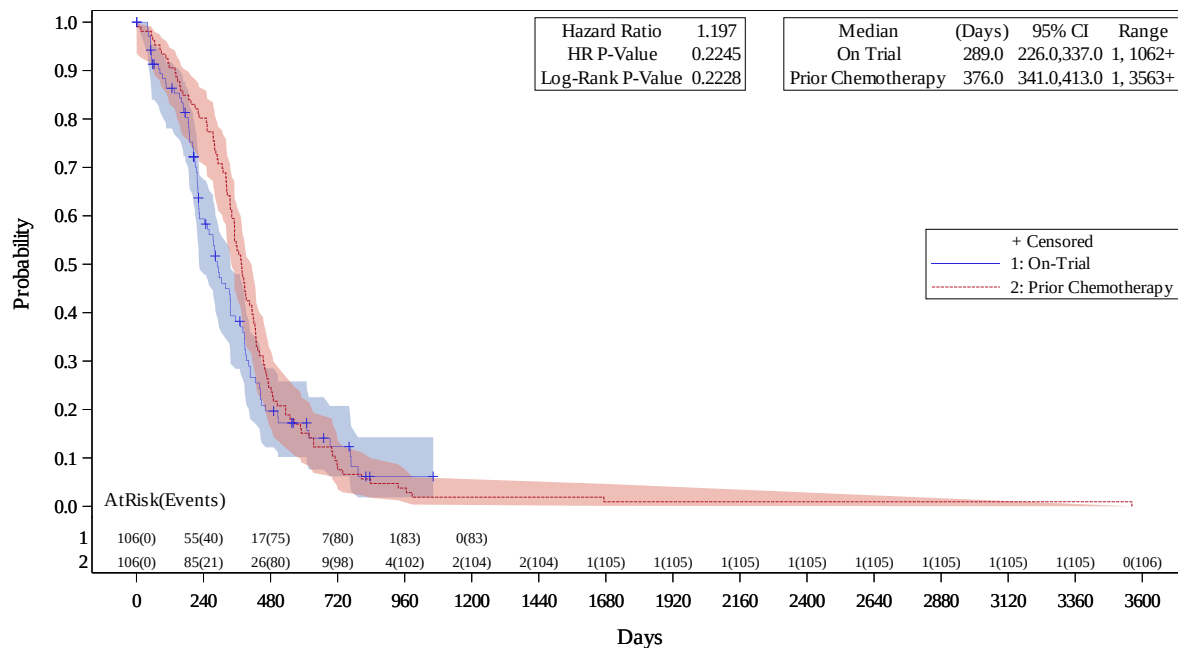


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven zur Bestimmung der Zeit bis zum ersten Progress für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich mit der progressionsfreien Zeit nach der letzten Chemotherapie – IEA.

Abbildung 4-10 zeigt, dass das invPFS1 unter Behandlung mit Rucaparib (mediane Zeit 289 Tage, 95%-KI [226; 337 Tage]) vergleichbar mit dem PFS für die unmittelbar vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie war (mediane Zeit 376 Tage, 95%-KI [341; 413 Tage]). Es wurde keine statistisch signifikante Verkürzung der progressionsfreien Zeit zwischen der direkt vorausgegangenen Chemotherapie und Rucaparib als Monotherapie festgestellt, was durch die stratifizierte Log-Rank Analyse bestätigt werden konnte (HR 1,197; p (Log-Rank) = 0,2228). Die hier dargestellten Daten weisen demnach auf einen positiven Einfluss von Rucaparib als Monotherapie im Vergleich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie hin.

Analyse von PFS hinsichtlich des Sensitivitätsstatus gegenüber Platin:

Die mediane progressionsfreie Zeit war bei **platinsensitiven Patientinnen** mit 332 Tagen am höchsten (95%-KI [255; 391 Tage]). Die mediane progressionsfreie Zeit für **platinresistente Patientinnen** betrug hingegen nur 282 Tage (95%-KI [218; 335 Tage]). Obwohl keine Patientin mit **platinrefraktärer Erkrankung** ein Ansprechen gemäß RECIST erreichte, betrug die mediane progressionsfreie Zeit dieser Gruppe 162 Tage (95%-KI [51,0; 223 Tage]). Die ermittelten Werte sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die entsprechenden Patientenzahlen in beiden zuletzt genannten Gruppen gering waren. Diese Daten lassen demnach die Annahme zu, dass Rucaparib in der platinsensitiven Gruppe die größte Wirkung auf das Intervall ohne einen Krankheitsprogress besaß.

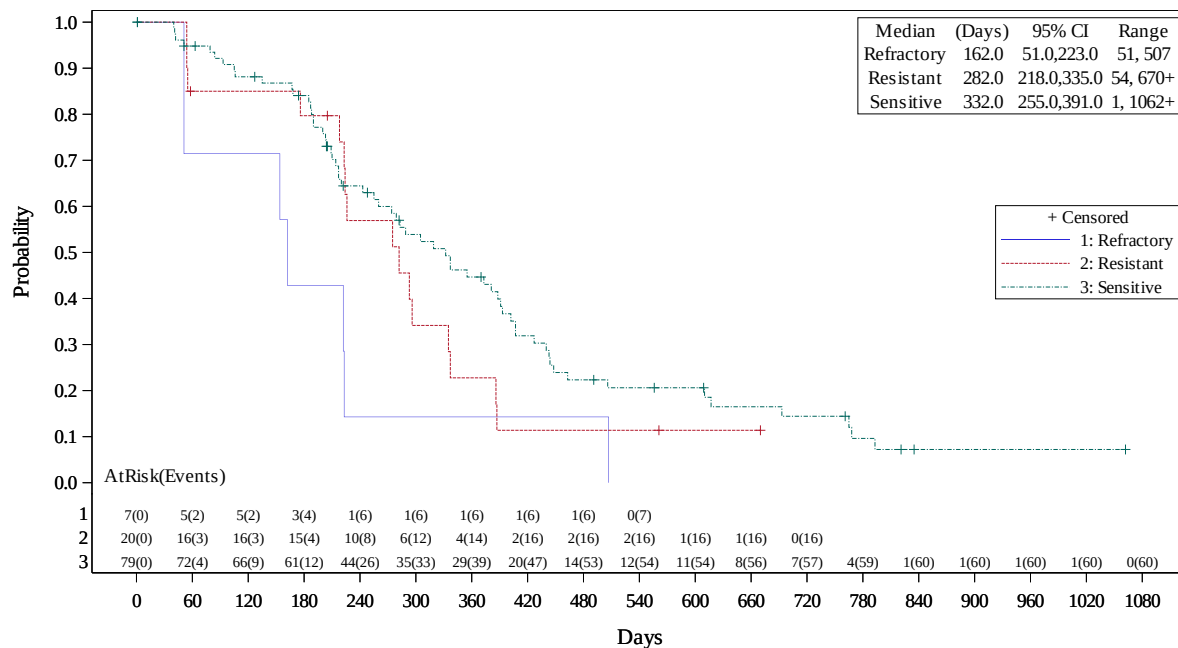


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für die Gegenüberstellung der progressionsfreien Zeit in Abhängigkeit des Platinstatus (refraktär, resistent, sensitiv) - IEA.

Zusammenfassung der IEA

In der Meta-Analyse wurde das invPFS1 evaluiert sowie ein Vergleich zwischen der Monotherapie mit Rucaparib und der vorausgegangenen Chemotherapie durchgeführt. Zusätzlich wurde untersucht, welchen Einfluss Rucaparib auf das PFS von Patientinnen mit unterschiedlichen Platinstati besitzt.

Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass das mediane invPFS1 für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (IEA), festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1, 289 Tage (95%-KI [224,0; 337,0 Tage]) betrug. Verglichen mit dem invPFS1 für nach einer unmittelbar vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie (mediane Zeit 376 Tage, 95%-KI [341; 413 Tage]) konnte unter Behandlung mit Rucaparib ein ähnlich langes invPFS festgestellt werden. Auf Basis der Daten ließ sich keine statistisch signifikante Veränderung (Verlängerung oder Verkürzung) der progressionsfreien Zeit zwischen der direkt vorausgegangenen Chemotherapie und Rucaparib als Monotherapie ermitteln.

Die Analyse des Einflusses des Platinstatus auf die Wirkung von Rucaparib innerhalb spezifischer Patientengruppen zeigte einen Vorteil für platin-sensitive Patientinnen für die Zeit bis zu einem Progress. Dieser festgestellte Vorteil in Form einer verlängerten medianen Zeit von über 332 Tagen bis zu einem erneuten Progress konnte bei Patientinnen mit platin-resistenter oder platin-refraktärer Erkrankung nicht gefunden werden (platin-resistente Patientinnen: 282 Tage; platin-refraktäre Patientinnen: 162 Tage).

4.3.2.3.3 Tumoransprechen – 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 4-45: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Tumoransprechen	
ARIEL2	Objektive Ansprechrates (ORR) Teil 1 Teil 2 Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ betrachtet die Wirksamkeit einer Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei Studieneintritt und erfasst alle Patientinnen, bei denen ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen der Erkrankung eingetreten ist. ORR, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 (invORR), wurde für die Wirksamkeitspopulation mit Frequenz und Anteil (95%-KI) gemäß der Clopper-Pearson-Methode zusammengefasst. Die BRCA-Gruppe, als Teil der Wirksamkeitspopulation, wurde ebenfalls mit dargestellt. Die objektive Ansprechrates wurde zusätzlich nach RECIST v1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien evaluiert. ORR ist definiert als der Anteil an Patientinnen mit einer bestätigten CR oder PR bei einer anschließenden Tumorbeurteilung mindestens 28 Tage nach einem ersten Ansprechen. Die objektive Ansprechrates wurde ebenfalls in folgenden Kategorien zusammengefasst: • CR (Complete Response – vollständiges Ansprechen), • PR (Partial Response – partielles Ansprechen), • SD (Stable Disease – stabile Erkrankung), inklusive folgender Klassifikationen: ○ Patientinnen mit bestätigter SD, ○ CR/PR/SD gefolgt von PD (fortschreitende Erkrankung), wenn CR/PR/SD mindestens 49 Tage nach Behandlungsstart, ○ Patientinnen, die mit einem einzigen Ansprechen fortfahren, ○ Patientinnen, die ohne Ansprechen fortfahren, • PD (Progressive Disease – fortschreitende Erkrankung), • nicht evaluierbar (z.B. Abbruch oder Tod vor der ersten Tumorbewertung). <i>Unterstützende Analysen</i> Die ORR wurde für die Wirksamkeitspopulation analysiert, aber auch für die Sicherheitspopulation als unterstützende Analyse innerhalb jeder der HRD-

Untergruppen zusammengefasst. Zwischen den HRD-Gruppen wurde kein statistischer Test durchgeführt.

Die Studie ist fortlaufend. Eine Begutachtung der Tumorscans zur weiteren Evaluierung der objektiven Ansprechrate soll weiterhin durch eine unabhängige radiologische Überprüfung erfolgen. Die Ergebnisse des irrORR sollen als supportive Analyse dienen. Eine Auswertung und Darstellung erfolgt jedoch erst bei Studienende, welches für Juni 2019 geplant ist.

Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ spiegelt den Anteil an Patientinnen mit radiologisch bestätigtem vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen auch über den Verlauf der Therapie wider und erlaubt somit eine kontinuierliche Bewertung des patientenrelevanten Tumoransprechens.

Der Anteil an Patientinnen (absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil) mit vollständigem oder partiellem Tumoransprechen (gemäß RECIST v1.1) wird zusammengefasst und für folgende Zeitpunkte präsentiert: ≤ 8 Wochen (Zyklus 2), ≤ 14 Wochen (Zyklus 4), ≤ 20 Wochen (Zyklus 6), ≤ 30 Wochen (Zyklus 9) und > 30 Wochen. Die Analyse erfolgte in der Wirksamkeitspopulation.

Dauer des Ansprechens (DoR)

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wurde für jedes radiologisch bestätigte vollständige (CR) oder partielle (PR) Ansprechen gemäß RECIST v1.1 gemessen vom Zeitpunkt des ersten Ansprechens bis zum ersten Zeitpunkt mit dokumentierter Krankheitsprogression. DoR wurde als „Time-to-event“-Variable zusammengefasst. Für Patientinnen, welche die Behandlung nach Progression fortsetzten, wurde der erste Zeitpunkt der Progression für die Analysen gewählt. Patientinnen mit fortwährendem Ansprechen wurden zum Zeitpunkt des letzten post-Baseline Scans zensiert. Um die Dauer des Ansprechens zusammenzufassen, wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Wenn möglich, wurde der Median (95%-KI) präsentiert. Ebenso wurde die Anzahl der Patientinnen mit Krankheitsprogression und die Anzahl der zensierten Patientinnen gezeigt. Die Analyse erfolgte in der Wirksamkeitspopulation.

Ansprechen der Zielläsionen (RTL)

Der Endpunkt „Ansprechen der Zielläsionen“ quantifiziert die Reduktion/Stabilisierung der Tumorläsionen, welche meist mit einer Entlastung der Patientinnen durch die krankheitsbezogene Symptomatik korreliert, die Einleitung von Folgetherapien verzögert und die Prognose begünstigt.

Der beste prozentuale Rückgang der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (ausgehend von der Baseline, identifiziert gemäß RECIST v1.1) wurde graphisch mittels eines Wasserfalldiagramms dargestellt. Die Analyse basierte auf dem durch den Prüfarzt erhobenen Tumoransprechen und wurde nur für Patientinnen

mit bei Studieneintritt messbarer Erkrankung und mindestens einer validen post-Baseline Evaluation der Zielläsionen dargestellt. Die Analyse erfolgte in der Wirksamkeitspopulation.

Studie10
Teil 2A

Objektive Ansprechrates (ORR)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Teil 2A der Studie10 war die objektive Ansprechrates, definiert als bestes objektives Ansprechen gemäß RECIST v1.1, wie vom Prüfarzt beurteilt (invORR). Die ORR gemäß RECIST v1.1 und GCIG CA-125-Kriterien wird in der Wirksamkeitspopulation (40 Patientinnen) erhoben. Die Wirksamkeitspopulation bestand aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Rucaparib erhielten, messbare Tumorerläsionen zu Studienbeginn besaßen und mindestens einer post-baseline Untersuchung unterzogen wurden. Die nach RECIST v1.1 bestimmte bestätigte objektive Ansprechrates wurde über den Teil der Patientinnen definiert, die eine bestätigte PR oder CR bei anschließender Tumorerbeurteilung mindestens 28 Tage nach der Dokumentation des ersten Ansprechens zeigten. Die ORR wird mit Frequenzen und Anteilen unter Verwendung der Clopper-Pearson Methode mit einem 95%-KI zusammengefasst. Die objektive Ansprechrates wurde ebenfalls in die folgenden Kategorien zusammengefasst:

- CR (vollständiges Ansprechen),
- PR (partielleres Ansprechen),
- SD (stabile Erkrankung), inklusive folgender Klassifikationen:
 - Patientinnen mit bestätigter SD,
 - CR/PR/SD gefolgt von PD (fortschreitende Erkrankung), wenn CR/PR/SD mindestens 49 Tage nach Behandlungsstart,
 - Patientinnen, die mit einem einzigen Ansprechen fortfahren,
 - Patientinnen, die ohne Ansprechen fortfahren,
- PD (Progressive Disease – fortschreitende Erkrankung),
- nicht evaluierbar (z.B. Abbruch oder Tod vor der ersten Tumorerbeurteilung).

Geplante Analyse

Die Studie ist fortlaufend. Eine Begutachtung der Tumorerbeurteilungen zur weiteren Evaluierung der objektiven Ansprechrates soll weiterhin durch eine unabhängige radiologische Überprüfung erfolgen. Die Ergebnisse des irrORR sollen als supportive Analyse dienen. Eine Auswertung und Darstellung erfolgt jedoch erst bei Studienende, welches für April 2019 geplant ist.

Ansprechen der Ziellerläsionen (RTL)

Der beste prozentuale Rückgang der Summe der Durchmesser der Ziellerläsionen (ausgehend von der Baseline, radiologisch identifiziert gemäß RECIST v1.1) wurde graphisch mittels eines Wasserfalldiagramms dargestellt. Die Analyse basierte auf das durch den Prüfarzt erhobene Tumoreransprechen und wurde nur für Patientinnen mit bei Studieneintritt messbarer Erkrankung und mindestens

einer validen post-Baseline Evaluation der Zielläsionen dargestellt. Die Analyse erfolgte in der Wirksamkeitspopulation.

Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR)

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ spiegelt den Anteil an Patientinnen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auch über den Verlauf der Therapie wider und erlaubt somit eine kontinuierliche Bewertung des patientenrelevanten Tumoransprechens (gemäß RECIST v1.1-Kriterien). Für Studie 10 Teil 2A wurden die Zeitpunkte: ≤ 8 Wochen (Zyklus 2), ≤ 14 Wochen (Zyklus 4), ≤ 20 Wochen (Zyklus 6), ≤ 30 Wochen (Zyklus 8) und > 30 Wochen dargestellt. Der Endpunkt wurde für die Wirksamkeitspopulation erhoben.

Dauer des Ansprechens (DoR)

Die Dauer des Ansprechens (DoR), für jedes bestätigte vollständige (CR) oder partielle (PR) Ansprechen gemäß RECIST, wurde ab dem Datum des ersten Ansprechens bis zum ersten Auftreten einer Progression gemessen. DoR wird als eine time-to-event-Variable zusammengefasst. Bei Patientinnen, die die Behandlung nach eingesetzter Progression fortsetzten, wurde das festgestellte Datum der Progression für die Analyse verwendet. Alle Patientinnen mit einer laufenden Reaktion wurden zum Zeitpunkt des letzten post-Baseline-Scans zensiert. DoR wurde mittels der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst und, wenn möglich, der Median zusammen mit einem KI von 95% vorgelegt. Die Analyse erfolgte in der Wirksamkeitspopulation.

Gordon
et al.
2001

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Ansprechen auf die Studienmedikation basierte auf einer objektiven Tumorbeurteilung durch Röntgenaufnahmen, MRT- oder CT-Messungen. Ein vollständiges Ansprechen (CR) war definiert als eine vollständige Reduktion aller messbaren und bewertbaren Läsionen ohne das Auftreten neuer Läsionen, ferner durften keine krankheitsbedingten Symptome auftreten. Ein partielles Ansprechen (PR) lag vor, wenn bei Patientinnen ein Rückgang der Summe der Durchmesser aller messbaren Zielläsionen um mehr als 50% bestätigt wurde. Eine Progression bestehender Läsionen und das Auftreten neuer Läsionen führten zum Ausschluss der Feststellung eines partiellen Ansprechens. Jede Patientin mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen wurde nach spätestens vier Wochen einer weiteren radiologischen Tumorbeurteilung unterzogen, um das zuvor ermittelte Ansprechen zu bestätigen.

Auf eine fortschreitende Erkrankung wurde geschlossen, wenn bei Patientinnen eine mehr als 50%ige Zunahme der gemessenen Läsionen gegenüber der kleinsten Summe, die bei bestmöglichem Ansprechen erhalten wurde, auftrat. Gleiches galt ebenfalls für das Wiederauftreten von Läsionen oder für eine Verschlechterung der messbaren Erkrankung. Ein Versäumnis einer erneuten Tumorbeurteilung aufgrund des Todes führte ebenfalls zur Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung.

	Patientinnen, die weder ein vollständiges oder partielles Ansprechen noch eine fortschreitende Erkrankung aufwiesen, wurden als Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung klassifiziert. Die radiologischen Untersuchungen wurden alle acht Wochen wiederholt, dabei wurden die gleichen Methoden wie bei der Eingangsuntersuchung vor Studienbeginn angewendet. Ein Vergleich zwischen Topotecan und PLD in Bezug auf die objektive Ansprechrates (CR oder PR) wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Analyse durchgeführt. Die Stratifizierung erfolgte nach Platinsensitivität und dem Vorhandensein einer schweren Erkrankung („bulky disease“). Die objektive Ansprechrates wurde in der ITT-Population und ebenfalls in den Gruppen, die ausschließlich Patientinnen mit einer platin sensitiven bzw. einer platinresistenten Erkrankung einschlossen, ausgewertet.
Kaye et al. 2012	Objektive Ansprechrates (ORR) Die objektive Ansprechrates wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Sie war definiert als ein vollständiges (CR) bzw. partielles (PR) Ansprechen auf die Behandlung mit der Studienmedikation, festgestellt nach RECIST-Kriterien. Untersuchungen (CT- und/oder MRT-Messungen sowie CA-125-Messungen) wurden bei Studieneintritt und alle acht Wochen bis zur Feststellung einer Krankheitsprogression durchgeführt. Patientinnen, die ein vollständiges bzw. partiellen Ansprechen zeigten, mussten bei einer weiteren radiologischen Beurteilung 28 Tage nach Feststellung des Ansprechens weiterhin ein Ansprechen zeigen. Der Datenschnitt erfolgte, wie für PFS, am 15. September 2009. Ein Vergleich der ORR zwischen Patientinnen unter PLD und Olaparib wurde mittels eines Log-Rank Tests durchgeführt. Die objektive Ansprechrates wurde in allen Behandlungsarmen evaluiert. Die objektive Ansprechrates wurde in der ITT-Population erhoben. Dauer des Ansprechens (DoR) Die Dauer des Ansprechens war definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der ersten Bewertung eines vollständigen (CR) oder partiellen (PR) Ansprechens, nach RECIST-Kriterien, bis zum frühesten Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression oder des Todes. Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Ansprechen der Zielläsionen (RTL) Der mittlere beste prozentuale Rückgang der Summe der Durchmesser der Läsionen wurde mittels radiologischer Untersuchungen gemäß RECIST-Kriterien untersucht. Die Darstellung erfolgte für Patientinnen unter Olaparib bzw. PLD in Abhängigkeit des Mutationsstatus (BRCA1 vs. BRCA2). Die Bewertung zwischen den Behandlungsarmen erfolgte über die Analyse der Kovarianz. Die Analyse erfolgte in der ITT-Population.

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.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL2	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
Studie10	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
^a Da es sich um keine RCT, sondern um einarmige Studien handelt, wurde keine Bewertung vorgenommen.						

In der Studie ARIEL2 und Studie10 (offene Interventionsstudien) wurde die Wirksamkeit von Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) untersucht, die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren. Im Rahmen der Bewertung werden nicht-kontrollierte Studien nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gordon et al., 2001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Kaye et al., 2012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen beschreiben Studien mit dem Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al. 2001) bzw. von Olaparib und PLD (Kaye et al. 2012). Da es sich um offene Studien handelt, fand eine Verblindung der Endpunkterheber und der Patientinnen nicht statt. Die Endpunkte

wurden in der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewertet.

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.

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

Ergebnisse der Untersuchungen mit Rucaparib

Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrare

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare (ORR, ARIEL2 Teil 1 und Teil 2, Studie10 Teil 2A) – weitere Untersuchungen

Objektive Ansprechrare	ARIEL2				Studie10
	Teil 1		Teil 2		Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Wirksamkeitspopulation (N = 200)	BRCA (N = 37)	Wirksamkeitspopulation (N = 109)	Gesamt (N = 40)
ORR (CR + PR) (n [%])	32 (80,0)	66 (33,0)	15 (40,5)	17 (15,6)	25 (62,5)
[95%-KI]	[64,4; 90,9]	[26,8; 40,0]	[24,8; 57,9]	[9,4; 23,8]	[45,8; 77,3]
Beste bestätigte Ansprechrare via RECIST v 1.1, n (%)					
CR	6 (15,0)	10 (5,0)	2 (5,4)	2 (1,8)	4 (10,0)
PR	26 (65,0)	56 (28,0)	13 (35,1)	15 (13,8)	21 (52,5)
SD	7 (17,5)	94 (47,0)	17 (45,9)	53 (48,6)	12 (30,0)
Abbruch oder PD	5	90	8	39	11
Fortlaufend mit Einzelansprechen	1	1	1	2	0
Fortlaufend ohne Ansprechen	1	3	8	12	1
PD	1 (2,5)	37 (18,5)	5 (13,5)	35 (32,1)	2 (5,0)
NE	0	3 (1,5)	0	4 (3,7)	1 (2,5)
Ansprechen via RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125, n (%)					
Ja	35 (87,5)	94 (47,0)	21 (56,8)	30 (27,5)	35 (87,5)
[95%-KI]	[73,2; 95,8]	[39,9; 54,2]	[39,5; 72,9]	[19,4; 36,9]	[73,2; 95,8]
Nein	5 (12,5)	103 (51,5)	16 (43,2)	78 (71,6)	0
Nicht evaluierbar	0	3 (1,5)	0	1 (0,9)	NE

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR, ARIEL2 Teil 1 und Teil 2), Sicherheitspopulation – weitere Untersuchungen

Objektive Ansprechrates	ARIEL2			
	Teil 1		Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Sicherheits- population (N = 204)	BRCA (N = 38)	Sicherheits- population (N = 111)
ORR (CR + PR) (n [%])	32 (80,0)	66 (32,4)	15 (39,5)	17 (15,3)
[95%-KI]	[64,4; 90,9]	[26,0; 39,2]	[24,0; 56,6]	[9,2; 23,4]
CR	6 (15,0)	10 (4,9)	2 (5,3)	2 (1,8)
PR	26 (65,0)	56 (27,5)	13 (34,2)	15 (13,5)
SD	7 (17,5)	94 (46,1)	17 (44,7)	53 (47,7)
Abbruch oder PD	5	90	8	39
Fortlaufend mit Einzelansprechen	1	1	1	2
Fortlaufend ohne Ansprechen	1	3	8	12
PD	1 (2,5)	37 (18,1)	5 (13,2)	35 (31,5)
NE	0	7 (3,4)	1 (2,6)	6 (5,4)
Ansprechen via RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125				
Ja	35 (87,5)	94 (46,1)	21 (55,3)	30 (27,0)
[95%-KI]	[73,2; 95,8]	[39,1; 53,2]	[38,3; 71,4]	[19,0; 36,3]
Nein	5 (12,5)	103 (50,5)	16 (42,1)	78 (70,3)
Nicht evaluierbar	0	7 (3,4)	1 (2,6)	3 (2,7)

ARIEL2, Teil 1: Objektive Ansprechrates (ORR) – Wirksamkeitspopulation/ Sicherheitspopulation

Die Effektivität von Rucaparib gemessen anhand der ORR ist als hoch einzustufen. Die bestätigte objektive Ansprechrates betrug 80,0% (95%-KI [64,4%; 90,9%]) in der BRCA-Gruppe nach RECIST v 1.1. Sechs Patientinnen (15,0%) zeigten ein vollständiges Ansprechen (CR).

Patientinnen, die sowohl ein Ansprechen gemäß RECIST v1.1 und auch GCIG CA-125-Kriterien zeigten, zeigten ebenfalls eine entsprechendes Tumormarkeransprechen gemäß RECIST v1.1 PR oder CR. Die ermittelten Raten via RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien waren sich sehr ähnlich. Die ORR betrug 87,5% (95%-KI [73,2; 95,8%]) in der BRCA-Gruppe nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien (47,0%; 95%-KI [39,9; 54,2%]). Die Häufigkeit eines Ansprechens war für Patientinnen mit BRCA1/ 2 und die g/ s-BRCA-Mutationen ähnlich zur BRCA-Gruppe.

Innerhalb der Sicherheitspopulation betrug die ORR nach RECIST v1.1 für die BRCA-Gruppe 80,0% (95%-KI [64,4; 90,0%]). Die objektive Ansprechrates gemäß RECIST v1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien betrug 87,5% (95%-KI [73,2; 95,8%]).

ARIEL2, Teil 2: Objektive Ansprechraten (ORR) – Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation

Die objektive Ansprechraten in Teil 2 der ARIEL2-Studie betrug 40,5% (95%-KI [24,8; 57,9%]) in der BRCA-Gruppe nach RECIST v1.1 und 15,6% (95%-KI [9,4; 23,8%]) für die Gesamtpopulation. Die objektive Ansprechraten nach RECIST v1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien zeigte sich für die BRCA-Gruppe mit 56,8% (95%-KI [39,5%; 72,9%]). Das objektive Ansprechen war dauerhaft mit einer medianen Dauer von 5,6 Monaten in der BRCA-Gruppe. Patientinnen, die sowohl ein Ansprechen gemäß RECIST- als auch GCIG CA-125-Kriterien zeigten, zeigten ebenfalls ein entsprechendes Ansprechen gemäß RECIST PR oder CR. Die ermittelten Raten via RECIST und GCIG CA-125 waren sich sehr ähnlich.

Die objektiven Ansprechraten waren mit denen von Patientinnen mit g/ s-BRCA-Mutation vergleichbar und höher für Patientinnen mit BRCA2-Mutationen (50%) im Vergleich zu Patientinnen mit BRCA1-Mutationen (25%). Innerhalb der Sicherheitspopulation betrug die ORR nach RECIST v1.1 für die BRCA-Gruppe 39,5% (95%-KI [24,0; 56,6]). Die Ansprechraten gemäß RECIST v1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien betrug 55,3% (95%-KI [38,3; 71,4]).

Studie10, Teil 2A: Objektive Ansprechraten (ORR) – Wirksamkeitspopulation

Die durch den Prüfarzt erhobene bestätigte Ansprechraten betrug 62,5% (95%-KI [45,8; 77,3%]). Vier Patientinnen (10%) erzielten ein vollständiges, 21 Patientinnen (52,2%) ein partielles Ansprechen.

Die bestätigte Ansprechraten nach RECIST v 1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien betrug 87,5% (95%-KI [73,2%; 95,8%]). Es gab 12 Patientinnen (30,0%) mit einer SD und 2 Patientinnen (5,0%) mit PD als bestes Ansprechen.

Das Ansprechen wurde gleichermaßen bei Patientinnen mit gBRCA1 Mutation (65,5%) und gBRCA2 Mutation (54,5%) beobachtet, was ein verlässliches objektives Ansprechen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation impliziert.

Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens*ARIEL2, Teil 1: Dauer des Ansprechens (DoR) – Wirksamkeitspopulation*

Die mediane Dauer des Ansprechens in der BRCA-Subgruppe betrug 234 Tage, entsprechend etwa 7,7 Monate (95%-KI [194; 392 Tage]). 69% der Patientinnen (22 / 32) der BRCA-Gruppe mit einem vorhandenen Ansprechen zeigten einen Verlust des Ansprechens, die verbleibenden 10 Patientinnen wurden für die Analyse der Dauer des Ansprechens zensiert.

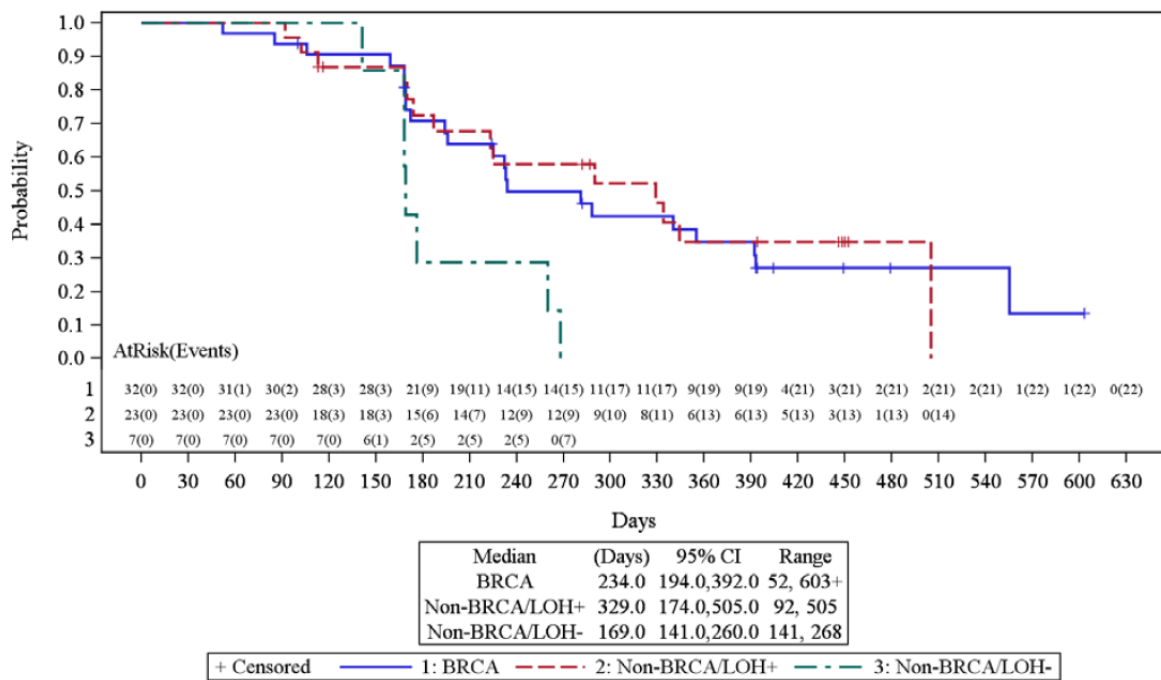


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (DoR) – ARIEL2, Teil 1.

ARIEL2, Teil 2: Dauer des Ansprechens (DoR) – Wirksamkeitspopulation

Das objektive Ansprechen war dauerhaft mit einer mittleren Ansprechdauer von 169 Tagen (ca. 5,6 Monate) in der BRCA-Subgruppe (95%-KI [113; NA Tage]). Vier der 15 Patientinnen mit einem Ansprechen in der BRCA-Gruppe konnten dieses im Laufe der Zeit nicht aufrechterhalten, die restlichen 11 Patientinnen wurden für die Analyse der Dauer des Ansprechens zensiert.

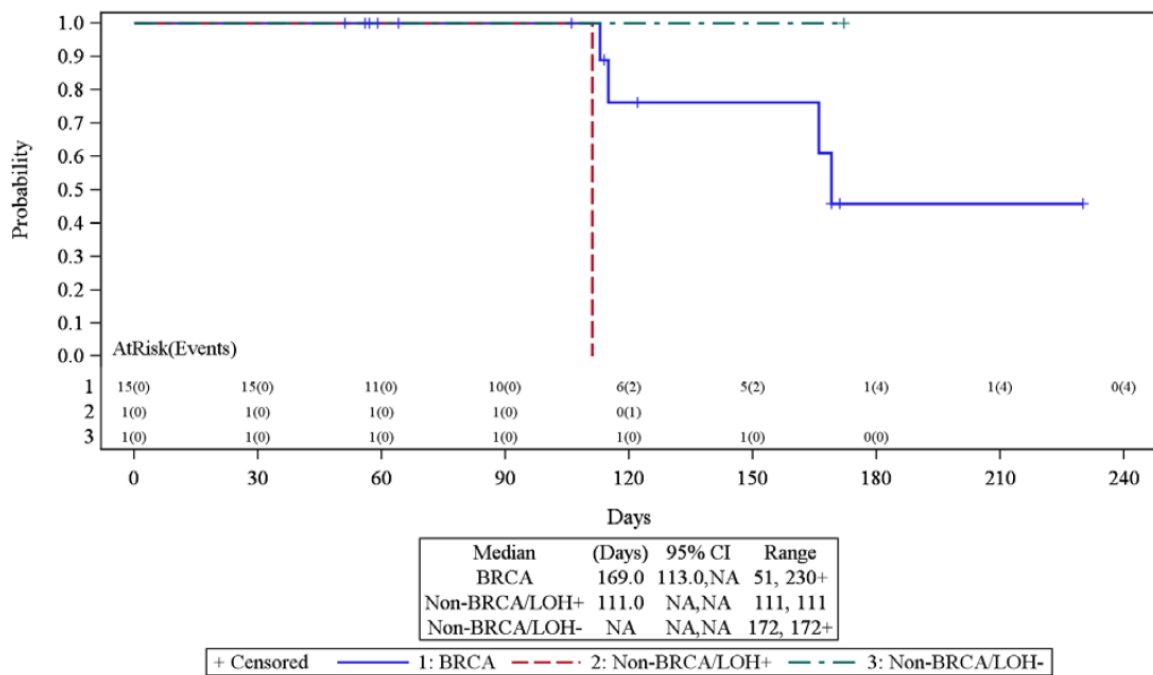


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens – ARIEL2, Teil 2.

Studie10, Teil 2A: Dauer des Ansprechens (DoR) – Wirksamkeitspopulation

Eine Behandlung mit Rucaparib zeigte eine solide klinische Aktivität. Die bestätigte, mediane Dauer des Ansprechens von Patientinnen, partiell oder vollständig, betrug 7,8 Monate bzw. 238 Tage (95%-KI [170; 319 Tage]). Zur Zeit des Datenschnitts wurden neun Patientinnen aus dem DoR-Endpunkt zensiert. 15 von 25 Patientinnen (60,0%), die Rucaparib erhielten, zeigten bereits sehr früh ein Ansprechen auf die Studienmedikation (innerhalb von 8 Wochen), ein Ansprechen aller betrachteten Patientinnen wurde innerhalb von 20 Wochen festgestellt.

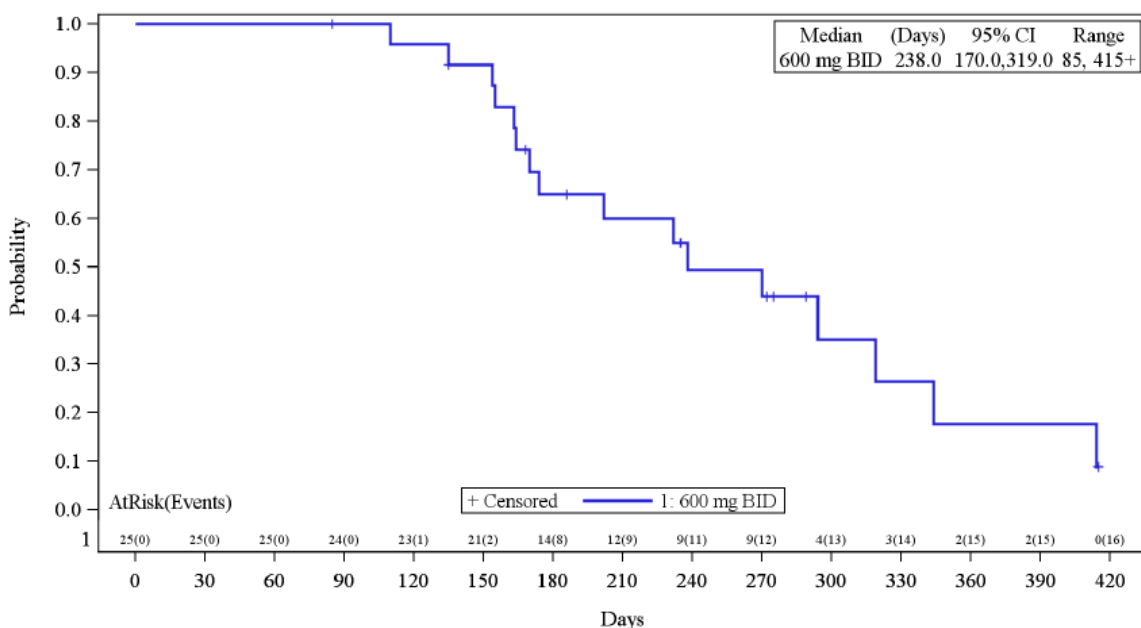


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens – Studie10, Teil 2A.

Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen der Zielläsion*ARIEL2, Teil 1: Ansprechen der Zielläsionen – Wirksamkeitspopulation*

Wie im Wasserfall-Diagramm ersichtlich, zeigten in der BRCA-Subgruppe der Großteil der Patientinnen mit messbarer Tumorlast zu Studienbeginn und mindestens einer post-baseline Untersuchung eine Reduktion der Zielläsionen (Verminderung der Läsionen $\geq 50\%$). Bis auf eine Patientin zeigten alle anderen Patientinnen eine Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen unter Therapie mit Rucaparib.

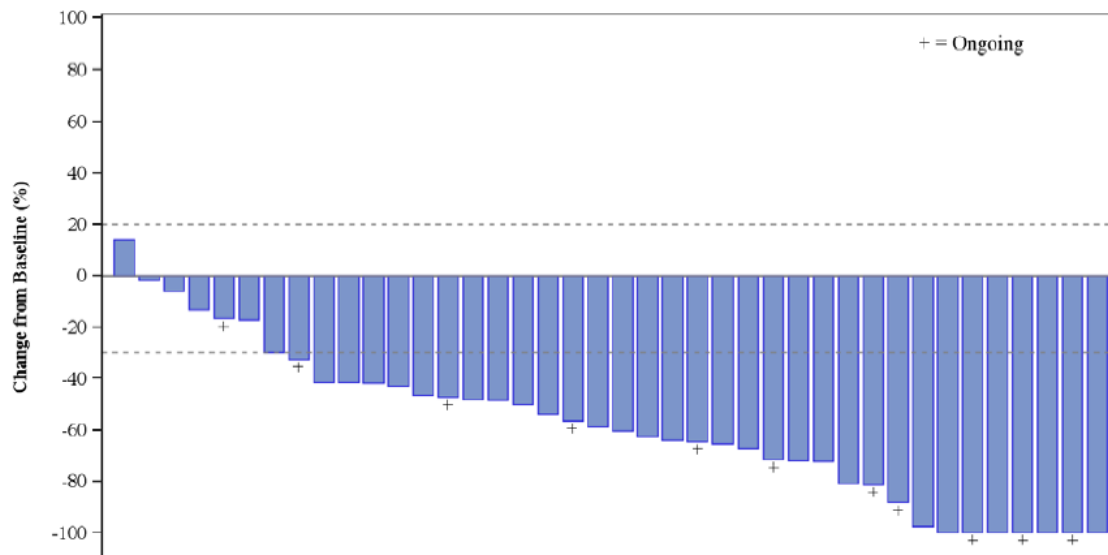


Abbildung 4-15: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, BRCA-Gruppe – ARIEL2, Teil 1.

ARIEL2, Teil 2: Ansprechen der Zielläsionen – Wirksamkeitspopulation

Für Teil 2 der Studie ARIEL2 wurden, anhand entsprechender Wasserfalldiagramme, in der BRCA-Gruppe ähnliche Ergebnisse bezüglich des Ansprechens der Zielläsionen wie in Teil 1 der Studie erhalten. Eine deutliche Mehrheit der Patientinnen zeigte eine Reduktion der Läsionsdurchmesser von mehr als 50%.

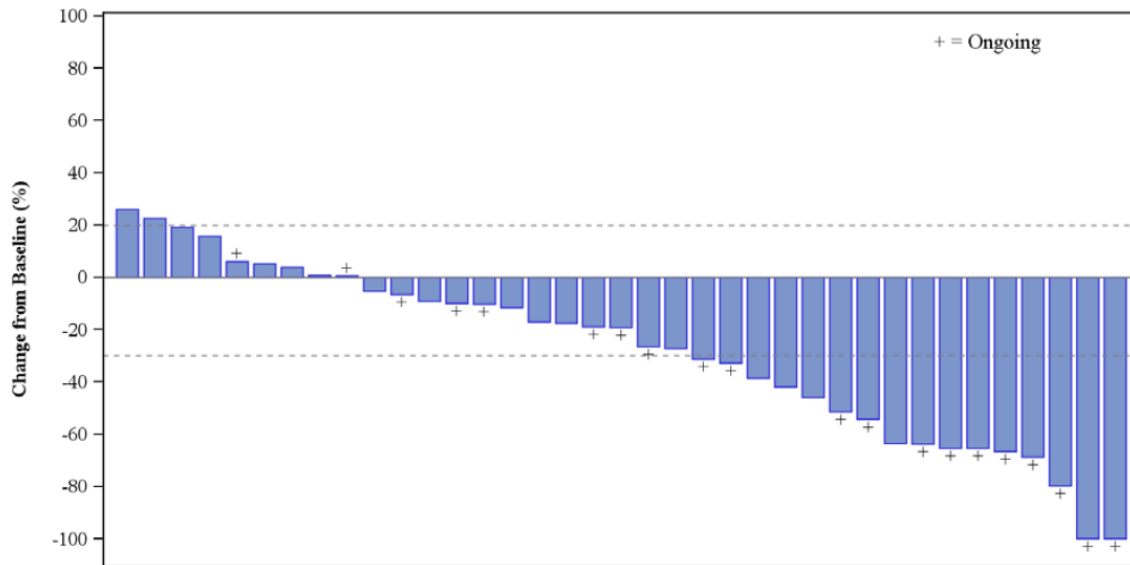


Abbildung 4-16: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, BRCA-Gruppe – ARIEL2, Teil 2.

Studie10, Teil 2A: Ansprechen der Zielläsionen – Wirksamkeitspopulation

Wie im Wasserfall-Diagramm gezeigt, wies die Mehrheit der Patientinnen aus der Wirksamkeitspopulation eine Reduktion der Tumorläsionen unter Therapie mit Rucaparib auf. Der Großteil der Patientinnen zeigte eine Reduktion des Durchmessers der Zielläsion von deutlich > 50%.

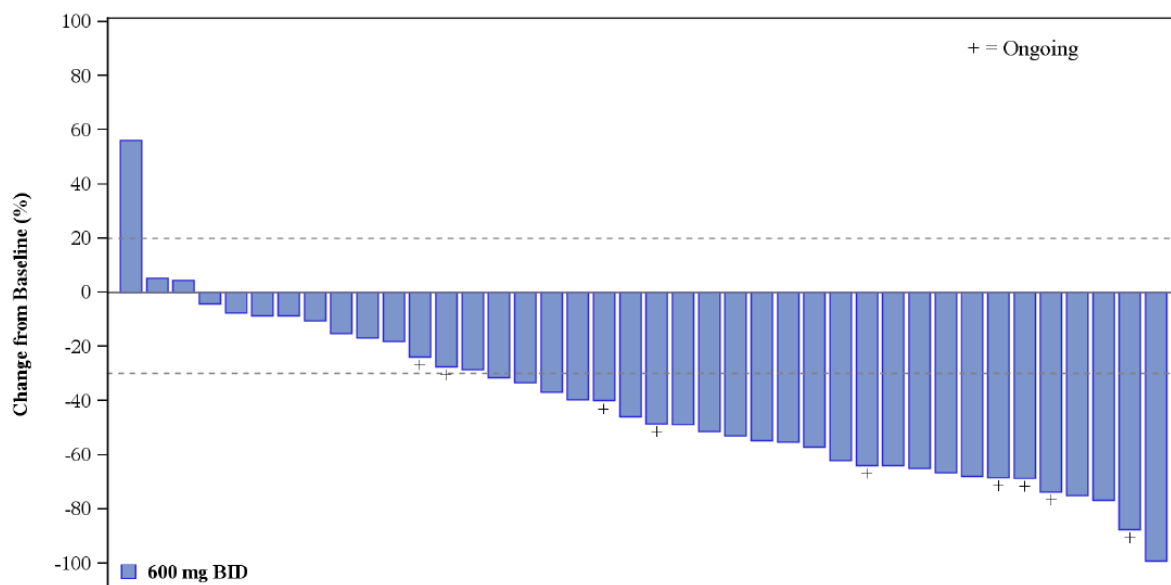


Abbildung 4-17: Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion der Zielläsionen, Wirksamkeitspopulation – Studie10, Teil 2A.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR) für Patientinnen mit bestätigtem Ansprechen, Studie ARIEL2 und Studie10 Teil 2A – weitere Untersuchungen

	ARIEL2				Studie10
	Teil 1, BRCA (N = 32)	Wirksamkeits- population (N = 66)	Teil 2, BRCA (N = 15)	Wirksamkeits- population (N = 17)	Teil 2A (N = 25)
Patientenzahl n (%)					
≤ 8 Wochen (Zyklus 2)	17 (53,1)	35 (53,0)	4 (26,7)	5 (29,4)	15 (60,0)
≤ 14 Wochen (Zyklus 4)	21 (65,6)	40 (60,6)	6 (40,0)	7 (41,2)	23 (92,0)
≤ 20 Wochen (Zyklus 6)	27 (84,4)	52 (78,8)	14 (93,3)	16 (94,1)	25 (100,0)
≤ 30 Wochen (Zyklus 8)	29 (90,6)	58 (87,9)	15 (100,0)	17 (100,0)	25 (100,0)
> 30 Wochen	32 (100,0)	66 (100,0)	15 (100,0)	17 (100,0)	25 (100,0)

ARIEL2, Teil 1: Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR) – Wirksamkeitspopulation

Patientinnen aus Teil 1 zeigten bereits zu Beginn (während Zyklus 2) der Therapie ein Ansprechen (53,1% der Patientinnen aus der BRCA-Untergruppe). Insgesamt führten 10,8% der Patientinnen die Behandlung mit Rucaparib zum Zeitpunkt des Datenschnitts fort. In der BRCA-Gruppe waren es 27,5%.

ARIEL2, Teil 2: Zeit bis zum Ansprechen (TFR) – Wirksamkeitspopulation

In ARIEL2 Teil 2 war die Anzahl an Patientinnen mit Ansprechen zu gering, um spezifische Aussagen über die Zeit bis zum ersten Ansprechen tätigen zu können. Generell wurde jedoch ein Ansprechen bereits zum Zeitpunkt der ersten post-Baseline Untersuchung beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts führten 24,3% der Patientinnen die Behandlung mit Rucaparib fort. In der BRCA-Gruppe waren es mehr als die Hälfte (52,6%).

Studie10, Teil 2A: Zeit bis zum Ansprechen (TFR) – Wirksamkeitspopulation

In Teil 2A der Studie10 sprachen 15 von 25 Patientinnen (60,0%) auf die Behandlung mit der Studienmedikation bereits zum Zeitpunkt des ersten post-Baseline-Scans an. Alle 25 Patientinnen der betrachteten Population erreichten ein Ansprechen im Zyklus 6.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum „Tumoransprechen“

Ein Ansprechen wurde in allen HRD-Gruppen beobachtet. Der größtmögliche Vorteil konnte für Patientinnen mit einer **BRCA-Mutation** festgestellt werden. Das Ansprechen war durchgehend hoch, wie die objektive Ansprechrates in der Wirksamkeitspopulation zeigte, insbesondere in der BRCA-Subgruppe (80,0% in Teil 1, 40,5% in Teil 2 von ARIEL2).

Patientinnen mit einer BRCA-Mutation erfuhren ein dauerhaftes Ansprechen mit einer medianen Zeit von 7,7 Monate in Teil 1 und 5,6 Monaten in Teil 2 von ARIEL2. Das Ansprechen trat schnell auf, insbesondere zeigten Patientinnen in Teil 1 von ARIEL2 ein Ansprechen während der ersten folgenden Tumorbeurteilung nach 8 Wochen.

In Studie10 Teil 2A wurde gezeigt, dass 62,5% der Patientinnen ein Ansprechen zeigten, wobei bei vier Patientinnen ein vollständiges und bei 21 ein partielles Ansprechen festgestellt werden konnte. Die bestätigte Ansprechrates nach RECIST oder GCIG CA-125-Kriterien betrug 87,5%.

Durchweg konnte eine deutliche, mehr als 50%ige Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen in beiden Studien erkannt werden. Es waren nur wenige Patientinnen, die eine Zunahme des Durchmessers der Zielläsionen zeigten.

Die klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Rucaparib in der fachinformationskonformen Dosis von 600 mg zweimal täglich wurde eindeutig in Bezug auf die objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und des Ansprechens auf eine Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen bestätigt.

Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs

Im Nachfolgenden wurde auf Basis der für die zVT Topotecan bzw. PLD aus der Literatur verfügbaren Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten ein rein deskriptiver Vergleich zu Rucaparib vorgenommen. Aufgrund der zum Teil mangelnden Verfügbarkeit an zusätzlichen Daten, wurden für den Vergleich keine Effektmaße berechnet und hier dargestellt.

Ergebnisse für die objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens) für Patientinnen unter Rucaparib (IEA) aus weiteren Untersuchungen und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

	IEA	Gordon et al. 2001				Kaye et al. 2012		
	Wirksamkeits-population	ITT-Population		ITT-Population (Pt-sensitive Patientinnen)		ITT-Population		
	Rucaparib (N = 106)	PLD (N = 239)	Topotecan (N = 235)	PLD (N = 109)	Topotecan (N = 111)	Olaparib (200 mg) (N = 32)	Olaparib (400 mg) (N = 32)	PLD (N = 32)
ORR nach RECIST-Kriterien^a								
ORR (%)	54,7%	19,7%	17,0%	28,4%	28,8%	25%	31%	18%
[95%-KI]	[44,8; 64,4]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]
CR	8,5%	3,8%	4,7%	7,3%	9,0%	N/A	N/A	N/A
PR	46,2%	15,9%	12,3%	21,1%	19,8%	N/A	N/A	N/A
SD	33,0%	23,2%	40,4%	37,6%	37,8%	47%	59%	52%
ORR nach RECIST und/oder GCIG CA-128-Kriterien								
ORR (%)	71,7%	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	38%	59%	39%
[95%-KI]	[62,1; 80,0]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]
DoR								
Median	288 Tage	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	6,0 Monate	6,8 Monate	5,5 Monate
[95%-KI]	[202; 392]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]	[N/A]

^a In der IEA und in der Publikation von Kaye et al. (2012) wurde die ORR nach RECIST-Kriterien bestimmt. In der Publikation von Gordon et al. (2001) wurden keine Angaben über Kriterien gemacht.

Objektive Ansprechrate

Patientinnen unter Rucaparib zeigten eine objektive Ansprechrate von 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]) nach RECIST-Kriterien (vgl. Ergebnisbeschreibung Tumoransprechen, IEA). Die Ansprechrate gemäß kombinierter RECIST und/oder GCIG CA-125-Kriterien betrug 71,7% (95%-KI [62,1; 80,0%]).

Gordon et al.

In der ITT-Population (Gordon et al., 2001) wurde für Patientinnen unter PLD eine Ansprechrate von 19,7% und für Patientinnen unter Topotecan eine Ansprechrate von 17,0% ermittelt. Der leichte Vorteil für PLD war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.390$).

Bei der ausschließlichen Berücksichtigung von Patientinnen mit **platin sensitiver Erkrankung** zeigte sich, dass sich die objektiven Ansprechraten von Patientinnen unter PLD (28,4%) und Topotecan (28,8%) nahezu kaum voneinander unterschieden. Der marginale Unterschied von 0,4% war statistisch nicht signifikant ($p = 0.964$).

Patientinnen mit einer **platinresistenten Erkrankung** zeigten unter Topotecan eine Ansprechrate von lediglich 6,5%, unter PLD 12,3%. Der große Unterschied in den Ansprechraten war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,118$).

Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer platin sensitiven Erkrankung sowohl unter Topotecan als auch PLD höhere objektive Ansprechraten aufwiesen (28,8% bzw. 28,4%) als Patientinnen mit einer platinresistenten Erkrankung (6,5% bzw. 12,3%). Ein ähnlicher Trend ist auch im Vergleich zur gesamten ITT-Population zu erkennen (Ansprechrate von 19,7% unter PLD und 17,0% unter Topotecan).

Kaye et al.

Für Patientinnen mit einer Keimbahnmutation (BRCA1/ 2) unter PLD (Kaye et al., 2012) betrug die objektive Ansprechrate nach RECIST-Kriterien 18%. Patientinnen unter 200 mg Olaparib zeigten eine Ansprechrate von 25%, Patientinnen unter 400 mg Olaparib eine Ansprechrate von 31%. Die ermittelten Werte nach RECIST- und GCIG CA-125-Kriterien betrugen bei Patientinnen unter Olaparib (200 mg) 38%, bei Patientinnen unter 400 mg Olaparib 59% und bei mit PLD-behandelten Patientinnen 39%.

Deskriptiver Vergleich

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) sowie der IEA mit Rucaparib (siehe auch vollständige Ergebnisbeschreibung des Endpunktes objektive Ansprechrate, IEA) zeigen im deskriptiven Vergleich, dass die Ansprechrate für Patientinnen unter Rucaparib mit 54,7% nach RECIST-Kriterien mehr als doppelt so hoch ist wie bei Patientinnen, die mit Topotecan (17,0%) oder PLD (19,7%) behandelt wurden. Auch im Vergleich mit Patientinnen der Gordon et al. Studie, die eine platin sensitive Erkrankung zeigten, war die objektive Ansprechrate für Patientinnen unter Rucaparib nahezu doppelt so hoch (Topotecan 28,8%, PLD 28,4%).

Verglichen mit der Studie von Kaye et al. zeigte der deskriptive Vergleich, dass die objektiven Ansprechraten für mit PLD-behandelte Patientinnen (18%) um einen Faktor drei geringer waren als die ermittelte objektive Ansprechrate für Patientinnen unter Rucaparib (54,7%).

Ergänzend konnte im Vergleich zu Olaparib (400 mg) gezeigt werden, dass die ermittelte ORR für Patientinnen unter Rucaparib um etwa einen Faktor zwei erhöht war (Olaparib 31,1%).

Dauer des Ansprechens

Mit Rucaparib behandelte Patientinnen zeigten eine mediane Dauer des Ansprechens von 288 Tagen (95%-KI [202; 392 Tage]), was ca. 9,5 Monaten entspricht (vgl. Dauer des Ansprechens, IEA).

Kaye et al.

Patientinnen mit einer Keimbahnmutation (BRCA1/ 2) unter PLD (Kaye et al., 2012) zeigten eine mediane Dauer des Ansprechens von 5,5 Monaten. Patientinnen unter Olaparib (400 mg) zeigten eine mediane Dauer des Ansprechens von 6,8 Monaten.

Gordon et al.

Eine Erhebung der Dauer des Ansprechens erfolgte in der Studie von Gordon et al. nicht.

Deskriptiver Vergleich

Im deskriptiven Vergleich von Rucaparib (IEA) mit PLD (Kaye et al., 2012) zeigte sich, dass die Dauer des Ansprechens für Patientinnen unter Rucaparib (ca. 9,5 Monate) um etwa vier Monate verlängert war im Vergleich zu Patientinnen unter PLD (5,5 Monate).

Ergebnisbeschreibung für den Endpunkt Ansprechen der Zielläsionen

Kaye et al.

Die mittlere beste Reduktion der Summe (Mittelwert) der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Zeitpunkt des Studieneintritts betrug für Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (Kaye et al., 2012) unter PLD 24,3%, unter Olaparib 15,9% (200 mg) bzw. 14,6% (400 mg). Es wurde für die Behandlung mit PLD im Vergleich zu Olaparib keine statistische Signifikanz festgestellt (Kaye et al., 2012).

Gordon et al.

Dieser Endpunkt wurde in der Studie von Gordon et al. nicht erhoben.

Deskriptiver Vergleich

Vergleicht man die Ergebnisse der Kaye et al. Studie deskriptiv mit denen für Patientinnen unter der Rucaparib-Behandlung (IEA), so zeigte ein Großteil der Rucaparib-behandelten Patientinnen eine Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mehr als 50%.

Stellt man nun die Ergebnisse der IEA und der Kaye et al. Studie gegenüber, so lässt sich eine höhere Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter der Behandlung mit Rucaparib (ca. 30%) im Vergleich zu einer Behandlung mit PLD (24,3%) feststellen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der deskriptive Vergleich erfolgte auf Grundlage der IEA sowie den beiden Publikationen Gordon et al. von 2001 und Kaye et al. von 2012 (identifiziert innerhalb der SLR). Aufgrund der drei voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen (bspw. abweichenden Einschluss- und Ausschlusskriterien), insbesondere auch den zum Teil zeitlich weit auseinanderliegenden Erhebungszeitpunkten der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung von zum Teil verbesserter (technischer) Methoden und Fortschritte in der Versorgung der Patientinnen, sowie aktualisierten Kriterien zur Bewertung der Messergebnisse, ist von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb des Endpunktes Tumoransprechen auszugehen.

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.

Ergebnisse der Meta-Analyse

Die **integrierte Wirksamkeitsanalyse** wird als Meta-Analyse verwendet und umfasst Probandinnen aus Studie10 (Teil 2A) und aus der Studie ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2). Die in der Meta-Analyse dargestellte Patientenpopulation umfasste Patientinnen mit einer BRCA-Mutation und mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen. Insgesamt wurden 106 Patientinnen in dieser Population evaluiert. In allen Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10. April 2017 berücksichtigt.

Die bestätigte objektive Ansprechrates war in Studie10 (Teil 2A) und in Studie ARIEL2 (Teil 2) ein primärer Endpunkt, in ARIEL2 (Teil 1) wurde die ORR als sekundärer Endpunkt aufgeführt und analysiert. Die ORR wurde jeweils durch den Prüfarzt (invORR) gemäß RECIST v.1.1, durch einen unabhängigen radiologischen Review (irrORR) und durch den Prüfarzt gemäß RECIST und GCIG CA-125-Kriterien bewertet. Die Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt (invORR), Meta-Analyse – weitere Untersuchungen

Studie	Teil	N	invORR (CR + PR) (n [%])	[95%-KI]
IEA		106	54,7	[44,8; 64,4]
Studie10	2A	42	59,9	[43,3; 74,4]
ARIEL2	1	24	70,8	[48,9; 87,4]
	2	40	37,5	[22,7; 54,2]

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST v1.1, bewertet durch einen unabhängigen radiologischen Review, Meta-Analyse – weitere Untersuchungen

Studie	Teil	N	irrORR (CR + PR) (n [%])	[95%-KI]
IEA		106	44,3	[34,7; 54,3]
Studie10	2A	42	54,8	[38,7; 70,2]
ARIEL2	1	24	50,0	[29,1; 70,9]
	2	40	30,0	[16,6; 46,5]

Die bestätigte Ansprechrates, erhoben durch den Prüfarzt (invORR), betrug 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]; N = 106), wobei 8,5% der Patientinnen ein vollständiges und 46,2% der Patientinnen ein partielles Ansprechen zeigten.

Die bestätigte Ansprechrates nach RECIST v1.1, bewertet durch einen unabhängigen radiologischen Review (irrORR), betrug in der analysierten Population 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3]). 13 Patientinnen (12,3%) zeigten ein vollständiges und 34 Patientinnen (32,1%) ein partielles Ansprechen. Die irrORR aller untersuchten Populationen war durchweg geringer als die invORR. Insgesamt standen die Ergebnisse der Bewertung durch IRR mit denen des INV jedoch im Einklang, sowohl für die einzelnen Studienteile als auch in der gesamten primären Wirksamkeitspopulation. Die beobachtete Variabilität zwischen den ermittelten Raten via IRR oder INV schienen von der Auswahl der Zielläsionen abhängig zu sein, auf Bewertungsfehler konnte nicht geschlossen werden. Angesichts des Umfangs der nicht messbaren Krankheit bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs in Kombination mit häufig auftretender Aszites, ist die Auswahl von vermeintlich adäquaten Zielläsionen als subjektiv zu werten.

Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens, ermittelt durch den Prüfarzt, betrug in der betreffenden Population 288,0 Tage (95%-KI [202,0; 392,0] Tage). Eine Evaluierung von DoR durch einen

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

unabhängigen radiologischen Review fand nicht statt, zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde eine Evaluation von zwei unabhängigen Radiologen durchgeführt.

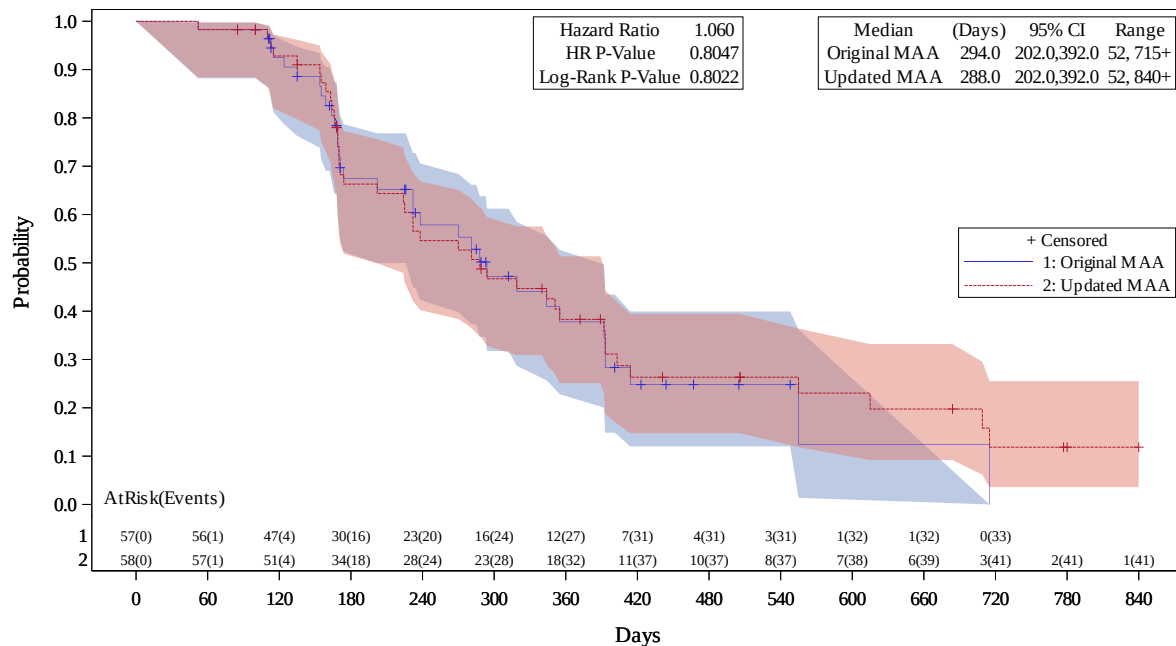


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR), bewertet durch den Prüfarzt, Wirksamkeitspopulation – Meta-Analyse.

Die mediane Ansprechzeit betrug für die Evaluation durch zwei unabhängige Radiologen jeweils 231 Tage (95%-KI [168; NA], Radiologe 1; 95%-KI [169; 659 Tage], Radiologe 2).

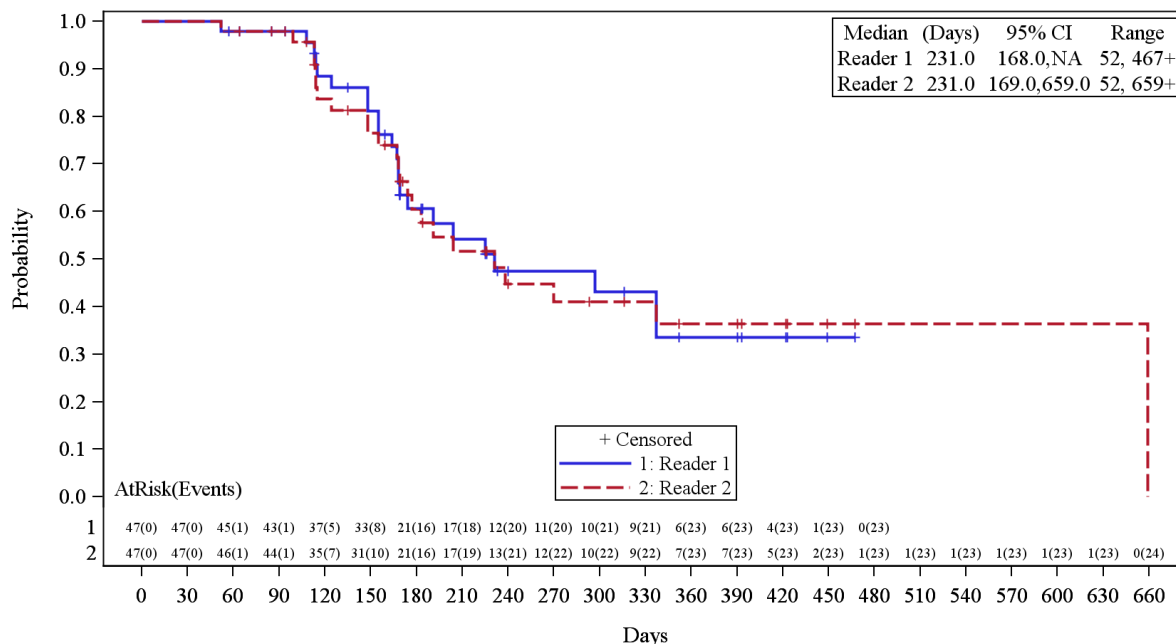


Abbildung 4-19 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) – Meta-Analyse.

Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen der Zielläsionen

Die im Wasserfalldiagramm dargestellten prozentualen Abnahmen der Durchmesser der Zielläsionen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei Studieneintritt zeigte, dass beim Großteil der Probandinnen in der betrachteten kombinierten Population der Durchmesser der Zielläsionen um mehr als 50% durch die Einnahme von Rucaparib reduziert werden konnte.

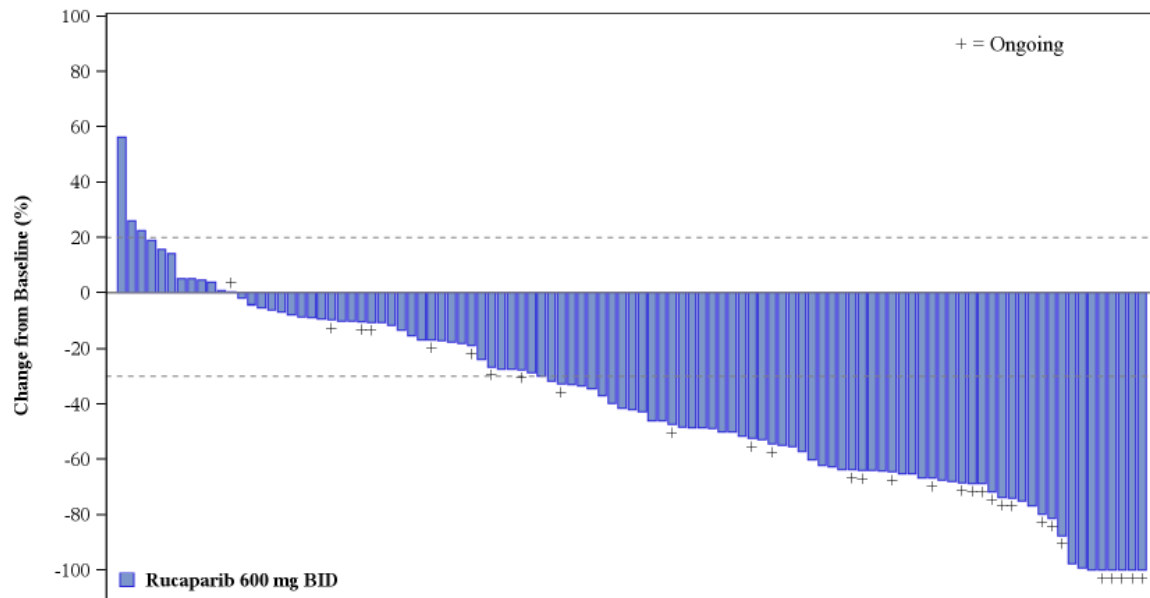


Abbildung 4-20:Wasserfalldiagramm zur Darstellung der Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen – Meta-Analyse.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFR), BRCA-Gruppe, bewertet durch den Prüfarzt, Meta-Analyse – weitere Untersuchungen

	Studie10 Teil 2A (N= 25)	ARIEL2 Teil 1 (N = 32)	ARIEL2 Teil 2 (N = 15)
Erstes Ansprechen (n [%])			
≤ 8 Wochen (Zyklus 2)	14 (56,0)	17 (53,1)	4 (26,7)
≤ 14 Wochen (Zyklus 4)	23 (92,0)	21 (65,5)	6 (40,0)
≤ 20 Wochen (Zyklus 6)	25 (100,0)	27 (84,4)	14 (93,3)
≤ 30 Wochen (Zyklus 9)	25 (100,0)	29 (90,6)	15 (100)
> 30 Wochen	25 (100,0)	32 (100,0)	15 (100)

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ wurde für Studie10 Teil 2A und für Teil 1 und 2 der ARIEL2-Studie erhoben. In allen Studien zeigten alle Patientinnen, für die dieser Endpunkt erhoben wurde, ein erstes Ansprechen auf die Behandlung mit Rucaparib. Innerhalb der Studie10 Teil 2A konnte ein vollständiges oder parzielles Ansprechen aller Probandinnen bereits nach weniger als 20 Wochen erkannt werden. Selbiges Ergebnis lag für Patientinnen der

Studie ARIEL2 Teil 1 nach mehr als 30 Wochen vor, für Teil 2 lag der Zeitraum unter 30 Wochen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Tumoransprechen

Die bestätigte Ansprechrates, erhoben durch den Prüfarzt (invORR), betrug für die Rucaparib-behandelten Patientinnen 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]; N = 106), wobei 8,5% der Patientinnen ein vollständiges und 46,2% der Patientinnen ein partielles Ansprechen zeigten.

Die Dauer des Ansprechens, ermittelt durch den Prüfarzt, betrug in der betreffenden Population der Rucaparib-behandelten Patientinnen 288 Tage (95%-KI [202,0; 392 Tage]), was einem Zeitraum von ca. 9,5 Monaten entspricht. Die mediane Ansprechdauer betrug für die Evaluation durch zwei unabhängige Radiologen jeweils 231 Tage (95%-KI [168; NA], Radiologe 1; 95%-KI [169; 659 Tage], Radiologe 2).

Bei einem Großteil der Patientinnen konnte der Durchmesser der Zielläsionen um mehr als 50% durch die Einnahme von Rucaparib reduziert werden.

4.3.2.3.3.4 Gesamtüberleben – 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 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie10 Teil 2A	Das Gesamtüberleben stellt in Teil 1 von ARIEL2 einen sekundären Endpunkt dar. Zum aktuellen Zeitpunkt des Datenschnitts lag für diesen Studienteil keine Auswertung vor.
ARIEL2	Das Gesamtüberleben wird in Teil 2 von ARIEL2 als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum aktuellen Zeitpunkt des Datenschnitts lagen für diesen Studienteil keine Auswertungen vor.
Studie10 Teil 2A	Das Gesamtüberleben wird in Teil 2A der Studie10 als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum aktuellen Zeitpunkt des Datenschnitts lagen für diesen Studienteil keine Auswertungen vor.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Sicherheit – 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 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ARIEL2 Teil 1 Teil 2	Der Endpunkt „Sicherheit“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation evaluiert. Diese Population enthielt alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments Rucaparib erhalten haben. Dargestellt sind die Ergebnisse für die gesamte Sicherheitspopulation sowie separat für die Patientinnen der Sicherheitspopulation, die eine bestätigte BRCA Mutation haben. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Rucaparib wurden während der Studie anhand der unerwünschten Nebenwirkungen evaluiert. Hierzu dienten Laboruntersuchungen (im Bereich: Hämatologie, klinische Chemie, Urinuntersuchungen), körperliche Untersuchungen, Untersuchungen der Vitalparameter und des ECOG Status sowie die Durchführung von Elektrokardiogrammen und weiteren studienspezifischen Untersuchungen. Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events) waren definiert als unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am und nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Dosis der Studienmedikation (+ 28 Tage). Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde durch eine Meldung der Patientinnen und/ oder während der regelmäßigen Untersuchungen festgestellt. Alle aufgetretenen UEs wurden vom Prüfarzt auf ihre Dauer, Schwere und Ursache (behandlungsbedingt oder nicht) hin untersucht und dokumentiert. Der Schweregrad eines UEs wurde nach Möglichkeit nach CTCAE v4.03 des National Cancer Instituts eingestuft.

Die erlittenen UE wurden anhand der MedDRA Version 18.1 nach der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT) kategorisiert. Es wurde sowohl die Anzahl als auch der Prozentsatz der betroffenen Patientinnen angegeben. Studienrelevante Folgen eines oder mehrerer UE wurden in spezifizierte Unterpunkte kategorisiert. Um eine vollständige Repräsentation ähnlicher Begriffe zu gewährleisten, wurden nachfolgende PT nach MedDRA, die ähnliche PT darstellen, zusammengefasst und als Gesamtinzidenz für die kombinierten Begriffe sowie für die einzelnen PT innerhalb des entsprechenden SOC dargestellt:

- **ALT/ AST erhöht** (ALT erhöht + AST erhöht),
- **Anämie und/o der niedriges/ verringertes Hämoglobin** (Hämoglobinwert niedrig oder verringert und Anämie),
- **Asthenie/ Fatigue** (Asthenie + Fatigue)
- **Neutropenie und/ oder niedriges/ verringertes ANC** (Neutropenie + niedriges/ verringerte ANC),
- **Thrombozytopenie und/ oder geringe/ verringerte Plättchenzahl** (verringerte Plättchenzahl + Thrombozytopenie).

Zusätzlich wurde der Prozentsatz der Patientinnen mit mindestens einem UE zusammengefasst dargestellt. Es wurden Nebenwirkungen in folgenden Subkategorien berücksichtigt:

- **UE:** Anzahl an Patientinnen ($\geq 5\%$) mit mind. einem UE nach SOC und PT.
- **UE des CTCAE-Grades ≥ 3 :** Anzahl an Patientinnen ($> 2\%$) mit mind. einem UE des Grades 3 oder höher nach SOC und PT.
- **SUE:** Anzahl der Patientinnen ($> 1\%$) mit mind. einem SUE nach SOC und PT.
- **UE mit Todesfolge:** Anzahl der Patientinnen mit einem tödlichen UE nach SOC und PT.
- **UE mit der Folge eines Therapieabbruchs:** Anzahl an Patientinnen (> 2) mit mind. einem UE nach SOC und PT, was zum Abbruch der Therapie führte.
- **UE von speziellem Interesse (UESI)**
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS),
 - Akute Myeloische Leukämie (AML).
- Mediane Zeit vom Auftreten eines UE, welches zum Therapieabbruch führte.

Erfuhr eine Patientin mehrmals das gleiche UE, so wurde das Auftreten nur einmal gezählt. Trat ein und dasselbe UE bei einer und derselben Patientin mehrfach und in unterschiedlichen Schweregraden auf, so wurde dieses Ereignis nur einmal unter Annahme des höchsten Schweregrades in die Auswertung mit einbezogen.

	Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten UE, inkl. der o.g. Folgen, ist definiert als die Anzahl der Tage von Beginn der Medikation bis zum Auftreten eines ersten UE (+ 1 Tag). UE, die nicht während der Behandlung auftraten, sondern vor oder nach dem Beobachtungszeitraum, wurden lediglich innerhalb der Patientenlisten geführt. Die kumulative Häufigkeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven präsentiert und die mediane Zeit bis zum Beginn eines UE wurde mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Alle aufgetretenen UE wurden bis zu dem Zeitpunkt beobachtet, an dem das UE nicht weiter als klinisch signifikant eingestuft wurde, bzw. im Falle von chronischen Erkrankungen als vollständig charakterisiert galt. Alle Patientinnen mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurden bis zur Stabilisierung oder Genesung unter Beobachtung gestellt. Die vorliegenden Daten stammen aus dem Datenschnitt vom 29. Februar 2016.
Studie10 Teil 2A	Die Operationalisierung der „Sicherheit“ ist der aus der Studie ARIEL2 äquivalent. Dieser Endpunkt wurde ebenfalls innerhalb der Sicherheitspopulation evaluiert. Der Datenschnitt erfolgte am 30. November 2015.
Gordon et al., 2001	Die Sicherheit wurde bei allen Patientinnen, die mindestens eine partielle Infusion mit der jeweiligen Studienmedikation erhielten, untersucht. Die Toxizitäten wurden anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach den folgenden Schweregraden kategorisiert: • Grad 1: Mild. • Grad 2: Moderat. • Grad 3: Schwerwiegend. • Grad 4: Lebensbedrohlich.
Kaye et al., 2012	Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde zu Studienbeginn und mindestens alle vier Wochen auf Basis von unerwünschten Ereignissen und Veränderungen der Laborparameter gemäß CTCAE bewertet.

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.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL2	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
Studie10	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
^a Da es sich um keine RCT handelt wurde keine Bewertung vorgenommen.						

Bei allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden innerhalb der **Sicherheitspopulation** aufgetretene unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden für jede Population als Gesamtinzidenz dokumentiert und zusätzlich nach SOC und PT dargestellt.

Im Rahmen der Bewertung wurden nicht-kontrollierte Studien nicht zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials herangezogen.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gordon et al. 2001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Kaye et al. 2012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen beschreiben Studien mit dem Ziel, Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. von Olaparib und PLD (Kaye et al., 2012) zu untersuchen. Da es sich um offene Studien handelt, fand eine Verblindung der Endpunkterheber und der Patientinnen nicht statt. Die Endpunkte wurden in der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewertet.

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.

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

Ergebnisse der Untersuchungen mit Rucaparib

Übersicht der kategorisierten unerwünschten Ereignisse für Patientinnen mit mindestens einem Ereignis

Tabelle 4-59: Übersicht der kategorisierten UE für Patientinnen mit mindestens einem Ereignis – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie 10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
Patientenzahl n (%)					
UE	40 (100)	204 (100)	38 (100)	111 (100)	42 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	10 (25,0)	51 (25,0)	11 (28,9)	32 (28,8)	17 (40,5)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	24 (60,0)	114 (55,9)	21 (55,3)	66 (59,9)	35 (83,3)
UE mit Folge Abbruch	3 (7,5)	33 (16,2)	5 (13,2)	16 (14,4)	9 (21,4)
UE mit Todesfolge	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (7,1)
UE mit Folge Unterbrechung	27 (67,5)	118 (57,8)	21 (55,3)	65 (58,6)	27 (64,3)
UE mit Folge Dosisreduktion	18 (45,0)	81 (39,7)	17 (44,7)	55 (49,5)	29 (69,0)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	28 (70,0)	126 (61,8)	23 (60,5)	69 (62,2)	38 (90,5)
UE mit Folge Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch	29 (72,5)	135 (66,2)	25 (65,8)	72 (64,9)	40 (95,2)

ARIEL2, Teil 1:

Alle Patientinnen innerhalb der Sicherheitspopulation erfuhren mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100% BRCA, 100% gesamt). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten sowohl in der BRCA- als auch in der Gesamtpopulation mit 25,0% auf. UE des CTCAE-Grades ≥ 3 wurden bei 60,0% (BRCA) bzw. 55,9% (gesamt) registriert. Eine Beendigung der Studie aufgrund von UE erfolgte bei 7,5% (BRCA) und 16,2% (gesamt) der Patientinnen. UE mit den Folgen einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation zeigten sich sowohl in der BRCA- als auch der Gesamtpopulation in einem Bereich von 60 - 70%. In der Gesamtpopulation verstarben zwei Patientinnen (1,0%) infolge eines aufgetretenen UE aufgrund einer Sepsis und einer Progression eines malignen Neoplasmas.

ARIEL2, Teil 2:

In Teil 2 der ARIEL2-Studie erlitten, wie auch in Teil 1, alle Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Inzidenzen für schwerwiegende UE sind mit 28,9% (BRCA) bzw. 28,8% (gesamt) ähnlich zu denen aus Teil 1 der Studie mit 25%. UE des CTCAE-Grades ≥ 3 traten in der BRCA- bzw. Gesamtpopulation mit einer Häufigkeit von unter 60% auf (55,3% BRCA, 59,9% gesamt). Etwa 14% der Patientinnen brachen die Therapie aufgrund von aufgetretenen UE ab (13,2% BRCA, 14,4% gesamt). Eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation wurde sowohl in der BRCA- als auch der Gesamtpopulation mit vergleichbaren Häufigkeiten (60,5% BRCA, 62,2% gesamt) detektiert. Zwei Patientinnen aus Teil 2 der ARIEL2-Studie verstarben an den Folgen unerwünschter Ereignisse. Beide Todesfälle basierten auf der Progression einer malignen Neoplasie.

Studie10, Teil 2A:

Für die Sicherheitspopulationen in Teil 2A der Studie10 waren ähnliche prozentuale Werte für die in der Beschreibung der Studie ARIEL2 genannten UEs zu finden. Alle Patientinnen der Sicherheitspopulation erlitten mindestens ein UE. Schwerwiegende Ereignisse traten bei 40,5% der Patientinnen auf. UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 83,3% auf. Insgesamt verstarben drei Patientinnen an den Folgen von aufgetretenen UE. Zwei Patientinnen starben an der Folge einer Progression einer malignen Neoplasie, eine weitere Patientin starb an den Folgen der Progression einer malignen Neoplasie und Hybernatriämie.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der untersuchten Patientinnen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Jegliches UE	40 (100)	204 (100)	38 (100)	111 (100)	42 (100)
Asthenie/Fatigue	31 (77,5)	156 (76,5)	32 (84,2)	85 (76,6)	36 (85,7)
Fatigue	27 (67,5)	140 (68,6)	21 (55,3)	53 (47,7)	29 (69,0)
Asthenie	5 (12,5)	23 (11,3)	13 (34,2)	35 (31,5)	13 (31,0)
Erhöhte ALT/AST	19 (47,5)	87 (42,6)	16 (42,1)	36 (32,4)	24 (57,1)
ALT erhöht	18 (45,0)	81 (39,7)	15 (39,5)	33 (29,7)	24 (57,1)
AST erhöht	17 (42,5)	73 (35,8)	16 (42,1)	34 (30,6)	22 (52,4)
Anämie, geringes/ verringertes Hämoglobin	18 (45,0)	72 (35,3)	21 (55,3)	53 (47,7)	30 (71,4)
Anämie	17 (42,5)	68 (33,3)	21 (55,3)	53 (47,7)	30 (71,4)
Thrombozytopenie, niedrige/ verringerte Plättchenzahl	10 (25,0)	32 (15,7)	6 (15,8)	25 (22,5)	15 (35,7)
Thrombozytopenie	6 (15,0)	22 (10,8)	3 (7,9)	13 (11,7)	9 (21,4)
Verringerte Plättchenzahl	7 (17,5)	14 (6,9)	3 (7,9)	12 (10,8)	7 (16,7)
Neutropenie/verringerte ANC	7 (17,5)	28 (13,7)	4 (10,5)	12 (10,8)	13 (31,0)
Neutropenie	-	-	-	-	9 (21,4)
Neutrophilenzahl verringert	6 (15,0)	18 (8,8)	4 (10,5)	7 (6,3)	4 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (100)	197 (96,6)	35 (92,1)	101 (91,0)	41 (97,6)
Übelkeit	33 (82,5)	161 (78,9)	29 (76,3)	83 (74,8)	35 (83,3)
Erbrechen	21 (52,5)	90 (44,1)	17 (44,7)	50 (45,0)	23 (54,8)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Verstopfung	23 (57,5)	95 (46,6)	6 (15,8)	25 (22,5)	22 (52,4)
Diarrhöe	15 (37,5)	72 (35,3)	12 (31,6)	36 (32,4)	16 (38,1)
Stomatitis	8 (20,0)	23 (11,3)	-	-	7 (16,7)
Abdominalschmerzen	14 (3,50)	59 (28,9)	14 (36,8)	36 (32,4)	18 (42,9)
Abdominale Distensionen	11 (27,5)	42 (20,6)	4 (10,5)	14 (12,6)	10 (23,8)
Schmerzen im Oberbauch	11 (27,5)	30 (14,7)	3 (7,9)	13 (11,7)	5 (11,9)
Schmerzen im Unterbauch	-	-	-	-	5 (11,9)
Dyspepsie	2 (5,0)	21 (10,3)	-	-	-
Trockener Mund	5 (12,5)	11 (5,4)	-	-	3 (7,1)
Flatulenz	3 (7,5)	13 (6,4)	-	-	4 (9,5)
Kleine intestinale Obstruktionen	3 (7,5)	12 (5,9)	-	-	-
Gastroösophageale Refluxkrankheit	-	-	1 (2,6)	6 (5,4)	-
Intestinale Obstruktionen	-	-	-	-	4 (9,5)
Vorzeitiges Sättigungsgefühl	-	-	-	-	3 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (87,5)	169 (82,8)	34 (89,5)	93 (83,8)	39 (92,9)
Pyrexie	7 (17,5)	25 (12,3)	3 (7,9)	8 (7,2)	5 (11,9)
Schüttelfrost	5 (12,5)	15 (7,4)	-	-	3 (7,1)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (7,5)	11 (5,4)	-	-	3 (7,1)
Peripheres Ödem	6 (15,0)	21 (10,3)	3 (7,9)	13 (11,7)	5 (11,9)
Asthenie	-	-	13 (34,2)	35 (31,5)	13 (31,0)
Fatigue	-	-	21 (55,3)	53 (47,7)	29 (69,0)
Erkrankung des Nervensystems	34 (85,0)	137 (67,2)	22 (57,9)	64 (57,7)	33 (78,6)
Disgeusie	21 (52,5)	88 (43,1)	12 (31,6)	38 (34,2)	17 (40,5)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class	Patientenzahl n (%)				
Preferred Term					
Schwindel	9 (22,5)	39 (19,1)	4 (10,5)	11 (9,9)	9 (21,4)
Kopfschmerzen	12 (30,0)	35 (17,2)	3 (7,9)	13 (11,7)	19 (45,2)
Lethargie	3 (7,5)	12 (5,9)	-	-	-
Periphere Neuropathie	2 (5,0)	11 (5,4)	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	3 (7,1)
Untersuchungen	24 (60,0)	125 (61,3)	22 (57,9)	57 (51,4)	37 (88,1)
Erhöhte Blutkreatininwerte	8 (20,0)	35 (17,2)	8 (21,1)	23 (20,7)	14 (33,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (12,5)	35 (17,2)	3 (7,9)	8 (7,2)	10 (23,8)
Bilirubin erhöht	-	-	-	-	3 (7,1)
Gewichtsverlust	3 (7,5)	19 (9,3)	-	-	7 (16,7)
Blutcholesterin erhöht	5 (12,5)	13 (6,4)	1 (2,6)	6 (5,4)	-
Verringerte Zahl weißer Blutkörperchen	5 (12,5)	13 (6,4)	-	-	5 (11,9)
ALT erhöht	-	-	15 (39,5)	33 (29,7)	24 (57,1)
AST erhöht	-	-	-	-	22 (52,4)
Neutrophilenzahl verringert	-	-	-	-	4 (9,5)
Verringerte Plättchenzahl	-	-	-	-	7 (16,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (45,0)	103 (50,5)	25 (65,8)	63 (56,8)	25 (59,5)
Verringerter Appetit	13 (32,5)	82 (40,2)	16 (42,1)	43 (38,7)	12 (28,6)
Hypercholesterinämie	-	-	-	-	4 (9,5)
Dehydrierung	2 (5,0)	16 (7,8)	-	-	-
Hypomagnesiämie	2 (5,0)	12 (5,9)	7 (18,4)	10 (9,0)	7 (16,7)
Hypokaliämie	1 (2,5)	12 (5,9)	4 (10,5)	7 (6,3)	3 (7,1)
Hyponatriämie	-	-	-	-	5 (11,9)
Hypophosphatämie	-	-	-	-	3 (7,1)

	ARIEL2 Teil 1			ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)	
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)					
Hypertriglyceridämie	-	-	0 (0)	6 (5,4)	-	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (47,5)	80 (93,2)	22 (57,9)	59 (53,2)	31 (73,8)	
Anämie	17 (42,5)	68 (33,3)	21 (55,3)	53 (47,7)	30 (71,4)	
Leukopenie	-	-	-	-	3 (7,1)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22 (55,0)	91 (44,6)	14 (36,8)	30 (27,0)	24 (57,1)	
Photosensitivitätsreaktion	6 (15,0)	29 (14,2)	-	-	4 (9,5)	
Haarausfall	6 (15,0)	21 (10,3)	-	-	8 (19,0)	
Hautausschlag	4 (10,0)	20 (9,8)	-	-	7 (16,7)	
Juckreiz	8 (20,0)	20 (9,8)	-	-	6 (14,3)	
Trockene Haut	3 (7,5)	13 (6,4)	-	-	6 (14,3)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (55,0)	87 (42,6)	12 (31,6)	32 (28,8)	27 (64,3)	
Dyspnoe	8 (20,0)	45 (22,1)	7 (18,4)	22 (19,8)	10 (23,8)	
Husten	8 (20,0)	32 (15,7)	8 (21,1)	12 (10,8)	9 (21,4)	
Oropharyngealer Schmerz	-	-	-	-	7 (16,7)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (55,0)	87 (42,6)	13 (34,2)	30 (27,0)	19 (45,2)	
Rückenschmerzen	10 (25,0)	29 (14,2)	2 (5,3)	7 (6,3)	4 (9,5)	
Knochenschmerzen	-	-	-	-	3 (7,1)	
Schmerzen in den Extremitäten	8 (20,0)	18 (8,8)	4 (10,5)	6 (5,4)	4 (9,5)	
Arthralgie	7 (17,5)	19 (9,3)	2 (5,3)	6 (5,4)	7 (16,7)	
Myalgie	3 (7,5)	17 (8,3)	-	-	-	
Gefäßerkrankungen	13 (32,5)	48 (23,5)	4 (10,5)	13 (11,7)	5 (11,9)	

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Hitzewallung	7 (17,5)	15 (7,4)	-	-	-
Hypertension	2 (5,0)	14 (6,9)	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	8 (20,0)	44 (21,6)	8 (21,1)	22 (19,8)	14 (33,3)
Insomnie	5 (12,5)	24 (11,8)	3 (7,9)	11 (9,9)	6 (14,3)
Angstzustände	1 (2,5)	11 (5,4)	-	-	4 (9,5)
Depressionen	0 (0)	11 (5,4)	-	-	4 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (65,0)	95 (46,6)	11 (28,9)	27 (24,3)	29 (69,0)
Infekt der oberen Atemwege	10 (25,0)	26 (12,7)	-	-	10 (23,8)
Infektion der Harnwege	13 (32,5)	34 (16,7)	1 (2,6)	9 (8,1)	7 (16,7)
Nasopharyngitis	-	-	-	-	4 (9,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (30,0)	31 (15,2)	4 (10,5)	7 (6,3)	10 (23,8)
Kontusion	5 (12,5)	9 (4,4)	-	-	-
Sonnenbrand	2 (5,0)	5 (2,5)	-	-	-
Erkrankung der Nieren und Harnwege	11 (27,5)	43 (21,1)	2 (5,3)	15 (13,5)	11 (26,2)
Dysurie	-	-	-	-	3 (7,1)
Proteinurie	-	-	-	-	3 (7,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (10,0)	23 (11,3)	6 (15,8)	14 (12,6)	7 (16,7)
Schmerzen im Beckenbereich	-	-	-	-	5 (11,9)
Augenerkrankungen	8 (20,0)	22 (10,8)	1 (2,6)	7 (6,3)	7 (16,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen)	5 (12,5)	13 (6,4)	1 (2,6)	8 (7,2)	5 (11,9)
Progression eines bösartigen Neoplasmas	-	-	-	-	4 (9,5)
Herzerkrankungen	5 (12,5)	13 (6,4)	-	-	-

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

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (12,5)	12 (5,9)	-	-	-
-: Betreffendes UE trat in der jeweiligen Studie (in ARIEL2 in der BRCA- oder Gesamtpopulation) nicht auf, bzw. die Inzidenz war unter 5%. Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase, AST: Aspartat Aminotransferase, ANC: Neutrophile Granulozyten					

ARIEL2, Teil 1:

Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach SOC und PT in Teil 1 von ARIEL2 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (100% BRCA, 96,6% gesamt) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47,5% BRCA, 93,2% gesamt), allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (87,5% BRCA, 82,8% gesamt,) und Erkrankungen des Nervensystems (85,0% BRCA, 67,2% gesamt). Aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurden die PT Fatigue (67,5% BRCA, 68,6% gesamt), Übelkeit (82,5% BRCA, 78,9% gesamt,) und Abdominalschmerzen (35,0% BRCA, 28,9% gesamt) am häufigsten dokumentiert.

Viele weitere aufgetretene UEs, oftmals mit niedrigen Inzidenzen, konnten miteinander in Verbindung gebracht werden bzw. korrelierten miteinander, da manche Erkrankungen in einigen Fällen mit mehreren simultan auftretenden Symptomen einhergingen, die nicht notwendigerweise auf die Einnahme der Studienmedikation zurückzuführen waren (z.B. trockene Haut, Juckreiz und Hautausschlag oder auch Gelenkschmerzen in Verbindung mit einer Virusinfektion).

ARIEL2, Teil 2:

Die Ergebnisse des 2. Teils der ARIEL2-Studie sind mit denen des 1. Teils weitestgehend vergleichbar. Auch hier trat bei allen Patientinnen mindestens ein UE auf. Die am häufigsten aufgetretenen UEs waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (92,1% BRCA, 91,0% gesamt) Asthenie/ Fatigue (84,2% BRCA, 76,7% gesamt), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (89,8% BRCA, 83,8% gesamt) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (65,8% BRCA, 56,8% gesamt).

Neben den vom G-BA als patientenrelevant eingestuften PT-UE (Fatigue: gesamt 47,7%, BRCA-Population 55,3%; Übelkeit: gesamt 74,8%, BRCA-Population 76,3%; Abdominalschmerz: gesamt 32,4%, BRCA-Population 36,8%) waren weiterhin Erbrechen (44,7% BRCA, 45,0% gesamt) und erhöhte AST/ALT-Werte (42,1% BRCA, 32,4% gesamt) die am häufigsten vorkommenden UEs nach PT. Die Häufigkeiten unterscheiden sich zwischen der BRCA-Gruppe und der Gesamtpopulation lediglich geringfügig.

Studie10, Teil 2A:

Die Häufigkeit mindestens eines aufgetretenen und dokumentierten UEs lag wie bei der ARIEL2-Studie bei 100%. Die am häufigsten aufgetretenen UEs (nach SOC) bei Patientinnen der Studie10 Teil 2A stellten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,6%), allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (92,9%) und Untersuchungen (88,1%) dar. Die aufgetretenen UE sind in ihrer Inzidenz vergleichbar mit den Ergebnissen aus der ARIEL2-Studie (Teil 1 und Teil 2). Neben den PT-UE Übelkeit (83,3%), Fatigue (69,0%) und Abdominalschmerzen (42,9%) waren weiterhin Anämie (71,4%) sowie Infektionen und parasitärer Befall (69,0%) die am weitverbreitetsten UE, die im Laufe der Studie aufgetreten sind.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad

Ergänzend werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Grad zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad für die Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
Grad	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
Patientenzahl n (%)					
Gesamt	40 (100,0)	204 (100,0)	38 (95,0)	111 (100,0)	42 (100,0)
1	3 (7,5)	23 (11,3)	4 (10,5)	17 (15,3)	0 (0,0)
2	13 (32,5)	67 (32,8)	13 (34,2)	28 (25,2)	7 (16,7)
3	20 (50,0)	96 (47,1)	20 (52,6)	57 (51,4)	26 (61,9)
4	4 (10,0)	16 (7,8)	1 (2,6)	7 (6,3)	6 (14,3)
5	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (7,1)

ARIEL2, Teil 1:

Innerhalb des 1. Teils der ARIEL2-Studie erlitten alle Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Sowohl für die BRCA- als auch für die Gesamtpopulation traten überwiegend UEs mit einem Schweregrad von 2 (32,5% BRCA, 32,8% gesamt) und 3 (50,0% BRCA, 47,1% gesamt) auf. Insgesamt traten UEs mit einem Schweregrad von 4 innerhalb der BRCA-Population im Vergleich zur Gesamtpopulation in verminderter Häufigkeit auf (10,0% bzw. 7,8%). Auf die Gesamtpopulation gesehen traten in zwei Fällen UEs (Grad 5) mit Todesfolge auf. Zwischen der BRCA-Gruppe und der Gesamtpopulation waren die nach Schweregrad differenzierten UE in ihrem prozentualen Auftreten vergleichbar.

ARIEL2, Teil 2:

Innerhalb des 2. Teils der Studie ARIEL2 zeichnete sich ein ähnliches Bild im Vergleich zu Teil 1 ab. 95% der Patientinnen in der BRCA- und 100% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation erlitten mindestens ein UE, der Schwerpunkt der Häufigkeiten konzentrierte sich auf die Schweregrade 2 (34,2% BRCA; 25,2% gesamt) und 3 (52,6% BRCA, 51,4% gesamt). Zwei Patientinnen erlitten ein UE des Grades 5, welches tödlich endete. Für UE des Grades 2 war die Häufigkeit für Patientinnen aus der BRCA-Gruppe gegenüber der Gesamtpopulation erhöht. Die Inzidenzen von UE des Grades 3 waren in der BRCA-Gruppe und der Gesamtpopulation sehr ähnlich.

Studie10, Teil 2A:

Studie10 Teil 2A zeigte, dass alle Patientinnen mindestens ein UE erlitten haben. Bei 61,9% der aufgetretenen UEs handelte es sich um UEs mit einem Schweregrad 3. UEs mit einem Schweregrad 2 traten bei nur 16,7% der Patientinnen auf. Drei Patientinnen (7,1%) starben infolge eines UEs des Grades 5.

Die Ergebnisse der ARIEL2 und Studie10 waren in Bezug auf die nach Schweregrad differenzierten UEs überwiegend vergleichbar.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT bei $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie ARIEL2 – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
UE mit Grad ≥ 3	24 (60,0)	114 (55,9)	21 (55,3)	66 (59,5)
Asthenie/Fatigue	4 (10,0)	18 (8,8)	5 (13,2)	13 (11,7)
Fatigue	4 (10,0)	15 (7,4)	2 (5,3)	6 (5,4)
Asthenie	0 (0,0)	4 (2,0)	3 (7,9)	7 (6,3)
Erhöhte ALT/AST	6 (15,0)	24 (11,8)	4 (10,5)	9 (8,1)
ALT erhöht	5 (12,5)	22 (10,8)	4 (10,5)	8 (7,2)
AST erhöht	2 (5,0)	10 (4,9)	2 (5,3)	4 (3,6)
Anämie, geringes/ verringertes Hämoglobin	11 (27,5)	45 (22,1)	10 (26,3)	24 (21,6)
Anämie	10 (25,0)	42 (20,6)	10 (26,3)	24 (21,6)
Verringertes Hämoglobin	1 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	1 (0,9)
Thrombozytopenie, niedrige/ verringerte Plättchenzahl	1 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	9 (8,1)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0)	4 (3,6)
Verringerte Plättchenzahl	1 (2,5)	2 (1,0)	1 (2,6)	5 (4,5)
Neutropenie/verringerte ANC	4 (10,0)	17 (8,3)	1 (2,6)	6 (5,4)
Neutrophilenzahl verringert	3 (7,5)	9 (4,4)	1 (2,6)	6 (5,4)
Neutropenie	1 (2,5)	8 (3,9)	0 (0)	3 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (17,5)	37 (18,1)	4 (10,5)	30 (27,0)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Übelkeit	2 (5,0)	9 (4,4)	0 (0)	6 (5,4)
Aszites	1 (2,5)	7 (3,4)	-	-
Erbrechen	2 (5,0)	4 (2,0)	1 (2,6)	7 (6,3)
Diarrhöe	1 (2,5)	7 (3,4)	1 (2,6)	1 (0,9)
Abdominalschmerzen	0 (0,0)	5 (2,5)	0 (0)	4 (3,6)
Schmerzen im Oberbauch	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Verstopfung	1 (2,5)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,8)
Dyspepsie	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Intestinale Obstruktionen	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Kleine intestinale Obstruktionen	2 (5,0)	10 (4,9)	1 (2,6)	2 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (10,0)	18 (8,8)	5 (13,2)	14 (12,6)
Fatigue	4 (10,0)	15 (7,4)	3 (7,9)	7 (6,3)
Asthenie	-	-	3 (7,9)	7 (6,3)
Erkrankung des Nervensystems	2 (5,0)	4 (2,0)	2 (5,3)	3 (2,7)
Schwindel	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Synkope	1 (2,5)	3 (1,5)	2 (5,3)	3 (2,7)
Untersuchungen	11 (27,5)	46 (22,5)	10 (26,3)	22 (19,8)
ALT erhöht	5 (12,5)	22 (10,8)	4 (10,5)	8 (7,2)
AST erhöht	2 (5,0)	10 (4,9)	2 (5,3)	4 (3,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (5,0)	3 (1,5)	-	-
Bilirubin erhöht	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Blutcholesterin erhöht	1 (2,5)	2 (1,0)	-	-
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (5,0)	5 (2,5)	-	-
Verringertes Hämoglobin	1 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	1 (0,9)
Neutrophilenzahl verringert	3 (7,5)	9 (4,4)	1 (2,6)	3 (2,7)
Verringerte Plättchenzahl	1 (2,5)	2 (1,0)	-	-
Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Troponin T erhöht	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,0)	19 (9,3)	4 (10,5)	14 (12,6)
Verringerter Appetit	-	-	1 (2,6)	6 (5,4)
Hypokaliämie	1 (2,5)	5 (2,5)	-	-
Hyponatriämie	1 (2,5)	4 (2,0)	1 (2,6)	3 (2,7)
Dehydrierung	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Hyperkalzämie	-	-	1 (1,6)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (25,0)	48 (23,5)	10 (26,3)	30 (27,0)
Anämie	10 (25,0)	42 (20,6)	10 (26,3)	24 (21,6)
Neutropenie	1 (2,5)	8 (3,9)	0 (0)	3 (2,7)
Thrombozytopenie	-	-	0 (0)	4 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2,5)	4 (2,0)	1 (2,6)	2 (1,8)
Gelenkschmerzen	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Rückenschmerzen	1 (2,5)	2 (1,0)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,5)	3 (1,5)	-	-
Augenerkrankungen	1 (2,5)	2 (1,0)	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Hyperbilirubinämie	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (5,0)	13 (6,4)	3 (7,9)	5 (5,4)
Infektion der Harnwege	2 (5,0)	4 (2,0)	1 (2,6)	3 (2,7)
Lungeninfektion	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Sepsis	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (10,0)	11 (5,4)	0 (0)	3 (2,7)
Progression eines bösartigen Neoplasmas	4 (10,0)	11 (5,4)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0 (0)	6 (2,9)	-	-
-: Betreffendes UE trat in der jeweiligen Studie (in ARIEL2 in der BRCA- oder Gesamtpopulation) nicht auf, bzw. die Inzidenz war unter 2%.				

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT der Studie10 (Teil 2A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Studie10 Teil 2A (N = 42)
System Organ Class	
Preferred Term	
Patientenzahl n (%)	
UE $\geq$ Grad 3	35 (83,3)
Anämie, niedriges/verringertes Hämoglobin	16 (38,1)
Anämie	16 (38,1)
ALT/AST erhöht	6 (14,3)
ALT erhöht	6 (14,3)
Asthenie/Fatigue	11 (26,2)
Asthenie	5 (11,9)
Fatigue	6 (14,3)
Neutropenie, niedriges/verringertes ANC	7 (16,7)
Neutropenie	6 (14,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (42,9)
Leukopenie	2 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (28,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)
Abdominalschmerzen	3 (7,1)
Übelkeit	3 (7,1)
Erbrechen	3 (7,1)
Intestinale Obstruktionen	2 (4,8)
Untersuchungen	8 (19,0)
Reduzierte weiße Blutkörperchen	2 (4,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (19,0)
Hyponatriämie	3 (7,1)
Hypokaliämie	2 (4,8)
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (9,5)
Progression eines bösartigen Neoplasmas	4 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7,1)
Gefäßerkrankungen	3 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (4,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (4,8)

ARIEL2, Teil 1:

Bei 60% der Patientinnen aus der BRCA-Population und bei 55,9% der gesamten Patientenpopulation wurde mindestens ein UE des CTCAE-Grades 3 oder höher festgestellt. Die am häufigsten aufgetretenen UEs des CTCAE-Grades 3 oder höher waren in Teil 1 der ARIEL2-Studie die kombinierten SOC Anämie und/ oder ein geringer/ verringerter Hämoglobinwert (27,5% BRCA, 22,1% gesamt), Untersuchungen (27,5% BRCA, 22,5% gesamt) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (25,0% BRCA, 23,5% gesamt). Im Allgemeinen zeigen sich die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 in unterschiedlichen Körperbereichen, jedoch trat kein Ereignis mit einer Inzidenz von mehr als 30% auf. Die meisten UEs des Grades 3 sind lediglich bei ca. 5% der Patientinnen beobachtet worden. Die Inzidenzen der UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 waren zwischen Patientinnen mit BRCA-Mutation und Patienten der Gesamtpopulation vergleichbar, wobei die Inzidenzen in der BRCA-Gruppe geringfügig höher waren.

ARIEL2, Teil 2:

Insgesamt erlitten 55,3% die Patientinnen in der BRCA-Population und 59,5% der Patientinnen in der betrachteten Gesamtpopulation mindestens ein UE des Grades 3 oder höher. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen aus Teil 1 der ARIEL2-Studie. Die am häufigsten aufgetretenen UEs des Grades 3 oder höher konnten der kombinierten SOC Anämie und/ oder ein geringer/ verringerter Hämoglobinwert (26,3% BRCA, 21,6% gesamt), Untersuchungen (26,3% BRCA, 19,8% gesamt), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (26,3% BRCA, 27,0% gesamt) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,5% BRCA, 27,0% gesamt) zugeordnet werden. Ebenso wie in Teil 1 der Studie waren Inzidenzen für UE des Grades 3 oder höher (nach PT) weitestgehend bei $\leq 10\%$ der Patientinnen in der BRCA-Gruppe aufgetreten. Die Inzidenz von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war in der BRCA-Gruppe deutlich geringer als in der Gesamtpopulation.

Studie10, Teil 2A:

Innerhalb der Studie10 Teil 2A erlitten 35 Patientinnen (83,3%) mindestens ein UE des CTCAE-Grades 3 oder höher. Die am häufigsten aufgetretenen UEs des Grades 3 oder höher waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (42,9%), Anämie und/ oder ein niedriger/ verringerter Hämoglobinwert (38,1%), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (28,6%).

Die vom G-BA als patientenrelevant eingestuften PT-UE Fatigue, Übelkeit und Abdominalschmerzen traten insgesamt bei 14,3%, 7,1% und 7,1% der Patientinnen der Studie10 Teil 2A auf.

Für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder höher wurden in beiden Studien ähnliche Ergebnisse dokumentiert. Das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib zeigte sich homogen in den Studien ARIEL2 und Studie10 mit einer überwiegenden Inzidenz der UEs im unteren prozentualen Bereich, sodass eine gute Verträglichkeit von Rucaparib als Monotherapie angenommen werden kann.

Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei > 1% der Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
SUE	10 (25,0)	51 (25,0)	11 (28,9)	32 (28,8)
Asthenie/Fatigue	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Asthenie	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Anämie, geringes/ verringertes Hämoglobin	2 (5,0)	9 (4,4)	2 (5,3)	5 (4,5)
Anämie	2 (5,0)	9 (4,4)	2 (5,3)	5 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (5,0)	18 (8,8)	4 (10,0)	11 (9,9)
Abdominalschmerzen	-	1 (1,2)	-	-
Schmerzen im Oberbauch	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Intestinale Obstruktionen	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Kleine intestinale Obstruktionen	2 (5,0)	11 (5,4)	1 (2,6)	2 (1,8)
Rektalblutung	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Erbrechen	-	-	0 (0)	3 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	1 (2,6)	2 (1,8)
Asthenie	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Erkrankung des Nervensystems	-	-	0 (0)	3 (2,7)
Transiente ischämische Attacke	-	-	0 (0)	2 (1,8)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Untersuchungen	1 (2,5)	7 (3,4)	1 (2,6)	1 (0,9)
Blutcholesterinwert erhöht	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Blutkreatininwert erhöht	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	4 (10,5)	6 (5,4)
Verringerter Appetit	-	-	1 (2,6)	2 (1,8)
Dehydrierung	-	-	2 (5,3)	4 (3,6)
Hyperkalzämie	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (5,0)	10 (4,9)	2 (5,3)	8 (7,2)
Febrile Neutropenie	-	-	0 (0)	2 (1,8)
Anämie	-	-	2 (5,3)	5 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,5)	5 (2,5)	0 (0)	2 (1,8)
Lungenembolie	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,5)	12 (5,9)	2 (5,3)	4 (3,6)
Infektion der Harnwege	1 (2,5)	2 (1,0)	0 (0)	2 (1,8)
Lungeninfektion	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Sepsis	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (10,0)	11 (5,4)	0 (0)	3 (2,7)
Progression einer bösartigen Neoplasie	4 (10,0)	11 (5,4)	0 (0)	2 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)

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

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Arthralgie	-	-	1(2,6)	1 (0,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Vaginalblutung	-	-	1 (2,6)	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Mentaler Status	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,5)	5 (2,5)	-	-
Akutes Nierenversagen	1 (2,5)	5 (2,5)	-	-
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,5)	2 (1,0)	-	-
Sturz	1 (2,5)	1 (0,5)	-	-
-: Betreffendes SUE trat in der jeweiligen Studie (in ARIEL2 in der BRCA- oder Gesamtpopulation) nicht bzw. bei weniger als 1% der Patientinnen auf.				

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Studie10 Teil 2A (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)
Anzahl an Patientinnen mit mind. 1 SUE	17 (40,5)
Anämie, niedriges/verringertes Hämoglobin	3 (7,1)
Anämie	3 (7,1)
Neutropenie, niedriges/verringertes ANC	1 (2,4)
Neutropenie	1 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (9,5)
Anämie	3 (7,1)
Febrile Neutropenie	1 (2,4)
Neutropenie	1 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,4)
Ödeme (allgemein)	1 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)
Abdominalschmerzen	1 (2,4)
Aszites	1 (2,4)
Gastrointestinalblutungen	1 (2,4)
Intestinale Obstruktionen	2 (4,8)
Große intestinale Obstruktionen	1 (2,4)
Pankreatitis	1 (2,4)
Kleine intestinale Obstruktionen	1 (2,4)
Verletzungen und Vergiftungen	1 (2,4)
Radiusfraktur	1 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,4)
Akute Nierenverletzung	1 (2,4)
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (9,5)
Progression eines bösartigen Neoplasmas	4 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,4)
Ischämischer Hirninfarkt	1 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (11,9)
Zellulitis	1 (2,4)
Cytomegalovirusinfektion	1 (2,4)
Divertikulitis	1 (2,4)
Epiglottitis	1 (2,4)
Pneumonie	1 (2,4)

ARIEL2, Teil 1:

25% der Patientinnen, sowohl aus der BRCA-, als auch aus der Gesamtpopulation in Teil 1 der Studie ARIEL2 erlitten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Das einzige schwerwiegende UE nach PT mit einer Inzidenz von mehr als 10% war in der BRCA-Gruppe die Progression einer bösartigen Neoplasie (10,0% BRCA, 5,4% gesamt). Alle anderen SUEs, sowohl nach SOC und PT, traten bei weniger als 10% der Patientinnen auf. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,0% BRCA, 8,8% gesamt) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,5% BRCA, 5,9% gesamt) zählten zu den SOC mit den höchsten Inzidenzen. Für die beschriebenen SUEs lässt sich ein kleiner Vorteil zugunsten von Patientinnen mit einer BRCA-Mutation erkennen.

ARIEL2, Teil 2:

Die Inzidenzen von SUEs waren mit 28,9% (BRCA) und 28,8% (gesamt) denen aus Teil 1 der Studie ähnlich. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,0% BRCA, 9,9% gesamt) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (10,5% BRCA, 5,4% gesamt) waren diejenigen SOC mit den höchsten Inzidenzen. Alle anderen Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit von deutlich unter 10% der Patientinnen auf.

Studie10, Teil 2A:

Insgesamt erfuhren 40,5% der Patientinnen mindestens ein SUE. Erkrankungen mit den höchsten Inzidenzen (nach SOC) waren die Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,4%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,9%). Alle weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen nach SOC und PT traten nur bei deutlich unter 10% der Patientinnen auf.

In beiden Studien waren die aufgetretenen SUEs sowohl vom Erkrankungstypus als auch von den jeweiligen Inzidenzen untereinander vergleichbar.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Tabelle 4-66: Ergebnisse für fatale unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Studie ARIEL2 und Studie10 Teil 2A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
UE mit tödlichem Ausgang	0	2 (1,0)	0	2 (1,8)	3 (7,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasie	0	1 (0,5)	0	2 (1,8)	3 (7,1)
Progression einer malignen Neoplasie	0	1 (0,5)	0	2 (1,8)	3 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	1 (0,5)	-	-	-
Sepsis	0	1 (0,5)	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		-	-	-	1 (2,4)
Hyponatriämie		-	-	-	1 (2,4)

ARIEL2, Teil 1:

In Teil 1 der Studie erlitten zwei Patientinnen ein UE mit Todesfolge. Eine Patientin verstarb an den Folgen einer durch eine maligne Neoplasie bedingte Progression, die zweite Patientin an einer Sepsis.

ARIEL2, Teil 2:

In Teil 2 der Studie erlitten, wie auch in Teil 1, zwei Patientinnen ein UE mit Todesfolge. Beide Patientinnen starben an den Folgen einer durch eine maligne Neoplasie bedingte Progression.

Studie10, Teil 2A:

Drei Patientinnen (7,1%) erlitten in dieser Studie ein UE mit tödlichem Ausgang. In zwei Fällen verstarben die Patientinnen in Folge einer Progression durch eine maligne Neoplasie, eine Patientin starb ab den Folgen einer Progression durch eine maligne Neoplasie in Kombination mit einer Hyponatriämie.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge eines Therapieabbruchs

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge eines Therapieabbruchs bei mehr als zwei Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2			
	Teil 1		Teil 2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Patientinnen mit mind. 1 UE mit der Folge eines Abbruchs	3 (7,5)	33 (16,2)	5 (13,2)	16 (14,4)
Asthenie/Fatigue	0	6 (2,9)	0	2 (1,8)
Fatigue	0	6 (2,9)	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	14 (6,9)	2 (5,3)	5 (4,5)
Kleine intestinale Obstruktionen	0	5 (2,5)	-	-
Übelkeit	-	-	1 (2,6)	3 (2,7)
Abdominalschmerzen	0	3 (1,5)	-	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (7,5)	7 (3,4)	-	-
Fortschreiten der bösartigen Erkrankung	3 (7,5)	7 (3,4)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	0	2 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0	3 (1,5)	-	-
Untersuchungen	0	3 (1,5)	2 (5,3)	3 (2,7)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge eines Therapieabbruchs bei mehr als einer Patientin der Studie10 (Teil 2A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Studie10 Teil 2A (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)
Patientinnen mit mind. 1 UE, was zum Therapieabbruch führte	9 (21,4)
Asthenie/Fatigue	1 (2,4)
Fatigue	1 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (9,5)
Intestinale Obstruktionen	1 (2,4)
Übelkeit	1 (2,4)
Pankreatitis	1 (2,4)
Kleine intestinale Obstruktionen	1 (2,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (9,5)
Fortschreiten der bösartigen Erkrankung	3 (7,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (4,8)
Hirnödem	1 (2,4)
Tremor	1 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (4,8)
Dyspnoe	1 (2,4)
Hyperventilation	1 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,4)

ARIEL2, Teil 1:

16,2% der Patientinnen der Gesamtpopulation und 7,5% der Patientinnen der BRCA-Subgruppe erlitten unerwünschte Ereignisse, die in einem Therapieabbruch resultierten. Die am häufigsten festgestellten UEs (nach SOC und PT) waren für die Gesamt- und BRCA-Subpopulation eine durch eine maligne Neoplasie bedingte Progression (3,4% bzw. 7,5%), Asthenie/ Fatigue (2,9% bzw. 0,0%) sowie kleinere intestinale Obstruktionen (2,5% bzw. 0%). Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die einen Therapieabbruch zur Folge hatten, traten mit 6,9% in der Gesamtpopulation auf, wohingegen keine Patientin in der BRCA-Gruppe diese Beschwerden hatte. Alle weiteren UEs, die zu einem Abbruch geführt haben, wurden lediglich bei einer einzigen Patientin festgestellt. Es waren insgesamt nur 3/ 40 Patientinnen aus der

Rucaparib-Gruppe, die die Behandlung aufgrund von UEs einstellen mussten (33 Patientinnen aus der Gesamtpopulation).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs in der BRCA-Population betrug 100 Tage (95%-KI [52,0; 201,0 Tage]).

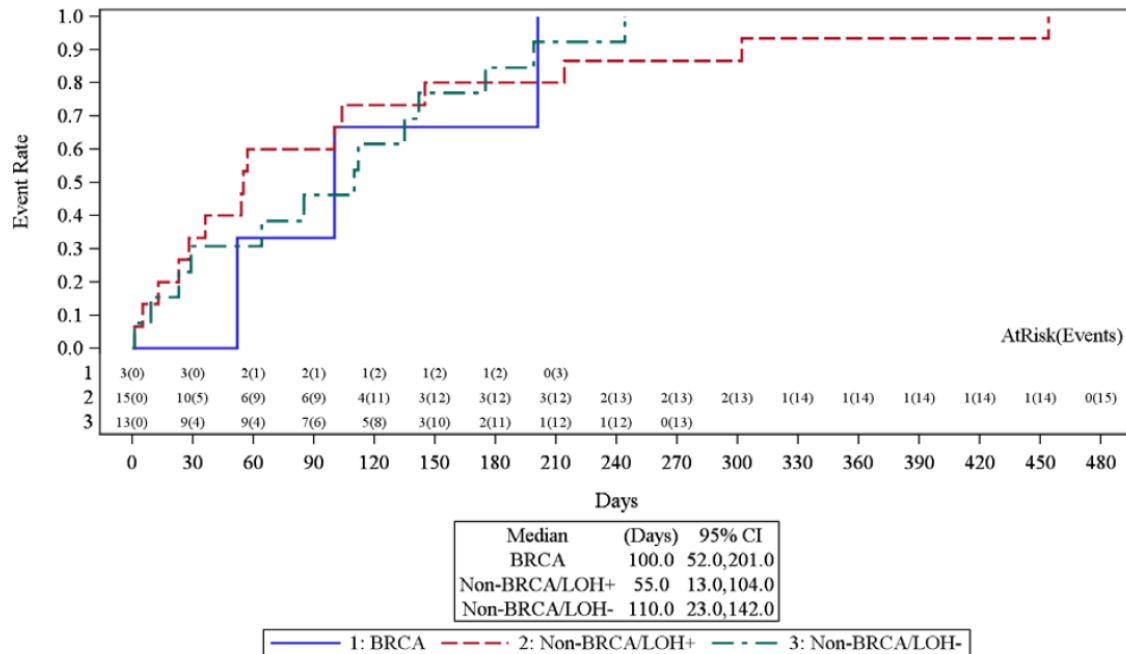


Abbildung 4-21: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.

ARIEL2, Teil 2:

Insgesamt lag bei 14,4% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation und bei 13,2% der Patientinnen aus der BRCA-Gruppe dem Therapieabbruch ein vorausgegangenes UE zugrunde. Die sich am häufigsten manifestierten UEs (nach SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,3% BRCA, 4,5% gesamt) und Untersuchungen (5,3% BRCA, 2,7% gesamt). Es konnten leicht höhere Inzidenzen seitens der BRCA-Gruppe erkannt werden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UEs mit der Folge eines Therapieabbruchs wurde mit 31,0 Tagen (95%-KI [6,0; 142,0 Tage]) in der BRCA-Gruppe beziffert.

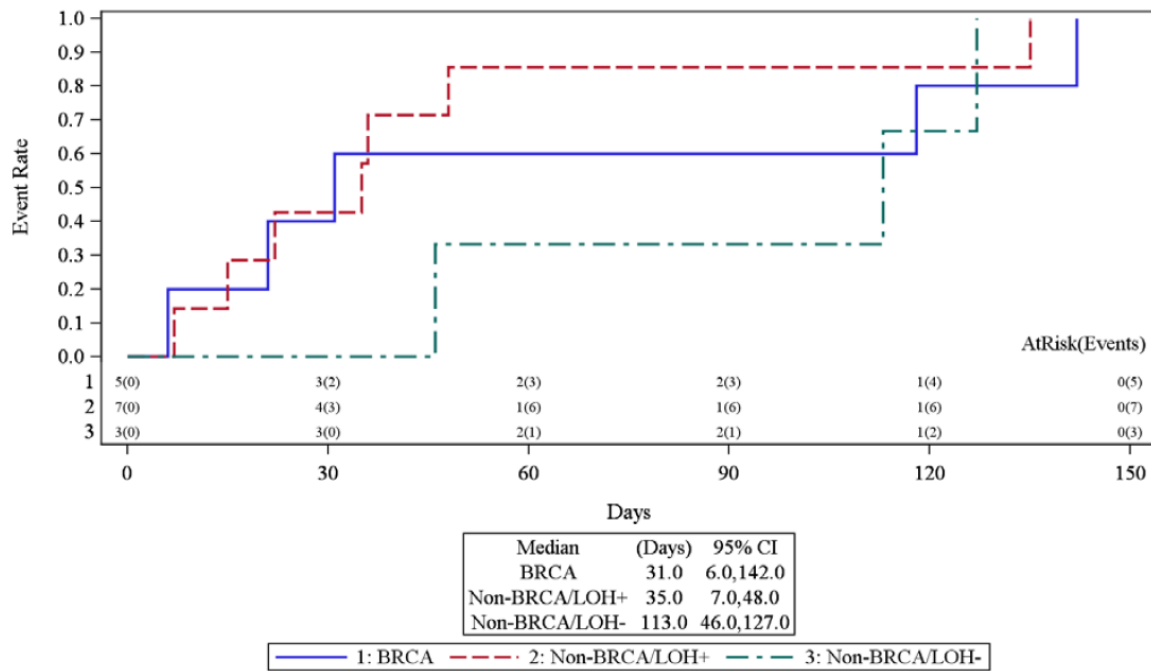


Abbildung 4-22: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.

Studie10, Teil 2A:

In Studie10 Teil 2A wurde bei neun Patientinnen (21,4%) die Therapie aufgrund eines UEs eingestellt. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führten bei 4 Patientinnen (9,5%) zum Therapieabbruch. Eine gleiche Inzidenz konnte im Bereich des SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ beobachtet werden. Weiterhin führten Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,8% der Patientinnen) zu einem Abbruch der Therapie.

Die mediane Zeit betrug in der Patientenpopulation für UE, die ein Abbruch der Medikation zufolge hatten, 100 Tage (95%-KI [1,0; 185,0 Tage]).

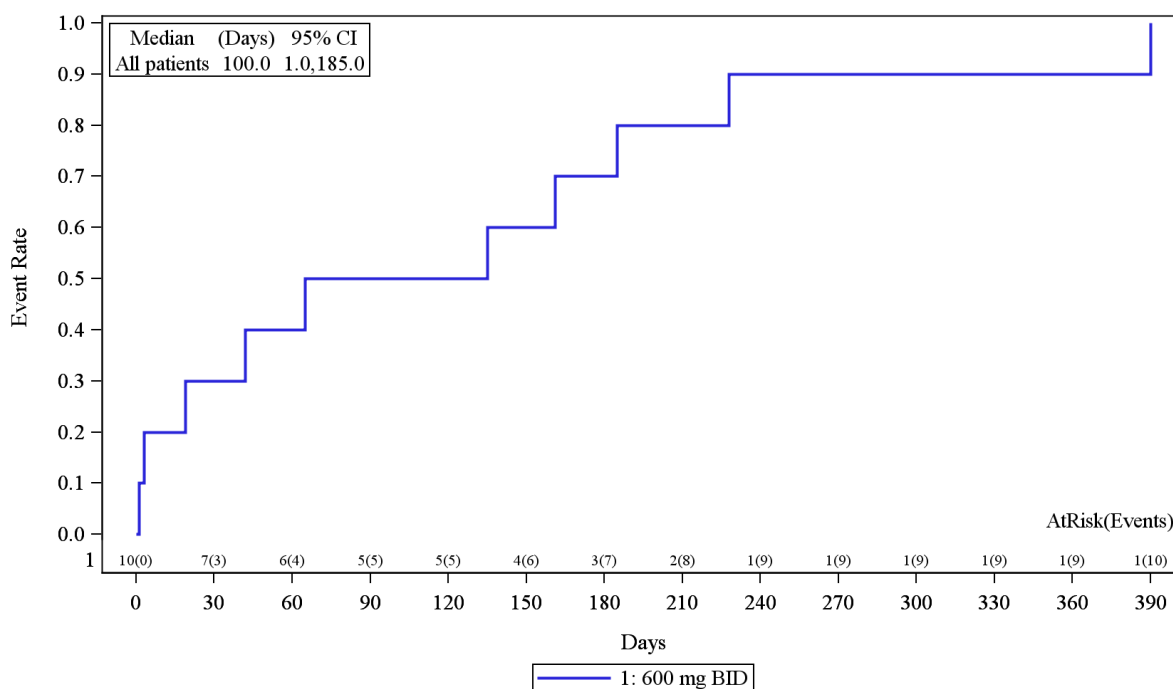


Abbildung 4-23: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge eines Therapieabbruchs – Studie10 Teil 2A.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) und die Akute Myeloische Leukämie (AML) wurden als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse berücksichtigt, da diese Ereignisse beim Einsatz von PARP-Inhibitoren, einschließlich Rucaparib, beobachtet wurden.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
Patientenzahl n (%)					
MDS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
AML	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ARIEL2, Teil 1:

In Teil 1 der Studie trat kein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf.

ARIEL2, Teil 2:

In Teil 2 der Studie erlitt eine Patientin (non-tBRCA-LOH+) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer sekundären Malignität. Bei dieser Patientin wurde ca. 2 Monate

nach Therapiebeginn mit 600 mg Rucaparib (BID) nach rezidivierender Myelosuppression ein MDS diagnostiziert. Die Erkrankung wurde vom Prüfarzt als nicht mit Rucaparib als Studienmedikation zusammenhängend bewertet.

Studie10, Teil 2A:

In Teil 2A der Studie trat kein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion führten

Ergänzend werden die unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion führten, dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion bei mehr als $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie ARIEL2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Patientinnen mit mind. 1. UE, mit Folge einer Dosisreduktion	18 (45,0)	81 (39,7)	17 (44,7)	55 (49,5)
Anämie, niedriges/verringertes Hämoglobin	11 (27,5)	32 (15,7)	9 (23,7)	18 (16,2)
Anämie	10 (25,0)	29 (14,2)	9 (23,7)	18 (16,2)
niedrige/verringerte Hämoglobinwerte	1 (2,5)	4 (2,0)	-	-
Asthenie/Fatigue	3 (7,5)	19 (9,3)	5 (13,2)	16 (14,4)
Fatigue	3 (7,5)	17 (8,3)	3 (7,9)	13 (11,7)
Asthenie	-	-	2 (5,3)	3 (2,7)
Erhöhtes ALT/AST	0	13 (6,4)	-	-
ALT erhöht	0	13 (6,4)	-	-
AST erhöht	0	5 (2,5)	-	-
Thrombozytopenie, geringe/verringerte Plättchen	3 (7,5)	8 (3,9)	2 (5,3)	7 (6,3)
Thrombozytopenie	2 (5,0)	6 (2,9)	1 (2,6)	5 (4,5)
Verringerte Plättchen	-	-	-	-
Neutropenie, niedriges/verringertes ANC	2 (5,0)	5 (2,5)	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (25,0)	34 (16,7)	9 (23,7)	23 (20,7)
Untersuchungen	5 (12,5)	29 (14,2)	5 (13,2)	16 (14,4)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil2	
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)			
Blutkreatininwert erhöht	0	4 (2,0)	2 (5,3)	5 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (12,5)	24 (11,8)	3 (7,9)	17 (15,3)
Übelkeit	5 (12,5)	24 (11,8)	2 (5,3)	13 (11,7)
Erbrechen	1 (2,5)	10 (4,9)	1 (2,6)	8 (7,2)
Abdominalschmerz	-	-	2 (5,3)	4 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7,5)	19 (9,3)	5 (13,2)	16 (14,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,5)	12 (5,9)	1 (2,6)	3 (2,7)
Verringerter Appetit	1 (2,5)	6 (2,9)	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	3 (7,5)	10 (4,9)	-	-
Dysgeusie	2 (5,0)	7 (3,4)	-	-

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion bei mehr als $\geq 2\%$ der Patientinnen der Studie10 Teil 2A– weitere Untersuchungen

	Studie10 Teil 2A (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)
Patientinnen mit mind. 1 UE	29 (69,0)
Asthenie/Fatigue	15 (35,7)
Fatigue	9 (21,4)
Asthenie	6 (14,3)
Anämie, niedriges/verringertes Hämoglobin	11 (26,2)
Anämie	11 (26,2)
ALT/AST erhöht	4 (9,5)
ALT erhöht	4 (9,5)
AST erhöht	2 (4,8)
Neutropenie, niedriges/verringertes ANC	4 (9,5)
Neutropenie	3 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (38,1)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	15 (35,7)

	Studie10 Teil 2A (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)
Übelkeit	6 (14,3)
Erbrechen	2 (4,8)
Untersuchungen	7 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (11,9)
Dysgeusie	4 (9,5)
Kopfschmerzen	2 (4,8)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,8)

ARIEL2, Teil 1:

39,7% der Patientinnen der Gesamtpopulation und 45,0% der Patientinnen aus der BRCA-Population erlitten UEs, die zu einer Dosisreduktion führten. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren kombinierte Anämie/ niedrige bzw. verringerte Hämoglobinwerte (27,5% BRCA, 15,7% gesamt,) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (25,0% BRCA, 16,7% gesamt). Innerhalb dieser zwei SOC-Kategorien waren die Inzidenzen in der BRCA-Gruppe höher als in der Gesamtpopulation.

Die mediane Zeit bis zur Dosisreduktion aufgrund von UE betrug für die BRCA-Gruppe 74,5 Tage (95%-KI [12,0; 97,0]).

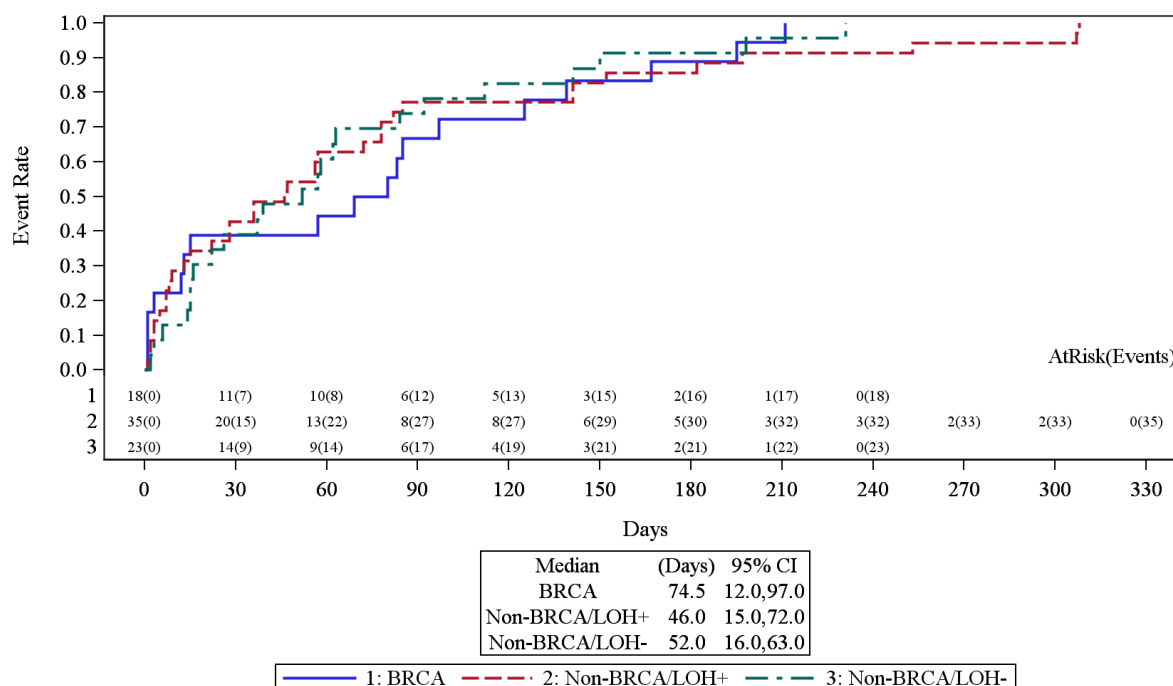


Abbildung 4-24: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UEs mit der Folge einer Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.

ARIEL2, Teil 2:

Insgesamt erfuhren 49,5% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation und 44,7% der Patientinnen aus der BRCA-Gruppe UEs, die eine zukünftige Dosisreduktion notwendig machten. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren kombinierte Anämie/niedrige bzw. verringerte Hämoglobinwerte (23,7% BRCA, 16,2% gesamt) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (23,7% BRCA, 20,7% gesamt). Allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden traten mit 13,2% in der BRCA-Gruppe und mit 14,4% in der Gesamtpopulation auf. Die Inzidenzen sind mit denen aus Teil 1 der Studie vergleichbar. Es zeigten sich leicht erhöhte Häufigkeiten in der BRCA-Gruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Die mediane Zeit bis zur Dosisreduktion, bedingt durch UEs, betrug für die BRCA-Gruppe 57,0 Tage (95%-KI [27,0; 99,0 Tage]).

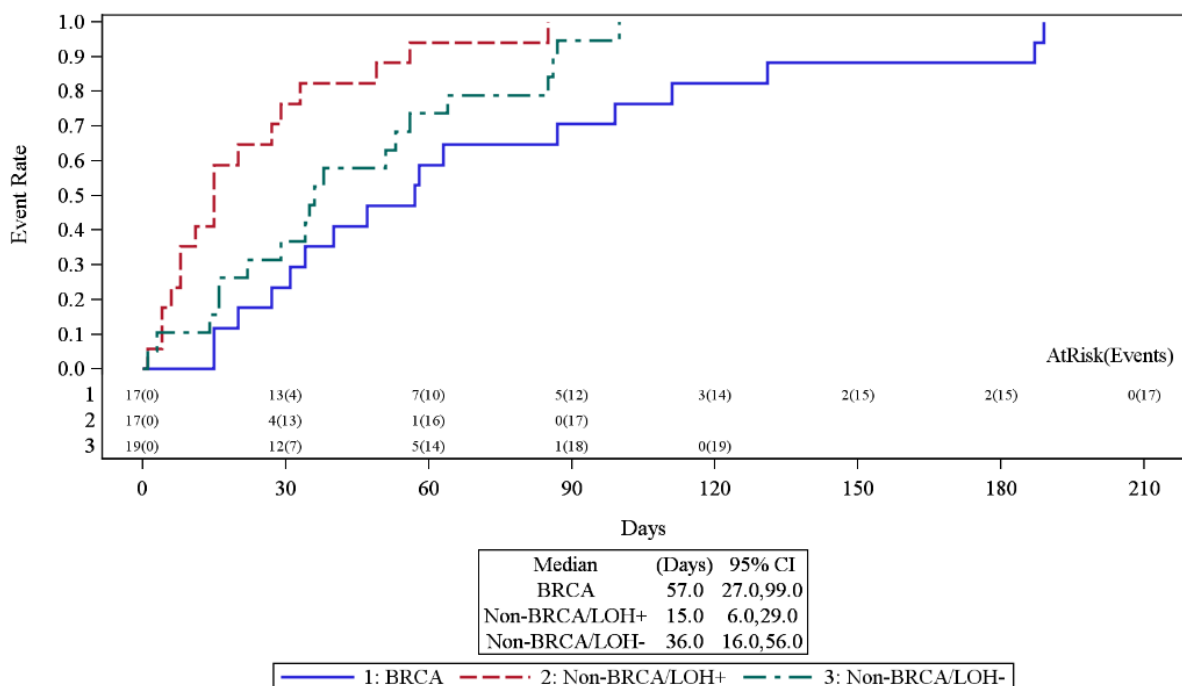


Abbildung 4-25: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.

Studie10, Teil 2A:

Insgesamt erfuhren 69,0% der Patientinnen aus Teil 2A der Studie10 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, was zu einer Reduktion der Medikamentendosis führte. Die Erkrankungen (nach SOC) mit den höchsten Inzidenzen waren allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (38,1%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (35,7%), Asthenie/Fatigue (35,7%) sowie Anämie, niedriges bzw. verringerte Hämoglobinwerte (26,2%).

In beiden Studien sind die am häufigsten aufgetretenen UEs solche, die das Blut- und Lymphsystem betrafen. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten in beiden Studien mit verminderter Häufigkeit auf.

Die mediane Zeit bis zum Dosisreduktion aufgrund eines aufgetretenen UEs betrug für die Probandinnen in Teil 2A der Studie10 39,0 Tage (95%-KI [14; 63 Tage]).

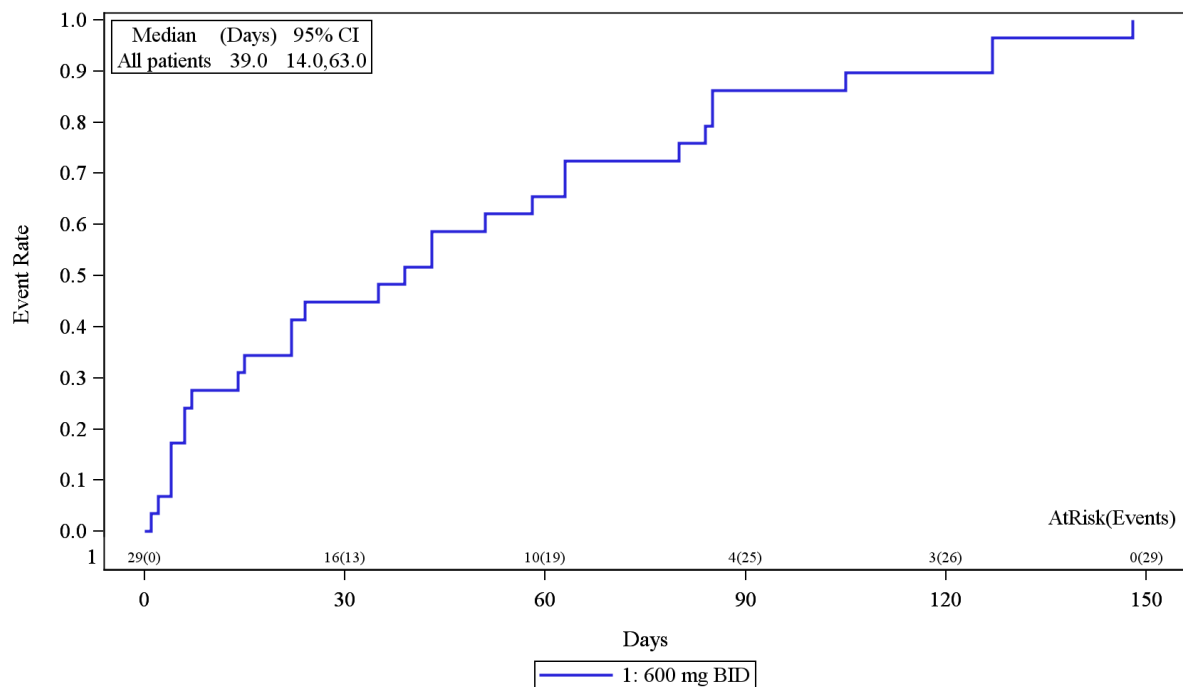


Abbildung 4-26: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Dosisreduktion – Studie10 Teil 2A.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation zur Folge hatten

Ergänzend werden die unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation führten, dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit der Folge einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung bei mehr als zwei Patientinnen (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A)– weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Anzahl an Patientinnen mit mind. 1 UE mit der Folge einer Dosisreduktion oder eine Unterbrechung	28 (70,0)	126 (61,8)	23 (60,5)	69 (62,2)	38 (90,5)
ALT/AST erhöht	4 (10,0)	26 (12,7)	1 (2,6)	3 (2,7)	7 (16,7)
ALT erhöht	4 (10,0)	24 (11,8)	1 (2,6)	3 (2,7)	7 (16,7)
AST erhöht	3 (7,5)	15 (7,4)	1 (2,6)	3 (2,7)	5 (11,9)
Anämie, niedriges/verringertes Hämoglobin	12 (30,0)	40 (19,6)	11 (28,9)	24 (21,6)	13 (31,0)
Anämie	11 (27,5)	37 (18,1)	11 (28,9)	24 (21,6)	13 (31,0)
Verringertes Hämoglobin	1 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Asthenie / Fatigue	5 (12,5)	34 (16,7)	7 (18,4)	21 (18,9)	19 (45,2)
Asthenie	0 (0,0)	7 (3,4)	2 (5,3)	4 (3,6)	8 (19,0)
Fatigue	5 (12,5)	28 (13,7)	5 (13,2)	17 (15,3)	12 (28,6)
Neutropenie und/oder niedriges/verringertes ANC	3 (7,5)	11 (5,4)	1 (2,6)	5 (4,5)	7 (16,7)
Neutropenie	0 (0,0)	5 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,8)	6 (14,3)
Neutrophilenzahl verringert	3 (7,5)	6 (2,9)	1 (2,6)	3 (2,7)	1 (2,4)
Thrombozytopenie und/oder niedrige/verringerte Plättchen	6 (15,0)	17 (8,3)	4 (10,5)	13 (11,7)	4 (9,5)

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Plättchenzahl verringert	3 (7,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	4 (3,6)	2 (4,8)
Thrombozytopenie	4 (10,0)	14 (6,9)	3 (7,9)	9 (8,1)	3 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (30,0)	45 (22,1)	12 (31,6)	29 (26,1)	16 (38,1)
Anämie	11 (27,5)	37 (18,1)	11 (28,9)	24 (21,6)	13 (31,0)
Thrombozytopenie	4 (10,0)	14 (6,9)	3 (7,9)	9 (8,1)	3 (7,1)
Neutropenie	0 (0,0)	5 (2,5)	-	-	6 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (30,0)	53 (26,0)	6 (15,8)	26 (23,4)	19 (45,2)
Abdominalschmerzen	1 (2,5)	7 (3,4)	2 (5,3)	5 (4,5)	4 (9,5)
Abdominale Distension	1 (2,5)	5 (2,5)	-	-	-
Verstopfung	1 (2,5)	7 (3,4)	-	-	-
Diarrhöe	2 (5,0)	7 (3,4)	-	-	-
Übelkeit	8 (20,0)	36 (17,6)	3 (7,9)	17 (15,3)	10 (23,8)
Kleine intestinale Obstruktionen	3 (7,5)	6 (2,9)	-	-	-
Erbrechen	6 (15,0)	25 (12,3)	1 (2,6)	10 (9,0)	6 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (12,5)	38 (18,6)	7 (18,4)	23 (20,7)	22 (52,4)
Asthenie	0 (0,0)	7 (3,4)	2 (5,3)	4 (3,6)	8 (19,0)
Fatigue	5 (12,5)	28 (13,7)	5 (13,2)	17 (15,3)	12 (28,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (5,0)	6 (2,9)	-	-	5 (11,9)
Untersuchungen	9 (22,5)	49 (24,0)	7 (18,4)	16 (14,4)	12 (28,6)
ALT verringert	4 (10,0)	24 (11,8)	1 (2,6)	3 (2,7)	7 (16,7)
AST verringert	3 (7,5)	15 (7,4)	1 (2,6)	3 (2,7)	5 (11,9)
Blutalkinphosphotase erhöht	2 (5,0)	3 (1,5)	-	-	-

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)
System Organ Class Preferred Term	Patientenzahl n (%)				
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (2,5)	3 (1,5)	-	-	-
Blutkreatininwert verringert	0 (0,0)	7 (3,4)	2 (5,3)	5 (4,5)	3 (7,1)
Plättchenzahl verringert	3 (7,5)	5 (2,5)	1 (2,6)	4 (3,6)	2 (4,8)
Neutrophilenzahl verringert	3 (7,5)	6 (2,9)	-	-	-
Hämoglobin verringert	1 (2,5)	5 (2,5)	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,0)	18 (8,8)	3 (7,9)	10 (9,0)	-
Verringerter Appetit	2 (5,0)	8 (3,9)	0 (0,0)	5 (4,5)	-
Dehydrierung	-	-	2 (5,3)	3 (2,7)	-
Erkrankungen des Nervensystems	3 (7,5)	13 (6,4)	0 (0,0)	6 (5,4)	6 (14,3)
Dysgeusie	2 (5,0)	7 (3,4)	-	-	4 (9,5)
Schwindel	2 (5,0)	6 (2,9)	-	-	-
Kopfschmerzen			-	-	3 (7,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (5,0)	5 (2,5)	-	-	-
Progression eines bösartigen Neoplasmas	2 (5,0)	5 (2,5)	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	7 (3,4)	-	-	-
Akutes Nierenversagen	0 (0,0)	3 (1,5)	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,5)	7 (3,4)	-	-	-
Pleuraerguss	1 (2,5)	3 (1,5)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	6 (2,9)	-	-	-

ARIEL2, Teil 1:

In Teil 1 der ARIEL2-Studie erlitten 70,0% der Patientinnen aus der BRCA- und 61,8% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation mindestens ein unerwünschtes Ereignis, aufgrund dessen eine Reduktion der Medikamentendosis oder eine Unterbrechung der Einnahme resultierte. Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach SOC waren Anämie und/ oder niedriges/ verringertes Hämoglobin (30,0% BRCA, 19,6% gesamt), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (30,0% BRCA, 22,1% gesamt) sowie gastrointestinale Erkrankungen (30,0% BRCA, 26,0% gesamt). Innerhalb der PT wurden Anämie (27,5% BRCA, 18,1% gesamt) und Übelkeit (20,0% BRCA, 17,6% gesamt) am häufigsten beobachtet. Insgesamt zeigte sich, dass Rucaparib eine gute Verträglichkeit besaß und keine Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von mehr als 30% aufgetreten sind.

Die mediane Zeit bis zu einer Reduktion der Medikamentendosis oder Unterbrechung der Studie aufgrund von UeE betrug für die BRCA-Gruppe 25,0 Tage (95%-KI [13,0; 73,0 Tage]).

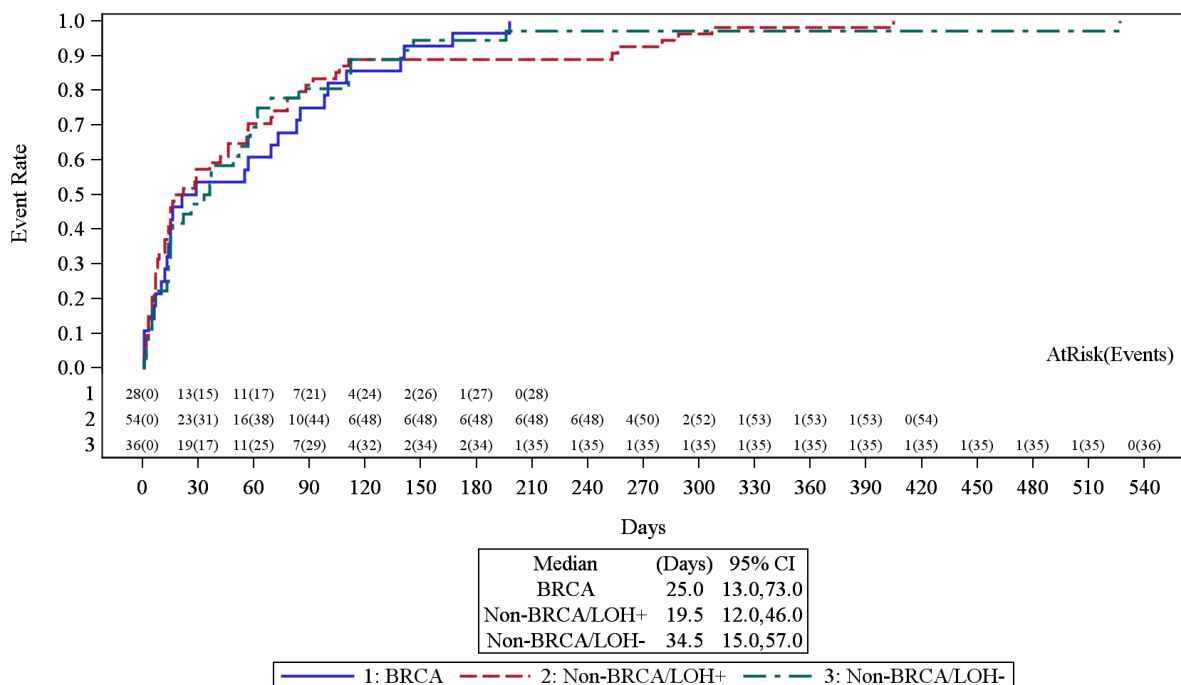


Abbildung 4-27: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UeE mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 1.

ARIEL2, Teil 2:

Das Nebenwirkungsprofil der Patientinnen aus Teil 2 der Studie ist mit dem aus Teil 1 vergleichbar. Insgesamt erlitten 61,8% der Patientinnen aus der BRCA- und 62,2% der Patientinnen aus der Gesamtpopulation mindestens ein UeE, aufgrund dessen eine Reduktion der Medikamentendosis oder eine Unterbrechung der Einnahme resultierte.

Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach SOC waren Anämie und/ oder niedriges/ verringertes Hämoglobin (28,9% BRCA, 21,6% gesamt), Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems (31,6% BRCA, 26,1% gesamt) sowie allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (18,4% BRCA, 20,7% gesamt). Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten mit 15,8% (BRCA) und 23,4% (gesamt) mit verringerter Inzidenz im Vergleich zu Teil 1 der Studie auf. Innerhalb der PT trat Anämie (28,9% BRCA, 21,6% gesamt) am häufigsten auf. Wie auch in Teil 1 der Studie traten alle weiteren Nebenwirkungen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von weniger als 30% auf. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten in der Gesamtpopulation häufiger auf als in der BRCA-Gruppe. Die mediane Zeit bis zu einer Reduktion der Medikamentendosis oder Unterbrechung der Studie aufgrund von UEs betrug für BRCA-Gruppe 40,0 Tage (95%-KI [17,0; 86,0 Tage]).

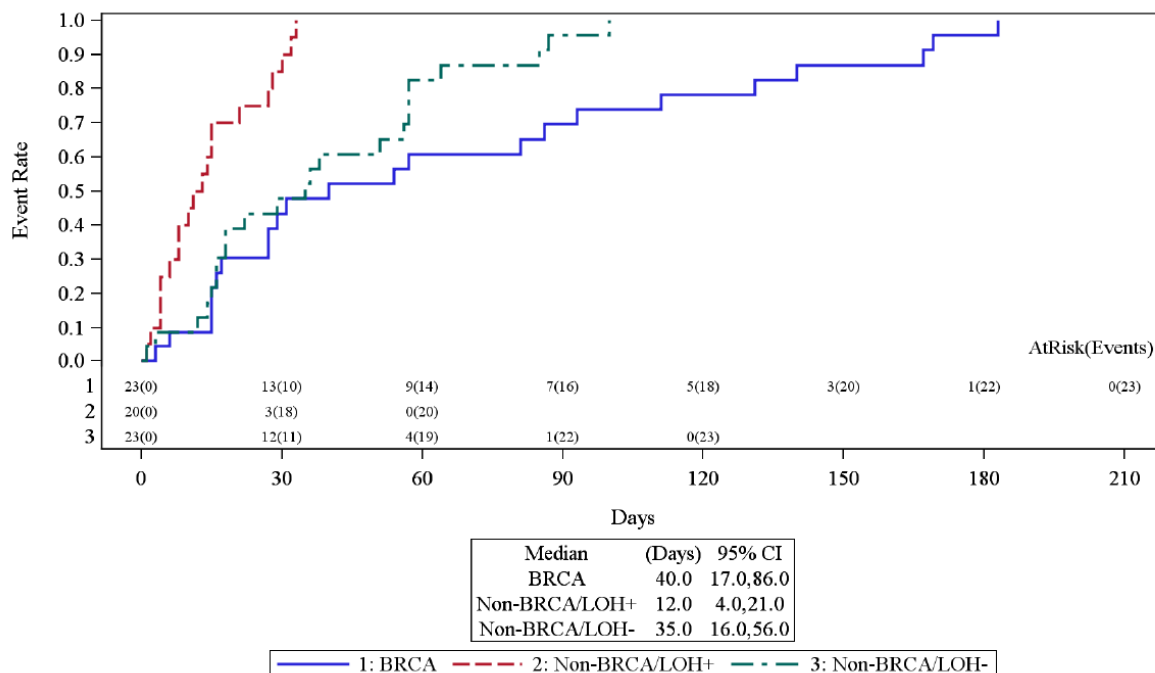


Abbildung 4-28: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UEs mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion (BRCA-Population) – ARIEL2 Teil 2.

Studie10, Teil 2A:

Innerhalb der Studie10 Teil 2A wurde bei 90,5% der Patientinnen mindestens ein UE festgestellt, aufgrund dessen die Behandlung mit der Studienmedikation unterbrochen bzw. die Dosis reduziert wurde.

Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach SOC waren allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (52,4%), Asthenie/ Fatigue (45,2%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (45,2%). Innerhalb der PT waren Fatigue (28,6%) und Anämie (31,0%) die am häufigsten aufgetretenen UE. Wie auch in der ARIEL2-Studie traten alle anderen Nebenwirkungen nach SOC und PT bei weniger als 30% der Patientinnen auf.

Bei Patientinnen, die aufgrund eines UEs eine Reduktion der Dosierung erhalten mussten oder die Einnahme der Studienmedikation unterbrechen, betrug die mediane Zeit vom Auftreten des UEs bis zur entsprechenden Folge 22,5 Tage (95%-KI [7,0; 43,0 Tage]).

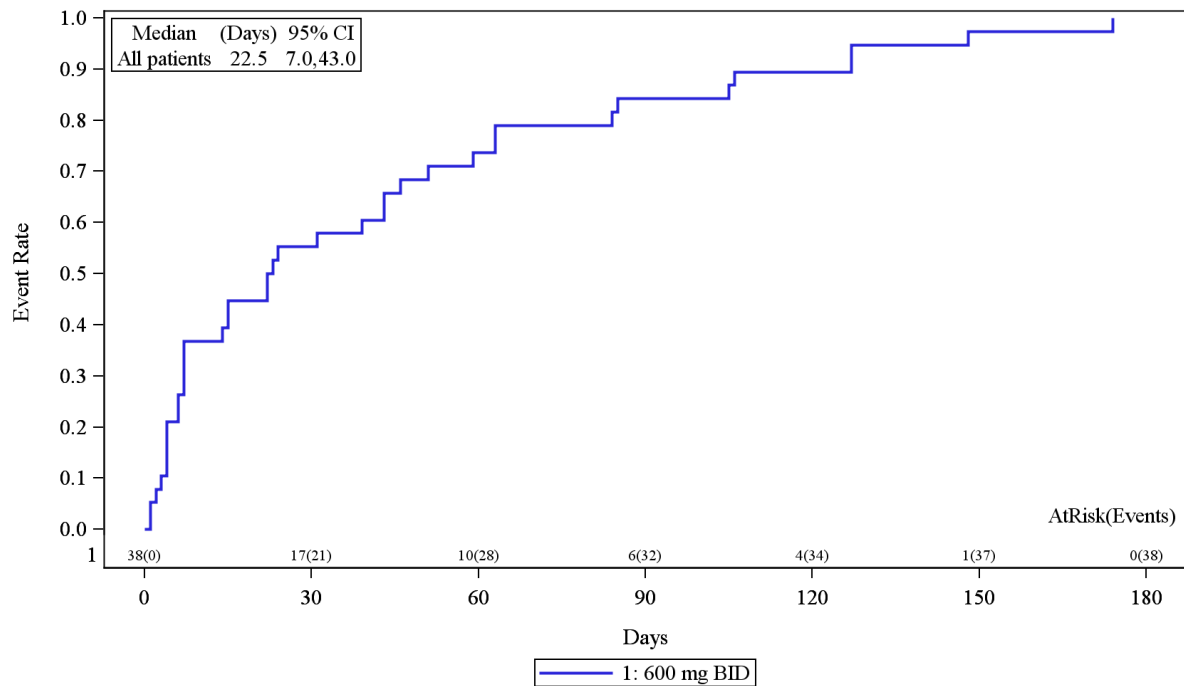


Abbildung 4-29: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation / Dosisreduktion – Studie10 Teil 2A.

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit der Folge einer (eines) Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs

Ergänzend werden die unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion, einer Unterbrechung oder dem Abbruch der Medikation führten, dargestellt.

ARIEL2, Teil 1:

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UEs mit der Folge einer/ eines Unterbrechung/ Dosisreduktion/ Abbruchs betrug für die BRCA-Population 29,0 Tage (95%-KI [13,0; 83,0 Tage]).

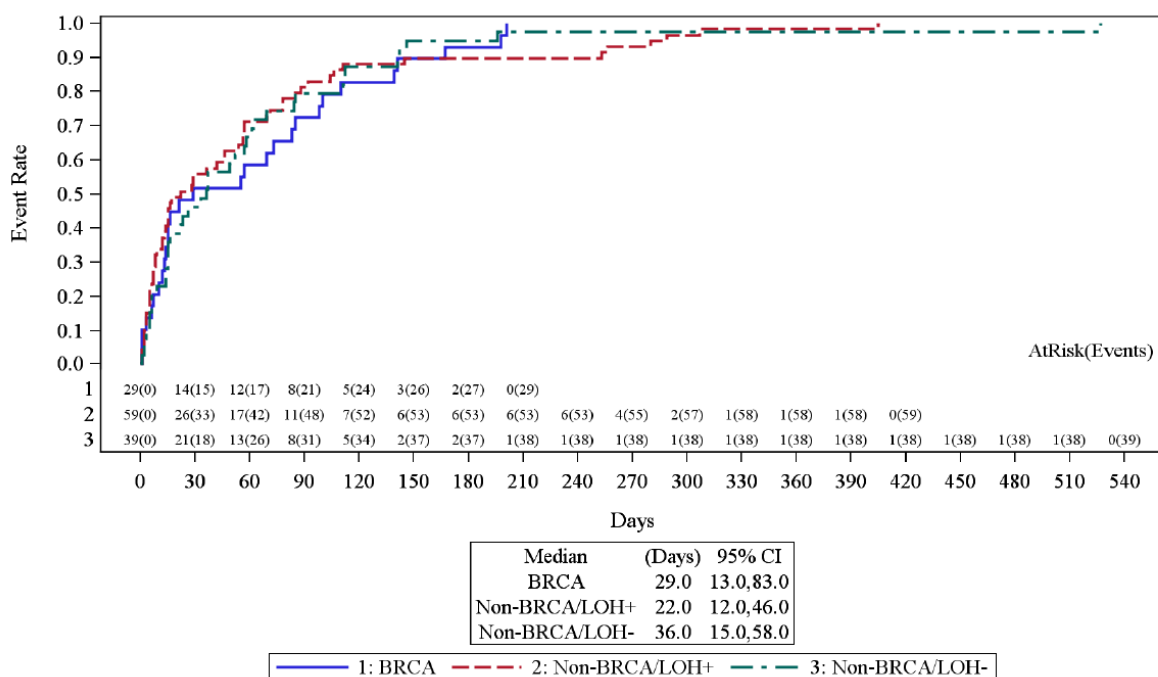


Abbildung 4-30: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – ARIEL2 Teil 1.

ARIEL2, Teil 2:

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer/ eines Unterbrechung/ Dosisreduktion/ Abbruchs betrug für die BRCA-Population 31,0 Tage (95%-KI [17,0; 86,0 Tage]).

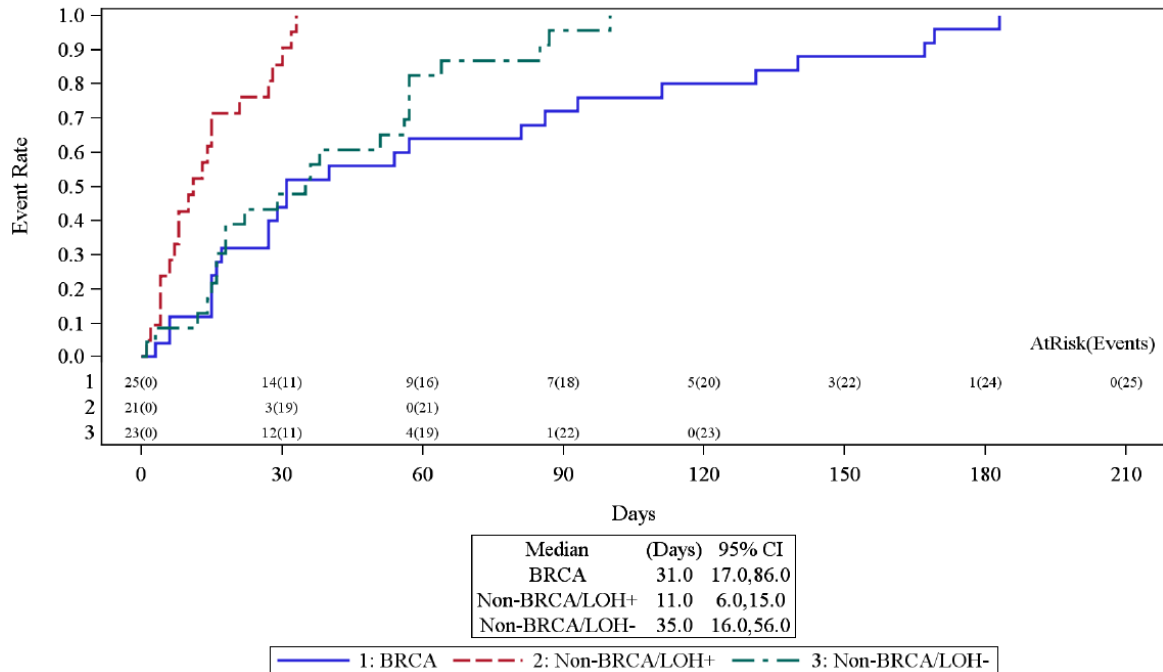


Abbildung 4-31: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – ARIEL2 Teil 2.

Studie10, Teil 2A:

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UsE mit der Folge einer/ eines Unterbrechung/ Dosisreduktion/ Abbruchs betrug 22,5 Tage (95%-KI [7,0; 43,0 Tage]).

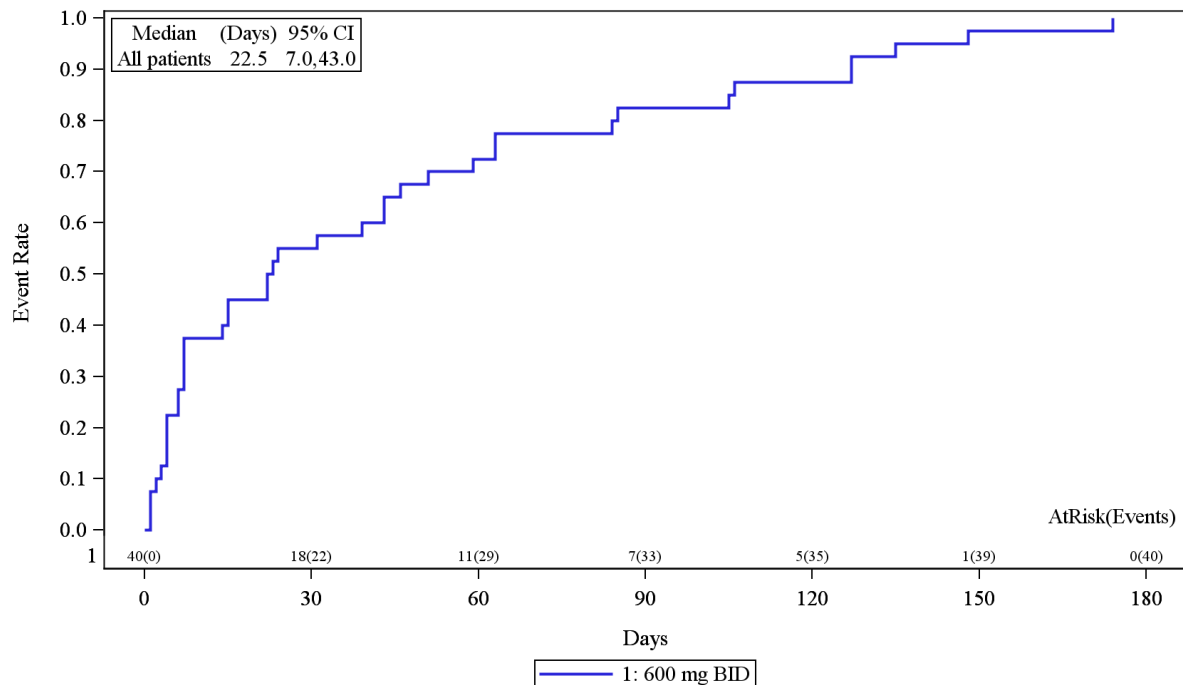


Abbildung 4-32: Kaplan Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit der Folge einer / eines Unterbrechung / Dosisreduktion / Abbruchs – Studie10 Teil 2A.

Insgesamt konnte in beiden Studien eine mediane Zeit von 20 bis 30 Tagen aufgezeigt werden, bis es zu einem unerwünschten Ereignis kam, die eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder den Abbruch der Studienmedikation mit sich führten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen und der Verträglichkeit von Rucaparib als Monotherapie

Insgesamt zeigte sich in der Auswertung der Studien, dass Rucaparib als Monotherapie von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert wurde, wobei das Nebenwirkungsprofil überschaubar und gut handhabbar war.

Die am häufigsten, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (nach SOC) waren Übelkeit, kombinierte Asthenie/ Fatigue und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Im Allgemeinen traten diese Nebenwirkungen häufiger als andere Nebenwirkungen auf.

Insbesondere traten die vom G-BA als besonders patientenrelevant angesehenen Nebenwirkungen (Übelkeit, Fatigue und Abdominalschmerzen) häufiger als andere dokumentierte Nebenwirkungen auf, jedoch nicht in bedeutend hohen Schweregraden. Die Nebenwirkungen Fatigue und Übelkeit mit einem Schweregrad von 3 und höher traten in den jeweiligen Studien mit einer Häufigkeit von unter 15% bzw. 10% der Patientinnen auf. Hier muss zudem beachtet werden, dass nicht nur die Monotherapie mit Rucaparib ein Auslöser für Nebenwirkungen sein konnte, es sind zudem die Spätfolgen von mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapien zu berücksichtigen, welche sich langfristig auf den Organismus auswirken und ebenfalls zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen können. Es ist davon auszugehen, dass die mit der Chemotherapie verbundenen Belastungen für den Organismus einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib hatten. Hämatologische Erkrankungen, wie z.B. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems oder Anämie traten ebenfalls häufig auf, jedoch konnte aufgrund oftmals ähnlicher Inzidenzen in der BRCA-Gruppe und der Gesamtpopulation (ARIEL2) kein Nachteil für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation erkannt werden.

Der überwiegende Teil der aufgetretenen Nebenwirkungen konnten als nicht schwerwiegend kategorisiert werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten auf die Gesamtpopulation gesehen bei weniger als 29% der Patientinnen auf, auch fatale Nebenwirkungen wurden in den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A nur von einem sehr geringen Teil der Patientinnen erfahren (7/ 357). Ursache des tödlichen Ausgangs waren in den häufigsten Fällen die Progression einer malignen Neoplasie. Weitere Nebenwirkungen waren das Auftreten einer Sepsis und einer Hyponatriämie.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Rucaparib von einem großen Teil der Patientinnen gut vertragen wurde und Rucaparib ein überschaubares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil aufweisen konnte.

Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit Rucaparib (IEA) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

	IEA	Gordon et al. 2001^b		Kaye et al. 2012^a		
	Rucaparib (N = 106)	Topotecan (N = 239)	PLD (N = 235)	Olaparib (200 mg) (N = 32)	Olaparib (400 mg) (N = 32)	PLD (N = 33)
Patientenzahl (n (%))						
Aufgetretene Erkrankungen jeglicher Ursache^c						
Neutropenie	12 (11,3)	191 (81)	84 (35)	-	-	-
Anämie	61 (57,5)	169 (72)	85 (36)	4 (12,5)	10 (31,3)	1 (3)
Thrombozytopenie	14 (13,2)	152 (65)	31 (13)	-	-	-
Leukopenie	4 (3,8)	148 (63)	87 (36)	-	-	-
Alopezie	17 (16,0)	114 (49)	38 (16)	-	-	-
PPE	-	2 (1)	117 (49)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (62,5)
Stomatitis	13 (12,3)	35 (15)	95 (40)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (59)
Übelkeit	89 (84,0)	-	-	19 (59,3)	25 (78,1)	18 (56)
Fatigue	67 (63,2)	-	-	13 (40,6)	21 (65,6)	15 (47)
Abdominalschmerzen	47 (44,3)	-	-	12 (37,5)	8 (25,0)	12 (38)
Erbrechen	59 (55,7)	-	-	11 (34,0)	16 (50,0)	10 (31)
Verstopfung	47 (44,3)	-	-	9 (28,1)	5 (16,0)	12 (38)
Diarrhöe	38 (25,8)	-	-	6 (18,8)	12 (38,0)	10 (31)
Asthenie	33 (31,1)	-	-	6 (18,8)	11 (34,0)	4 (13)
Infektionen der Harnwege	21 (19,8)	-	-	5 (15,6)	11 (34,0)	4 (13)
Hautausschlag	14 (13,2)	-	-	3 (9,3)	3 (9,0)	14 (44)
Aufgetretene Erkrankungen des CTCAE-Grades ≥ 3 (CTCAE: IEA, Kaye et al.), nach CTC (Gordon et al.)						
Neutropenie	7 (6,6)	180 (77)	29 (12)	-	---	-
Anämie	33 (31,1)	66 (28)	13 (5)	4 (13,3)	4 (13,0)	0 (0,0)

	IEA	Gordon et al. 2001 ^b		Kaye et al. 2012 ^a		
	Rucaparib (N = 106)	Topotecan (N = 239)	PLD (N = 235)	Olaparib (200 mg) (N = 32)	Olaparib (400 mg) (N = 32)	PLD (N = 33)
Patientenzahl (n (%))						
Thrombozytopenie	1 (0,9)	80 (34)	3 (1)	-	-	-
Leukopenie	2 (1,9)	117 (50)	24 (10)	-	-	-
Alopezie	0 (0,0)	14 (6)	3 (1)	-	-	-
PPE	-	0 (0)	2 (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6)
Stomatitis	-	1 (0,4)	35 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6)
Übelkeit	7 (6,6)	-	-	1 (3,0)	2 (6,0)	2 (6)
Fatigue	10 (9,4)	-	-	1 (3,0)	3 (9,0)	3 (9)
Abdominalschmerzen	5 (4,7)	-	-	2 (6,0)	0 (0,0)	2 (6)
Erbrechen	6 (5,7)	-	-	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (3)
Verstopfung	-	-	-	2 (6,0)	0 (0,0)	0 (0)
Diarrhöe	1 (0,9)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6)
Asthenie	8 (7,5)	-	-	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (3)
Infektionen der Harnwege	1 (0,9)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3)
Hautausschlag	1 (0,0)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9)
^a Unerwünschte Ereignisse, die bei mehr als 30% der Patientinnen aufgetreten sind. ^b Gesamte ITT-Population, es erfolgte keine Differenzierung anhand der Stratifizierungsfaktoren. ^c Berücksichtigt wurden alle Nebenwirkungen des CTCAE-Grades 1-4. PPE: palmar-plantaren Erythrodysästhesie.						

Bei Patientinnen unter Rucaparib (IEA) traten gastrointestinale und hämatologische Erkrankungen häufiger auf als andere Nebenwirkungen (z.B. Infektionen). Vom G-BA sind insbesondere Übelkeit, Fatigue und Abdominalschmerzen als direkt patientenrelevant eingestuft. Die Inzidenzen lagen bei 84,0% (Übelkeit), 63,2% (Fatigue) und 44,3% (Abdominalschmerzen). Von den hämatologischen Erkrankungen trat Anämie mit 57,5% am häufigsten auf.

Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher traten bei Patientinnen unter Rucaparib auf, jedoch mit geringen Häufigkeiten, bis auf Anämie (31,1%). Die vom G-BA als direkt patientenrelevant eingestuften unerwünschten Ereignisse (Übelkeit, Fatigue, Abdominalschmerzen) traten mit einer Häufigkeit von unter 10% auf.

Gordon et al. & Kaye et al.

Bei Patientinnen, die mit Topotecan bzw. PLD behandelt wurden (Gordon et al.) traten verschiedene unerwünschte Ereignisse mit teils deutlich unterschiedlichen Häufigkeiten auf. Hämatologische Nebenwirkungen traten beispielsweise bei Patientinnen unter Topotecan häufiger auf als bei Patientinnen unter PLD (Neutropenie: 81% Topotecan, 35% PLD; Anämie: 72% Topotecan, 36% PLD; Thrombozytopenie: 65% Topotecan, 13% PLD). Auffällig ist die mit einer fast 50%-igen (Gordon et al., 2001) bzw. 62,5%-igen Häufigkeit (Kaye et al., 2012) auftretende PPE bei PLD-Patientinnen. In der Studie von Gordon et al. wurden gastrointestinale Erkrankungen nicht berücksichtigt, da sie, sofern aufgetreten, mit Inzidenzen unter 30% auftraten. Hämatologische Nebenwirkungen, wie Anämie oder Thrombozytopenie, traten bei Patientinnen unter Topotecan mit einem Schweregrad von 3 oder höher mit größeren Inzidenzen auf als bei Patientinnen, die mit PLD behandelt wurden (Anämie: 28% Topotecan, 5% PLD; Thrombozytopenie: 34% Topotecan, 1% PLD). Bei Patientinnen unter PLD wurde PPE bei 1% der Patientinnen mit einem Schweregrad von 3 bzw. 4 beobachtet.

Bei Patientinnen mit einer Keimbahnmutation (Kaye et al., 2012) traten unter Olaparib (200 mg und 400 mg) und PLD hauptsächlich gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Die unter PLD am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren neben PPE (62,5%), Stomatitis (59%) und Übelkeit (56%). Fatigue trat als allgemeine Erkrankung mit einer Häufigkeit von 47% auf. Abdominalschmerzen traten bei 38% der Patientinnen unter PLD auf.

PPE, Stomatitis, Übelkeit und Fatigue traten ebenfalls mit den Schweregraden 3 und 4 bei mit PLD-behandelten Patientinnen auf (Kaye et al., 2012), die Inzidenzen lagen in allen Fällen bei unter 10%. Fatigue und Hautausschlag waren mit jeweils 9% der Patientinnen die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 und 4.

Deskriptiver Vergleich

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan bzw. PLD und Olaparib sowie der IEA mit Rucaparib (siehe auch vollständige Ergebnisbeschreibung im Endpunkt Sicherheit, IEA) zeigten im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib und Olaparib sowie PLD (Kaye et al., 2012) ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufwiesen. Die Inzidenzen von Fatigue, Abdominalschmerzen sowie Übelkeit (patientenrelevant gemäß G-BA) waren bei Patientinnen aus den beiden Studien (Kaye et al., 2012 und IEA) vergleichbar (z.B. Übelkeit: 59,3% Olaparib (200 mg), 78,1% Olaparib (400 mg), 56% PLD, Rucaparib 84,0%). Als einzige hämatologische Nebenwirkung, die in beiden Studien auftrat, konnte Anämie identifiziert

werden (57,5% Rucaparib, 3% PLD). Hämatologische Nebenwirkungen traten bei Patientinnen unter Topotecan (Gordon et al., 2001) mit höheren Inzidenzen auf (Thrombozytopenie: 13,2% Rucaparib, 65% Topotecan; Leukopenie: 3,8% Rucaparib, 63% Topotecan).

Der deskriptive Vergleich der Nebenwirkungen von Patientinnen unter Rucaparib (IEA) und Patientinnen unter Olaparib (200 mg und 400 mg) (Kaye et al., 2012) zeigt, dass das Nebenwirkungsprofil dieser beiden PARP-Inhibitoren ähnlich ist. Es traten bei beiden Medikamenten sowohl hämatologische als auch gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die, vor allem bei einer Dosierung von 400 mg Olaparib zweimal täglich, in ihren Inzidenzen vergleichbar waren. Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von drei oder größer traten bei Patientinnen unter Olaparib seltener auf, bei Patientinnen unter Rucaparib waren sie aber größtenteils bei unter 10% der Patientinnen aufgetreten.

Der deskriptive Vergleich erfolgte auf Grundlage der IEA sowie den beiden Publikationen Gordon et al. von 2001 und Kaye et al. von 2012 (identifiziert innerhalb der SLR). Aufgrund der drei voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen (bspw. abweichenden Einschluss- und Ausschlusskriterien), insbesondere auch den zum Teil zeitlich weit auseinanderliegenden Erhebungszeitpunkten der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung von zum Teil verbesserter (technischer) Methoden und Fortschritte in der Versorgung der Patientinnen, sowie aktualisierten Kriterien zur Bewertung der Messergebnisse, ist von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb des Endpunktes Sicherheit auszugehen.

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.

Ergebnisse der Meta-Analyse

Die **integrierte Wirksamkeitsanalyse** wird für diese Nutzenbewertung als Meta-Analyse verwendet und umfasst Probandinnen aus Studie10 (Teil 2A) und aus der Studie ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2). Die in der Meta-Analyse dargestellte Patientenpopulation umfasste Patientinnen mit einer BRCA-Mutation und mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen. Insgesamt wurden 106 Patientinnen in dieser Population evaluiert. In allen Studien wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 10. April 2017 berücksichtigt.

Alle Patientinnen aus der Wirksamkeitspopulation erfuhren mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100%). Schwerwiegende UEs traten mit einer Häufigkeit von 35,8% und UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Häufigkeit von 72,6% auf. Insgesamt verstarben vier Patientinnen an den Folgen von unerwünschten Ereignissen (3,8%). Insgesamt brachen 22 Patientinnen (20,8%) die Studie aufgrund von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen ab. Eine Dosisreduktion war bei 61 Patientinnen (57,5%) notwendig, 69 Patientinnen (65,1%) unterbrachen die Studie aufgrund von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen.

4.3.2.3.4 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.***

Eine detaillierte Übersicht der *a priori* geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl dieser Gruppen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Subgruppenanalysen der ARIEL2 Teil 1 und Teil 2**Subgruppenanalyse für die objektive Ansprechrates differenziert nach Mutationsstatus: BRCA1 vs. BRCA2**

Tabelle 4-74: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrates in der Subgruppe „BRCA1 vs. BRCA2“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2, Teil 1 und 2)

	ARIEL2 Teil 1			ARIEL2 Teil 2		
	BRCA1 (N = 29)	BRCA2 (N = 11)	Gesamt (N = 40)	BRCA1 (N = 16)	BRCA2 (N = 22)	Gesamt (N = 38)
Patientenzahl n (%)						
ORR (CR + PR) (n [%])	23 / 29 (79,3%)	9 / 11 (81,8%)	32 / 40 (80,0%)	4 / 16 (25,0)	11 / 22 (50,0)	15 / 38 (39,5)
[95%-KI]	[60,3; 92,0]	[48,2; 97,7]	[64,4; 90,9]	[7,3; 52,4]	[28,2; 71,8]	[24,0; 56,6]
Beste bestätigte Ansprechrates via RECIST v 1.1, n (%)						
CR	3 / 29 (10,3)	3 / 11 (27,3)	6 / 40 (15,0)	0 / 16 (0,0)	2 / 22 (9,1)	2 / 38 (13,2)
PR	20 / 29 (69,0)	6 / 11 (54,5)	26 / 40 (65,0)	4 / 16 (25,0)	9 / 22 (40,9)	13 / 38 (34,2)
SD	5 / 29 (17,2)	2 / 11 (18,2)	7 / 40 (17,5)	9 / 16 (56,3)	8 / 22 (36,4)	17 / 38 (44,7)
Abbruch oder PD	3	2	5	4	4	8
Fortlaufend mit Einzelansprechen	1	0	1	1	0	1
Fortlaufend ohne Ansprechen	1	0	1	4	4	8
PD	1 / 29 (3,4)	0 / 11 (0,0)	1 / 40 (2,5)	3 / 16 (18,8)	2 / 22 (9,1)	5 / 38 (13,2)
NE	0 / 29 (0,0)	0 / 11 (0,0)	0 / 40 (0,0)	0 / 16 (0,0)	1 / 22 (4,5)	1 / 38 (2,6)
Ansprechen via RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125, n (%)						
Ja	26 (89,7)	9 (81,8)	35 (87,5)	8 (50,0)	13 (59,1)	21 (55,3)
[95%-KI]	[72,6; 97,8]	[48,2; 97,7]	[73,2; 95,8]	[24,7; 75,3]	[36,4; 79,3]	[38,3; 71,4]
Nein	3 (10,3)	2 (18,2)	5 (12,5)	0	1 (4,5)	1 (2,6)

ARIEL2, Teil 1:

Die objektive Ansprechrates (CR + PR) war für Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation nahezu identisch. Patientinnen mit einer BRCA1-Genmutation sprachen mit einer Häufigkeit von 79,3% auf die Therapie mit Rucaparib an und 81,8% der BRCA2-mutierten Patientinnen. Drei von 29 Patientinnen aus der BRCA1-Subgruppe erzielten dabei ein vollständiges Ansprechen, weitere 20 Patientinnen ein partielles Ansprechen gemäß RECIST v1.1. Bei Patientinnen aus der BRCA2-Gruppe waren es sechs bzw. zwei von insgesamt elf Patientinnen. Das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 oder GCIG CA-125-Kriterien war mit 89,7% für Patientinnen mit BRCA1-Mutation ähnlich der für Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation mit 81,8%.

ARIEL2, Teil 2:

Die objektive Ansprechrates (CR + PR) war für Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation mit 25,0% und 50,0% im Vergleich zu Teil 1 der Studie geringer. Die Ansprechrates gemäß RECIST v1.1 oder GCIG CA-125-Kriterien waren für Patientinnen mit BRCA1-Mutation mit 59,1% im Vergleich zur Ansprechrates nach RECIST v1.1-Kriterien (25,0%) deutlich höher. Bei Patientinnen mit BRCA2-Mutation waren die objektiven Ansprechrates untereinander vergleichbar und ähnlich.

In beiden Teilen der Studie war die CR-Rate in BRCA2- höher als bei BRCA1-mutierten Patientinnen. Unabhängig der BRCA-Mutation wiesen innerhalb der beiden Studienteile die Patientinnen ähnliche Ansprechrates nach RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125 auf. Das Auftreten einer stabilen Erkrankung war in Teil 2 der Studie generell etwas höher als in Teil 1 der Studie, unabhängig der BRCA-Mutation, wobei in Teil 2 der Studie mehr Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation eine stabile Erkrankung aufwiesen.

Subgruppenanalyse für die Objektive Ansprechrate differenziert nach Mutationsstatus: sBRCA vs. gBRCA

Tabelle 4-75: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Subgruppe „gBRCA und sBRCA“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2, Teil 1 und 2)

	ARIEL2 Teil 1			ARIEL2 Teil 2		
	gBRCA (N = 20)	sBRCA (N = 19)	Unbekannt (N = 1)	gBRCA (N = 30)	sBRCA (N = 4)	Unbekannt (N = 4)
Patientenzahl n (%)						
ORR (CR + PR) (n [%])	17 / 20 (85,0)	14 / 19 (73,7)	1 / 1 (100)	11 / 30 (36,7)	1 / 4 (25,0)	3 / 4 (75,0)
[95%-KI]	[62,1; 96,8]	[48,8; 90,9]	[2,5; 100,0]	[19,9; 56,1]	[0,6; 80,6]	[19,4; 99,4]
Beste bestätigte Ansprechrate via RECIST v 1.1, n (%)						
CR	2 / 20 (10,0)	4 / 19 (21,1)	0 / 1 (0,0)	2 / 30 (6,7)	0 / 4 (0,0)	0 / 4 (0,0)
PR	15 / 20 (75,0)	10 / 19 (52,6)	1 / 1 (100,0)	9 / 30 (30,0)	1 / 4 (25,0)	3 / 4 (75,0)
SD	3 / 20 (15,0)	4 / 19 (21,1)	0 / 1 (0,0)	13 / 30 (43,3)	3 / 4 (75,0)	1 / 4 (25,0)
Abbruch oder PD	2	3	0	6	2	0
Fortlaufend mit Einzelansprechen	1	0	0	1	0	0
Fortlaufend ohne Ansprechen	0	1	0	6	1	1
PD	0 / 20 (0,0)	1 / 19 (5,3)	0 / 1 (0,0)	5 / 30 (16,7)	0 / 4 (0,0)	0 / 4 (0,0)
NE	0 / 20 (0,0)	0 / 19 (0,0)	0 / 1 (0,0)	1 / 30 (3,3)	0 / 4 (0,0)	0 / 4 (0,0)
Ansprechen via RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125, n (%)						
Ja	18 / 20 (90,0)	16 / 19 (84,2)	1 / 1 (100%)	17 (56,7)	1 / 4 (25,0)	3 / 4 (75%)
[95%-KI]	[68,3; 98,8]	[60,4; 96,6]	[2,5; 100,0]	[37,4; 74,5]	[0,6; 80,6]	[19,4; 99,4]
Nein	2 / 20 (10,0)	3 / 19 (15,8)	0 / 1 (0,0)	12 / 30 (40,0)	3 / 4 (75,0)	1 / 4 (25,0)
NE	-	-	-	1 (3,3)	0	0

ARIEL2, Teil 1:

Die objektive Ansprechrates (CR + PR) war für Patientinnen mit sBRCA- bzw. gBRCA-Mutation mit 85,0% und 73,7% leicht abweichend voneinander. Zwei der 20 Patientinnen mit sBRCA-Mutation und vier der 19 Patientinnen mit gBRCA-Mutation erreichten ein vollständiges Ansprechen, weitere 15 bzw. 10 Patientinnen ein partielles Ansprechen nach RECIST v1.1. Ein großer Unterschied ließ sich bei der partiellen Ansprechrates erkennen. Wobei 75% der Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation ein partielles Ansprechen zeigten, waren es nur 21% der BRCA2-mutierten Patientinnen. Das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 oder GCIG CA-125-Kriterien war mit einer Häufigkeit von 90% bei den sBRCA-Patientinnen bzw. 84,2% bei den gBRCA-Patientinnen hingegen wieder vergleichbar.

ARIEL2, Teil 2:

Die objektive Ansprechrates (CR + PR) war für Patientinnen mit sBRCA- bzw. gBRCA-Mutation mit 36,7% (sBRCA) und 25,0% (gBRCA) vergleichbar. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der gBRCA-Subgruppe in Teil 2 der Studie war ein Vergleich von prozentualen Werten *per se* schwierig. Der größte Unterschied konnte bei der stabilen Erkrankung zwischen den BRCA1 und 2-Patientinnen festgestellt werden. Wurde bei 43% der BRCA1 Patientinnen eine stabile Erkrankung dokumentiert, so zeigte sich in der BRCA2-Gruppe hingegen für 75% der Patientinnen eine stabile Erkrankung. Das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 oder GCIG CA-125-Kriterien war 56,7% in der gBRCA- und mit 25% (eine Patientin) in der sBRCA-Subgruppe zu beziffern.

Ein Vergleich zwischen den beiden Studienteilen zeigte ein vermehrtes objektives Ansprechen bei den Patientinnen des Teil 1. Die bestätigte Ansprechrates in Teil 1 der ARIEL2-Studie war zwischen Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation (79,3%) oder denen mit einer BRCA2-Mutation (81,8%) sehr ähnlich. In Teil 2 der Studie war diese jedoch niedriger für Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation (25,0%) im Vergleich zu denen mit einer BRCA2-Mutation (50,0%). Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation, sprachen im Vergleich zu Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation besser auf ihre vorherausgegangene Platin-haltige Therapie an (29% vs. 5%), was sich wahrscheinlich in den hier beobachteten Unterschieden in der objektiven Ansprechrates widerspiegelt und ein Zusammenhang besteht. Die bestätigte ORR zeigte sich zwischen Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation (85,0%) oder einer sBRCA-Mutation (73,7%) in Teil 1 halbwegs vergleichbar. Eine ähnliche Vergleichbarkeit war auch zwischen den gleichen Untergruppen in Teil 2 der Studie erkennbar (gBRCA 36,7%, sBRCA 25,0%).

Subgruppenanalyse der Studie10 Teil 2A**Subgruppenanalyse für die Objektive Ansprechrate für Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und für Patientinnen mit einem PFI von ≥ 6 -12 Monaten bzw. > 12 Monaten nach der letzten Platin-basierten Therapie**

Tabelle 4-76: Ergebnisse des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Subgruppe „BRCA1 vs. BRCA2“ sowie „PFI ≥ 6 -12 Monate vs. PFI > 12 Monate“ - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie10 2A)

	Gesamt (N = 40)	BRCA1 (N = 29)	BRCA2 (N = 11)	PFI ≥ 6-12 Monate (N = 30)	PFI > 12 Monate (N = 10)
Patientenzahl n (%)					
ORR (CR + PR) (n [%])	25 (62,5)	19 (65,6)	6 (54,5)	17 (56,7)	8 (80,0)
[95%-KI]	[45,8; 77,3]	[45,7; 82,1]	[23,4; 83,3]	[37,4; 74,5]	[44,4; 97,5]
Beste bestätigte Ansprechrate via RECIST v 1.1, n (%)					
CR	4 (10,0)	3 (10,3)	1 (9,1)	2 (6,7)	2 (20,0)
PR	21 (52,5)	16 (55,2)	5 (45,5)	15 (50,0)	6 (60,0)
SD	12 (30,0)	9 (31,0)	3 (27,3)	11 (36,7)	1 (10,0)
Abbruch oder PD	11	8	3	10	1
Fortlaufend mit Einzelansprechen	0	0	0	0	0
Fortlaufend ohne Ansprechen	1	1	0	1	0
PD	2 (5,0)	1 (3,4)	1 (9,1)	1 (3,3)	1 (10,0)
NE	1 (2,5)	0	1 (9,1)	1 (3,3)	0
Ansprechen via RECIST v 1.1 oder GCIG CA-125, n (%)					
Ja	35 (87,5)	25 (86,3)	10 (90,9)	25 (83,3)	10 (100,0)
[95%-KI]	[73,2; 95,8]	[68,3; 96,1]	[58,7; 99,8]	[65,3; 94,4]	[69,2; 100,0]
Nein	5 (12,5)	4 (13,8)	1 (9,1)	5 (16,7)	0

BRCA1 vs. BRCA2

Insgesamt zeigten 65,6% der Patientinnen mit BRCA1- und 54,5% der Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation ein objektives Ansprechen (CR und PR) nach RECIST v1.1, was auf ein robustes Ansprechen der Patientinnen in der hier beschriebenen Indikation unabhängig der BRCA-Mutation¹ oder 2 vermuten lässt. Die objektiven Ansprechraten, sowohl für ein komplettes und partielles Ansprechen bzw. eine stabile Erkrankung waren zwischen BRCA1- und BRCA2-Patientinnen weitestgehend homogen und die Daten ließen keine größeren Abweichungen erkennen. Nach RECIST v1.1 oder GCIG CA-125-Kriterien zeigten 25 von 29 (86,3%, BRCA1) bzw. 10 von 11 Patientinnen (90,9%, BRCA) ein Ansprechen auf die Behandlung.

PFI $\geq$ 6-12 Monate vs. PFI > 12 Monate

Die Daten ließen erkennen, dass die objektive Ansprechrate für Patientinnen mit einem PFI von mehr als 12 Monaten nach ihrer vorangegangenen Platin-haltigen Therapie 80,0% betrug, wohingegen die objektive Ansprechrate für Patientinnen mit einem PFI $\geq$ 6-12 Monaten geringer ausfiel und nur 56,7% der Patientinnen ein objektives Ansprechen nach RECIST v1.1 zeigten. Diese Daten ließen demnach erkennen, dass partiell platinsensitive Patientinnen gut auf eine Monotherapie mit Rucaparib ansprechen, während die Behandlung mit Rucaparib sogar einen noch größeren Vorteil für Patientinnen, die vollständig platinsensitiv sind, darstellte. Wie bei der Betrachtung des BRCA-Mutationsstatus zeigten sich die objektiven Ansprechraten nach RECIST v1.1- oder GCIG CA-125-Kriterien mit 83,3% ($\geq$ 6-12 Monate) bzw. 100,0% (> 12 Monate) höher als nach RECIST v1.1 allein bewertet.

Subgruppenanalysen für die integrierte Wirksamkeitsanalyse***Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens)****Alter*

Für Patientinnen in den zugewiesenen Altersgruppen (< 65 Jahre, 65 - 74 Jahre, 75 - 86 Jahre) betrug die objektive Ansprechrate, festgestellt durch den Prüfarzt (invORR), 52,9% (95%-KI [40,4; 65,2%]), N = 68), 67,9% (95%-KI [47,6; 84,1], N = 28) bzw. 30,0% (95%-KI [6,7; 65,2], N = 10). Die bestätigten Ansprechraten nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien betrugen dabei sogar 70,6%, 85,7% und 40,0%. Die objektive Ansprechrate war bei Patientinnen der mittleren Altersgruppe (65 - 74 Jahre) am höchsten.

Die objektive Ansprechrate, festgestellt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung (irrORR), betrug für Patientinnen im Alter < 65 Jahre 48,5% (95%-KI [36,2; 61,0]), für Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahren 39,3% (95%-KI [21,5; 59,4%]) und für Patientinnen zwischen 75 und 86 Jahren 30,0% (95%-KI [6,7; 65,2]). Die ermittelten objektiven Ansprechraten durch eine unabhängige radiologische Überprüfung waren in allen hier betrachteten Altersgruppen geringer als solche, die durch den Prüfarzt ermittelt wurden. Patientinnen mit steigendem Alter zeigten durchweg eine geringere objektive Ansprechrate, ein Effekt, der u.a. auch auf den Alterungsprozess zurückgeführt werden kann.

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug, festgestellt durch den Prüfarzt (invDoR), für Patientinnen unter 65 Jahren 351 Tage (95%-KI [202,0; NA Tage]), für Patientinnen der mittleren Altersgruppe (65 - 74 Jahre) waren es 170,0 Tage (95%-KI [169,0; NA Tage]) und für Patientinnen zwischen 75 und 86 Jahren waren es 270,0 Tage (95%-KI [269,0; 392,0 Tage]).

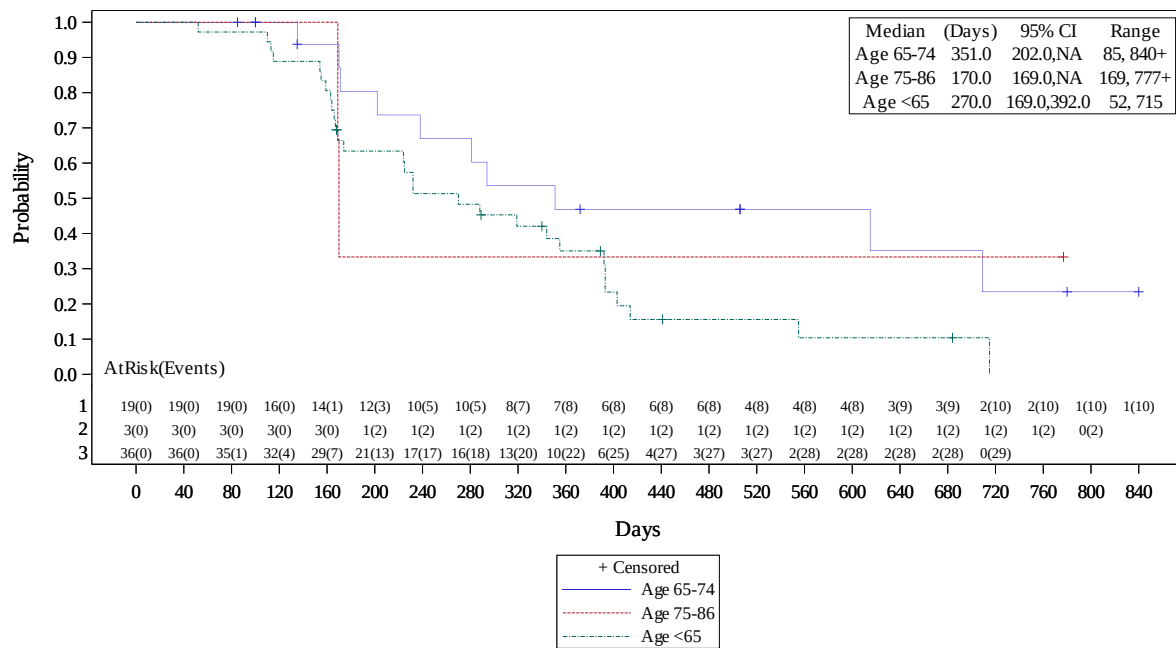
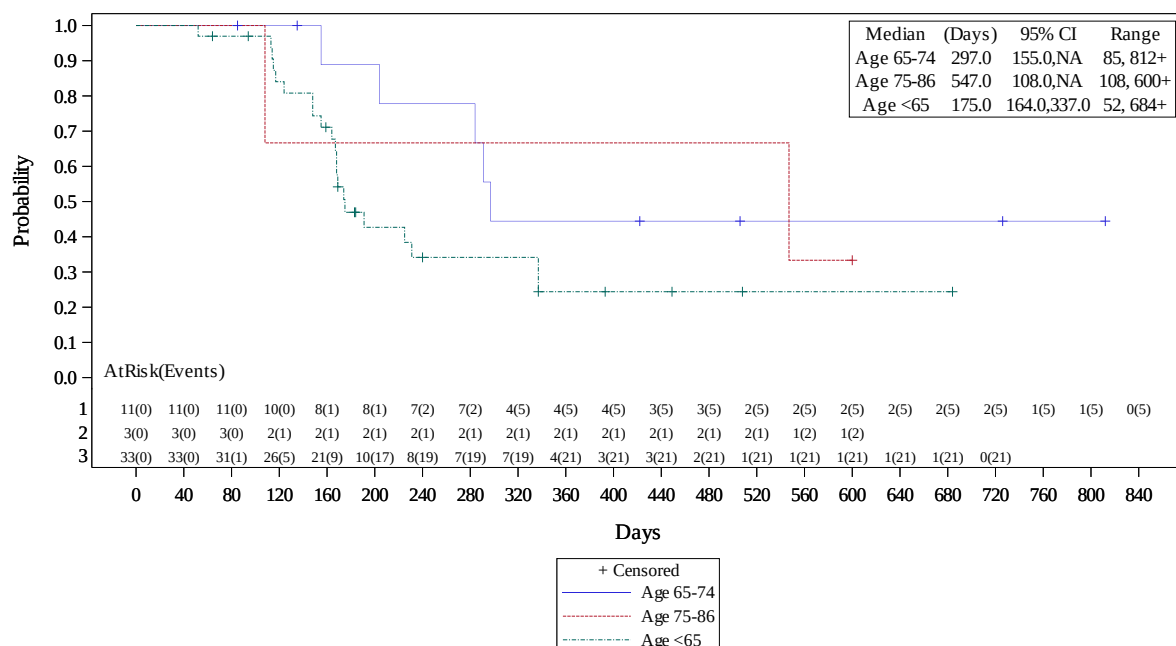


Abbildung 4-33 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Dauer des Ansprechens wurde ferner durch zwei unabhängige Radiologen bestimmt (irrDoR). Für Patientinnen unter 65 Jahren betrug die Dauer des Ansprechens 175,0 Tage (95%-KI [164,0; 337,0 Tage]; Radiologe 1) bzw. 177 Tage (95%-KI [148,0; 270,0 Tage]; Radiologe 2). Bei Patientinnen im Alter zwischen 65 und 75 Jahren wurde die mediane Dauer des Ansprechens durch zwei unabhängige Radiologen zu 297 Tagen (95%-KI [155,0; NA Tage]; Radiologe 1) bzw. 351 Tagen (95%-KI [155,0; NA Tage]; Radiologe 2) bestimmt.

Die mediane Dauer für Patientinnen zwischen 75 und 85 Jahren betrug 547 Tage (95%-KI [108,0; NA Tage]; Radiologe 1). Die mediane Dauer des Ansprechens konnte vom zweiten unabhängigen Radiologen nicht bestimmt werden.



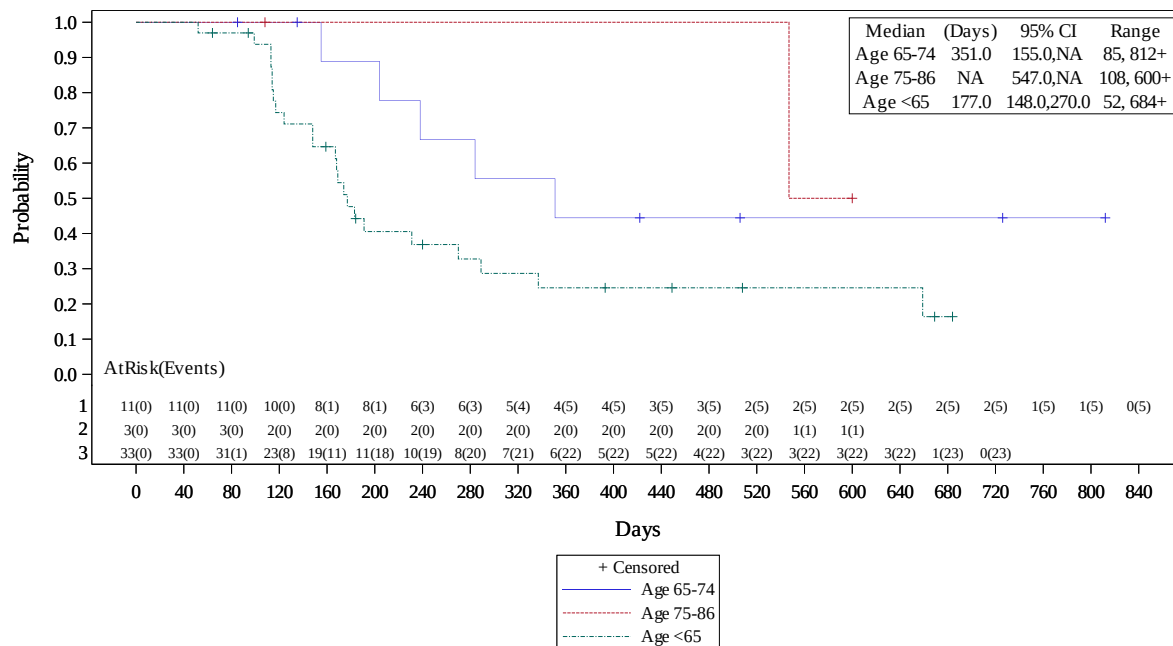


Abbildung 4-34 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die durch den Prüfarzt festgestellte mediane Zeit ist für Patientinnen unter 65 Jahren am größten. Die Beurteilung durch einen unabhängigen radiologischen Review zeigte, dass Patientinnen höheren Alters (75 - 86 Jahre) eine verlängerte mediane Zeit des Ansprechens zeigten und somit einen Vorteil unter Therapie mit Rucaparib erhielten.

Rasse

Innerhalb der IEA wurde zwischen „weißen“ und „nicht weißen“ Patientinnen unterschieden. Für „weiße“ Patientinnen betrug die vom Prüfarzt festgestellte ORR nach RECIST v1.1-Kriterien 55,4% (95%-KI [44,1; 66,3], N = 83), bei „nicht weißen“ Patientinnen konnte ein Wert von 46,2% (95%-KI [19,2; 74,9%], N = 13) bestimmt werden. Bei Patientinnen, die keiner der beiden Subgruppen zugeordnet werden konnten (Rasse „unbekannt“) betrug die ORR 60,0% (95%-KI [26,2; 87,8], N = 10).

Die bestätigten Ansprechraten nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien betrugen dabei sogar 72,3% (95%-KI [61,4; 81,6%]), 69,2% (95%-KI [38,6; 90,9%]) und 70,0% (95%-KI [34,8; 93,3%]). Die objektiven Ansprechraten, ermittelt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung (irrORR) betrugen 43,4% (95%-KI [32,5; 54,7%]), 53,8% (95%-KI [25,1; 80,8%]) und 40,0% (95%-KI [12,2; 73,8%]).

Die ermittelten objektiven Ansprechraten durch den Prüfarzt, als auch durch eine unabhängige radiologische Untersuchung zeigten, dass kein bedeutender Unterschied zwischen verschiedenen „Rassen“ vorlag. Die ermittelten Ansprechraten sollten mit Vorsicht interpretiert

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

werden, da eine geringe Anzahl an „nicht weißen“ Patientinnen (n=13) mit einer vermehrten Anzahl an „weißen“ Patientinnen (n=83) verglichen wurde.

Die Dauer des Ansprechens konnte für „weiße“ und „nicht weiße“ Patientinnen durch den Prüfarzt zu 319,0 (95%-KI [174,0; 393,0 Tage]) bzw. 199,5 Tagen (95%-KI [135,0; 709,0 Tage]) bestimmt werden. Für Patientinnen, die nicht den beiden Gruppen zugeordnet wurden, konnte die mediane Dauer des Ansprechens nicht ermittelt werden.

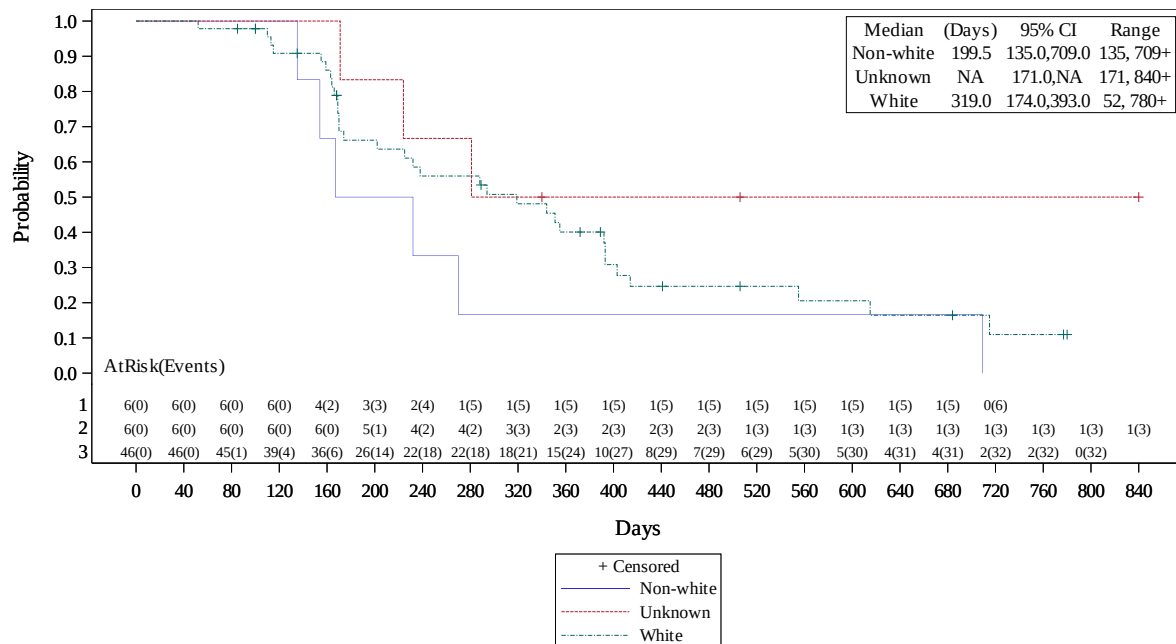


Abbildung 4-35 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Rasse“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Überprüfung durch zwei unabhängige Radiologen ergab für „weiße“ Patientinnen eine mediane Ansprechdauer von 291,0 Tagen (95%-KI [169,0; 547,0 Tage], Radiologe 1) bzw. 231,0 Tagen (95%-KI [169,0; 659,0 Tage], Radiologe 2), „nicht weiße“ Patientinnen zeigten eine mediane Ansprechdauer von 167,5 Tagen (95%-KI [113,0; NA Tage], Radiologe 1) bzw. 172,0 Tagen (95%-KI [113,0; NA Tage], Radiologe 2). Die Dauer des Ansprechens von Patientinnen (Rasse „unbekannt“) betrug 229,5 Tage (95%-KI [117,0; NA Tage], Radiologe 1) bzw. 286,5 Tage [95%-KI 117,0; NA Tage], Radiologe 2).

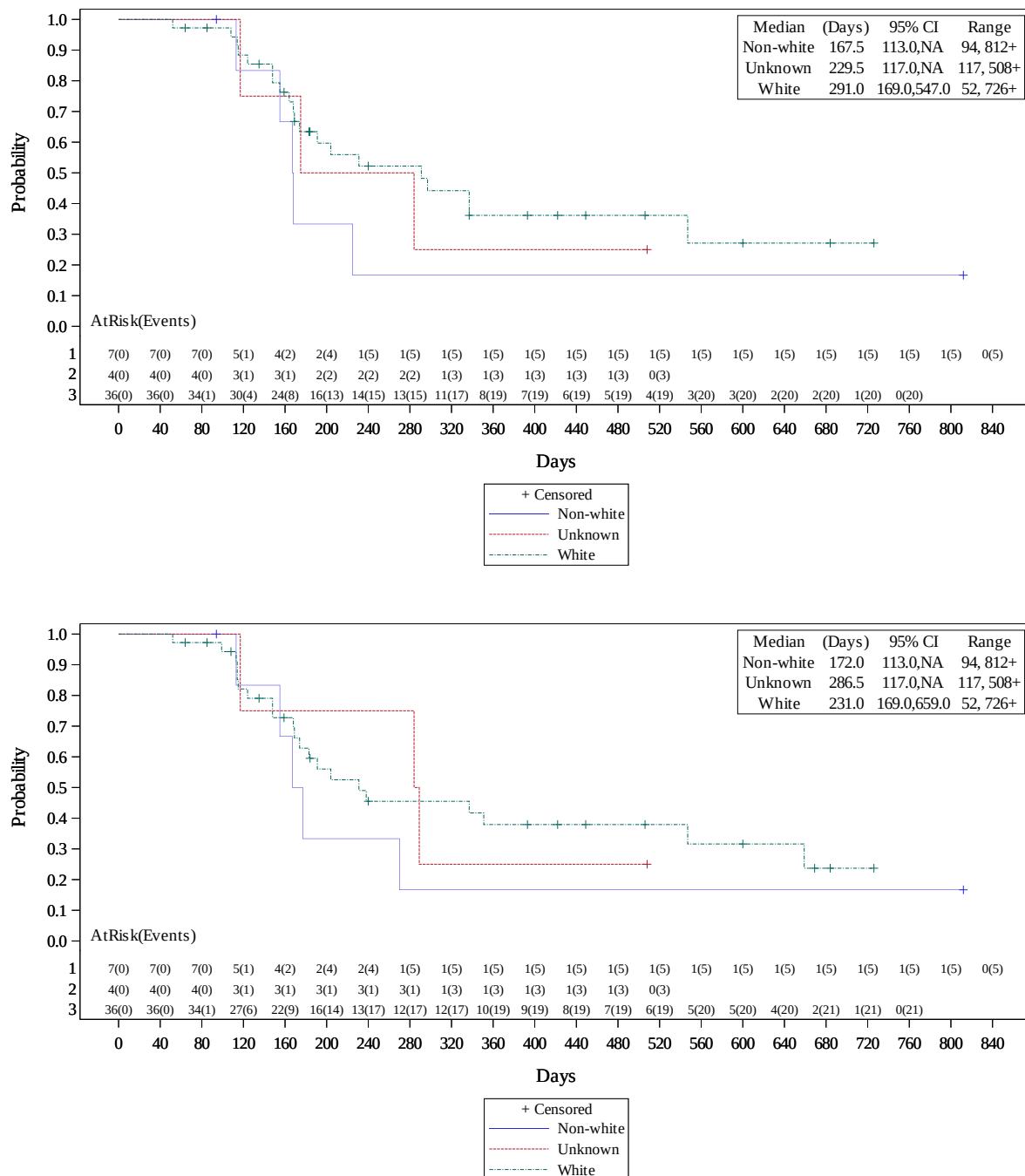


Abbildung 4-36 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Rasse“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Bestimmung der Dauer des Ansprechens zeigte durchgehend einen Vorteil für „weiße“ Patientinnen im Vergleich zu „nicht weißen“ Patientinnen.

Region

Die Analyse der Populationen aufgeteilt nach EU bzw. nicht-EU ergab für die vom Prüfarzt bestätigte ORR 54,8% (95%-KI [36,0; 72,2%], N = 31) und 54,7% (95%-KI [42,7; 66,2], N = 75). Es war kein Unterschied zwischen Patientinnen der Gruppe „EU“ und „nicht-EU“.

festzustellen. Die bestätigte Ansprechrate gemäß RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien betrug dabei 71,0% bzw. 72,0%. Auch die ermittelten Werte durch eine unabhängige radiologische Überprüfung, gemäß RECIST v1.1, zeigten mit 45,2% (95%-KI [27,3; 64,0%]) und 44,0% (95%-KI [32,5; 55,9%]) keinen bedeutenden Unterschied. Ein Einfluss der Region war demnach nicht zu erkennen.

Die mediane Dauer des Ansprechens, festgestellt durch den Prüfarzt, war mit 194,0 Tagen (95%-KI [159,0; 403,0 Tage]) bzw. 288,0 Tagen (95%-KI [170,0; 393,0 Tagen]) für Patientinnen aus der Gruppe „EU“ bzw. „nicht-EU“ nahezu identisch.

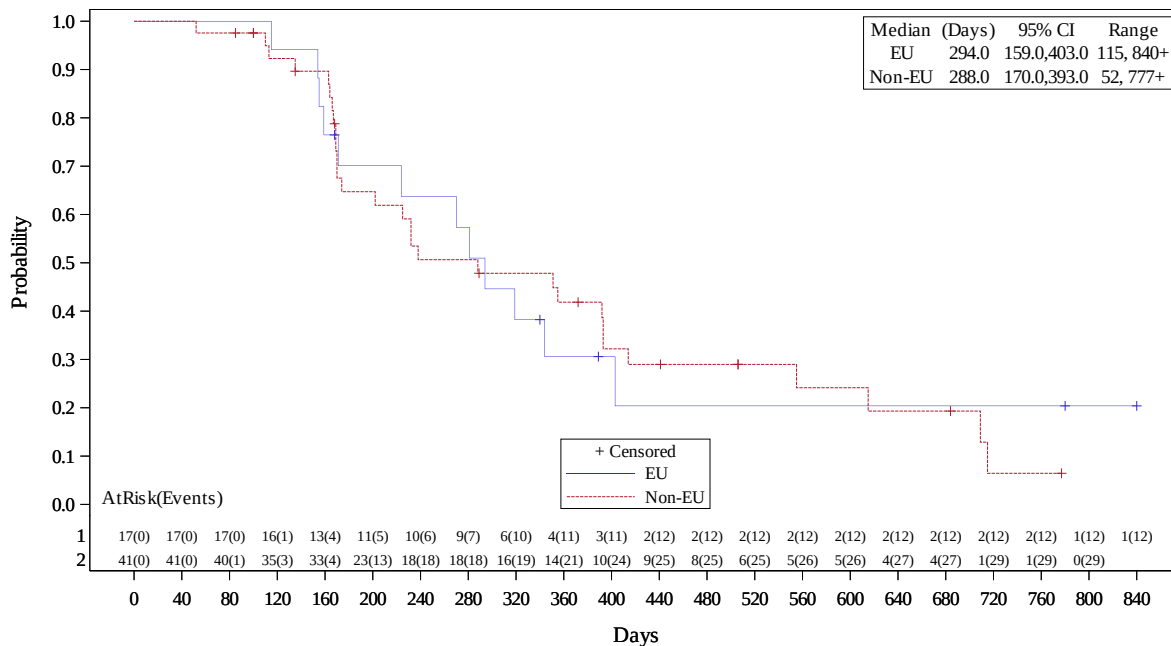


Abbildung 4-37 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Region“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Überprüfung durch zwei unabhängige Radiologen ergab mediane Zeiten von jeweils 191,0 Tagen (95%-KI [117,0; NA Tage], Radiologe 1; 95%-KI [115,0; 289,0 Tage], Radiologe 2) für Patientinnen aus der EU, und 291,0 Tage (95%-KI [167,0; 547 Tage]; Radiologe 1) bzw. 238,0 Tage (95%-KI [167,0; 659,0 Tage]; Radiologe 2) für Patientinnen, die nicht aus der EU kommen.

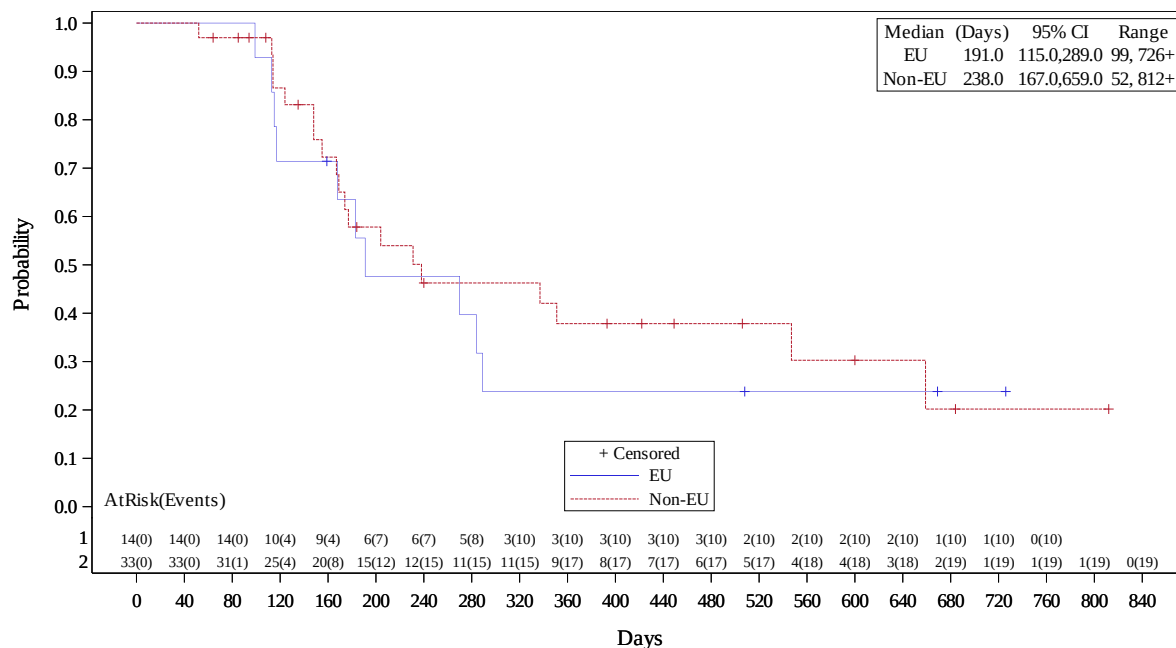
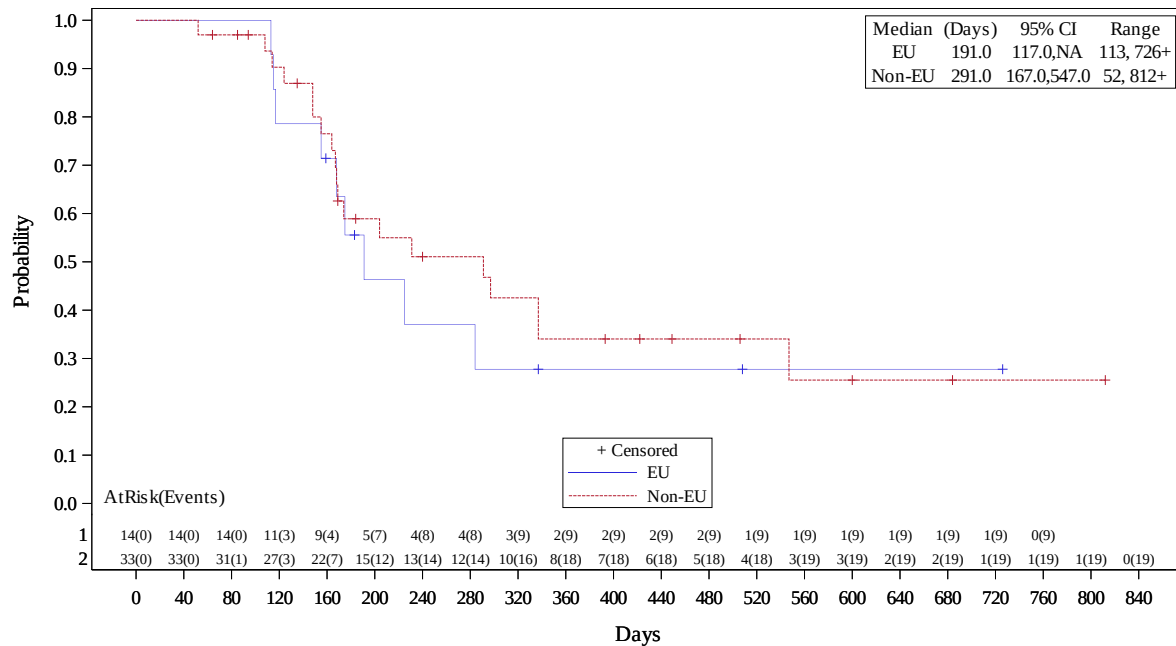


Abbildung 4-38 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Region“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Während die Beurteilung durch den Prüfarzt nahezu keinen Unterschied zwischen verschiedenen Regionen aufzeigte, konnte mittels der Überprüfung durch zwei unabhängige Radiologen eine verlängerte mediane Zeit und somit ein Vorteil für Patientinnen, die nicht aus der EU stammen, erkannt werden.

Innerhalb beider Gruppen konnte eine Abnahme der Durchmesser der Zielläsionen festgestellt werden.

ECOG Performance Status

Für Patientinnen mit einem ECOG PS von 0 betrug die objektive Ansprechrates, festgestellt durch den Prüfarzt, 58,5% (95%-KI [45,6; 70,6%], N = 65). Für Patientinnen mit einem ECOG PS von 1 betrug die objektive Ansprechrates 48,8% (95%-KI [32,9; 64,9], N = 41). Die bestätigte Ansprechrates nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien betrug 72,3% (ECOG PS 0) und 70,7% (ECOG PS 1). Für die Gesamtpopulation wurde eine objektive Ansprechrates von 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]) ermittelt.

Eine Bewertung durch zwei unabhängige Radiologen ergab Werte von 43,1% (95%-KI 30,8; 56,0) bzw. 46,3% (95%-KI [30,7; 62,6%] für einen ECOG PS von 0 bzw. 1, für die Gesamtpopulation wurde ein Wert von 44,3% festgestellt. Es zeigte sich ein leichter Vorteil für Patientinnen mit einem ECOG Performance Status von 0.

Mit einer medianen Ansprechdauer, festgestellt durch den Prüfarzt, von 344,0 Tagen (95%-KI [232,0; 403,0]) zeigten Patientinnen mit einem ECOG PS von 0 einen Vorteil gegenüber Patientinnen mit einem ECOG PS von 1 (202,0 Tage [95%-KI [166,0; 351,0]]).

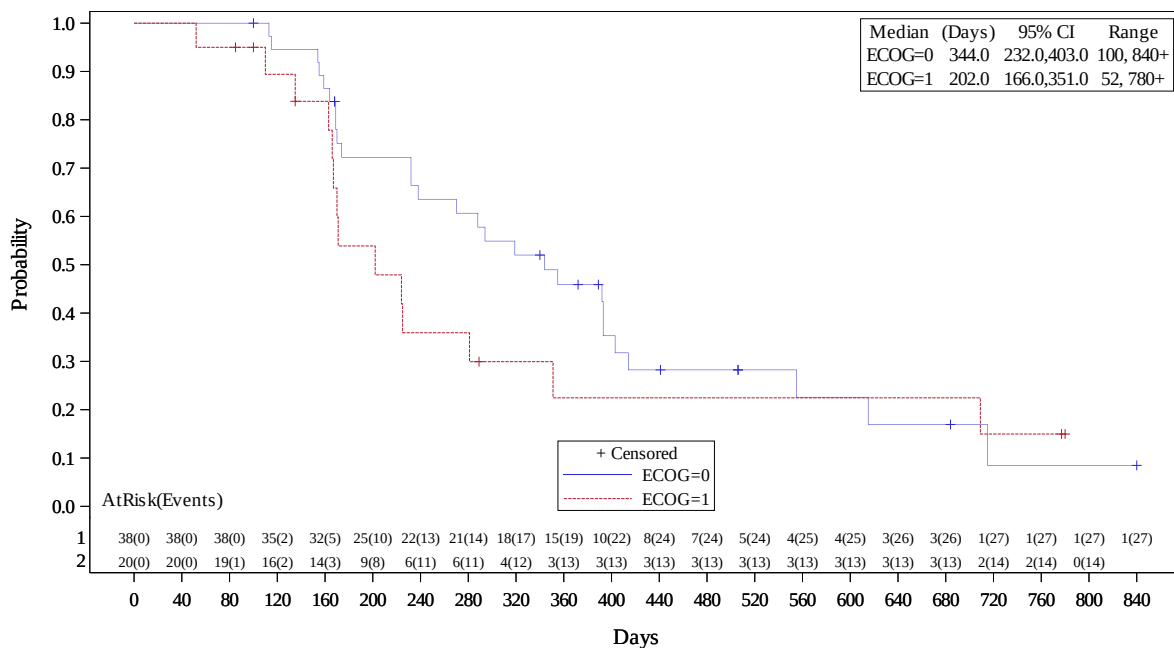


Abbildung 4-39 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „ECOG Performance Status“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Erhebung der Dauer des Ansprechens durch zwei unabhängige Radiologen ergab zwischen den beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse (ECOG PS 0: 225 Tage (95%-KI [168,0; 337,0 Tage]; Radiologe 1; 231,0 Tage (95%-KI [148,0; 659,0 Tage]; Radiologe 2. ECOG PS 1: 284,0 Tage (95%-KI [155,0; NA]; Radiologe 1; 284,0 Tage (95%-KI [155,0; 547,0 Tage]; Radiologe 2), jedoch zum Vorteil von Patientinnen mit einem ECOG Performance Status von 1.

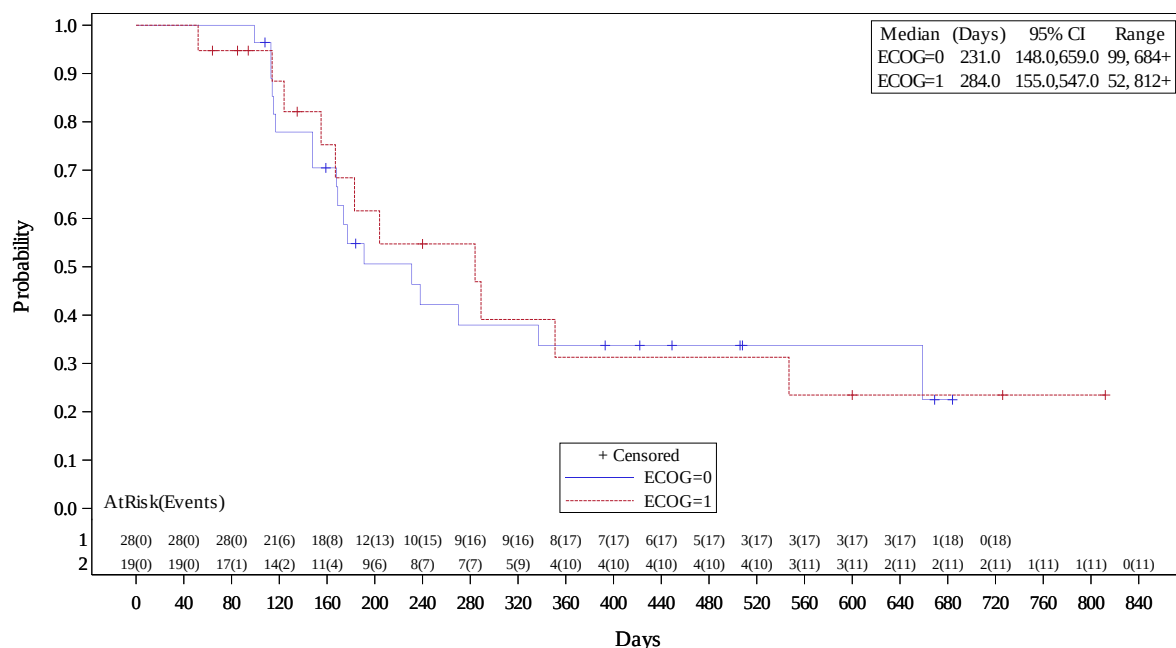
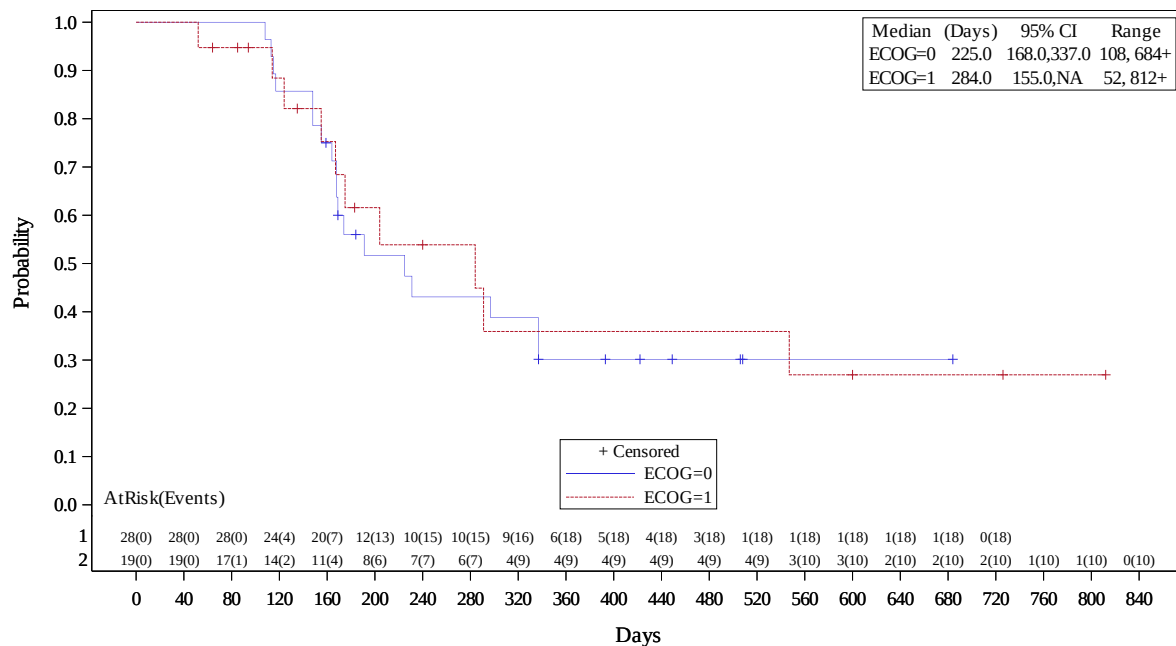


Abbildung 4-40 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „ECOG Performance Status“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

BRCA-Genmutation (BRCA1 vs. BRCA2)

Die Analyse zwischen Patientinnen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation zeigte keinen relevanten Unterschied bei der Betrachtung der objektiven Ansprechrate für BRCA1 (55,2%; 95%-KI [42,6; 67,4%], N = 67) gegenüber BRCA2-mutierten Patientinnen (53,8%; 95%-KI [37,2; 69,9], N = 39). Ebenso waren sich die objektiven Ansprechraten gemäß RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien sehr ähnlich (73,1% (95%-KI [60,9; 83,2%]) für BRCA1, bzw. 69,2% (95%-KI [52,4; 83,0%]) für BRCA2). Für die Gesamtpopulation (N = 106) wurde eine

objektive Ansprechraten, festgestellt durch den Prüfarzt, von 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]) ermittelt.

Die Ansprechraten, festgestellt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung, betrugen 41,8% (95%-KI [29,8; 54,5%]) für Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation bzw. 48,7% (95%-KI [32,4; 65,2%]) für Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation. Für die Gesamtpopulation wurde ein Wert von 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3%]) ermittelt. Die Werte sind ähnlich derer, die vom Prüfarzt erhoben wurden. Es ergibt sich ein leichter Vorteil für Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation.

Für die Dauer des Ansprechens, festgestellt durch den Prüfarzt, konnte bei Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation eine verlängerte mediane Ansprechdauer (319,0 Tage, 95%-KI [225,0; 393,0 Tage]) im Vergleich zu Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation (232,0 Tage, 95%-KI [169,0; 403,0 Tage]) festgestellt werden.

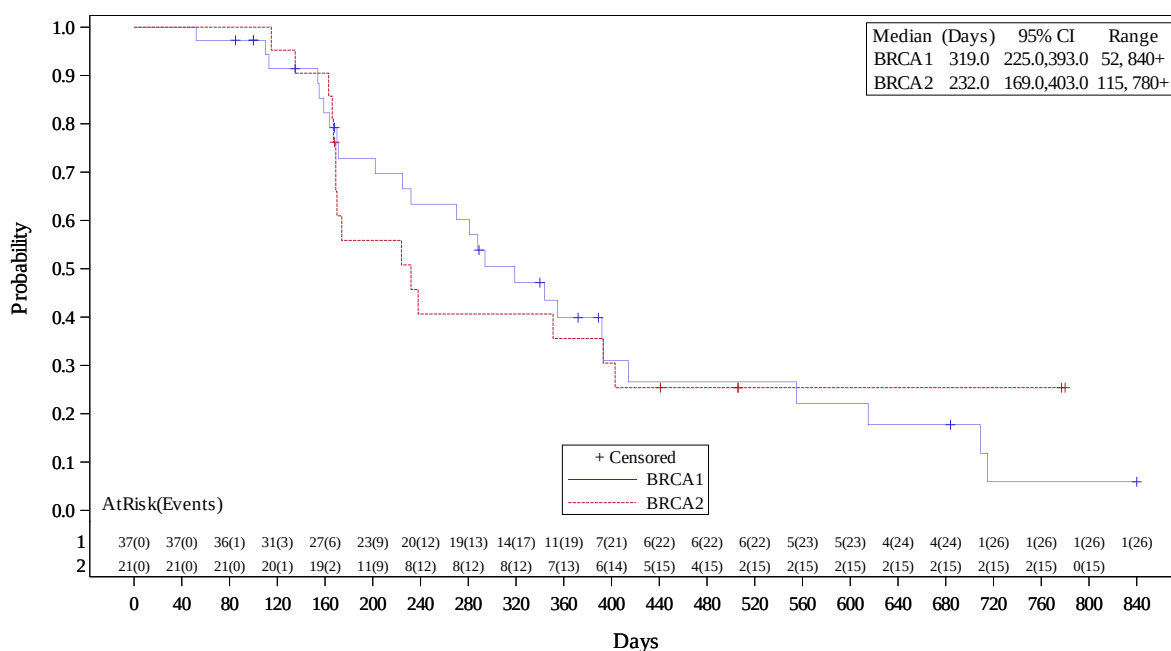


Abbildung 4-41 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Erhebung der Dauer des Ansprechens durch zwei unabhängige Radiologen ergab, wie auch die Dauer des Ansprechens, erhoben durch den Prüfarzt, einen Vorteil für Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation. Die medianen Zeiten betrugen, für Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation, in beiden Fällen 231,0 Tage (95%-KI [164,0; 337,0 Tage]; Radiologe 1; 95%-KI [148,0; 659,0 Tage]; Radiologe 2). Bei Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation wurde die Dauer des Ansprechens zu 175,0 (95%-KI [155,0; 547,0 Tage]; Radiologe 1) bzw. 207,5 Tagen (95%-KI [167,0; 547,0 Tage]; Radiologe 2) bestimmt.

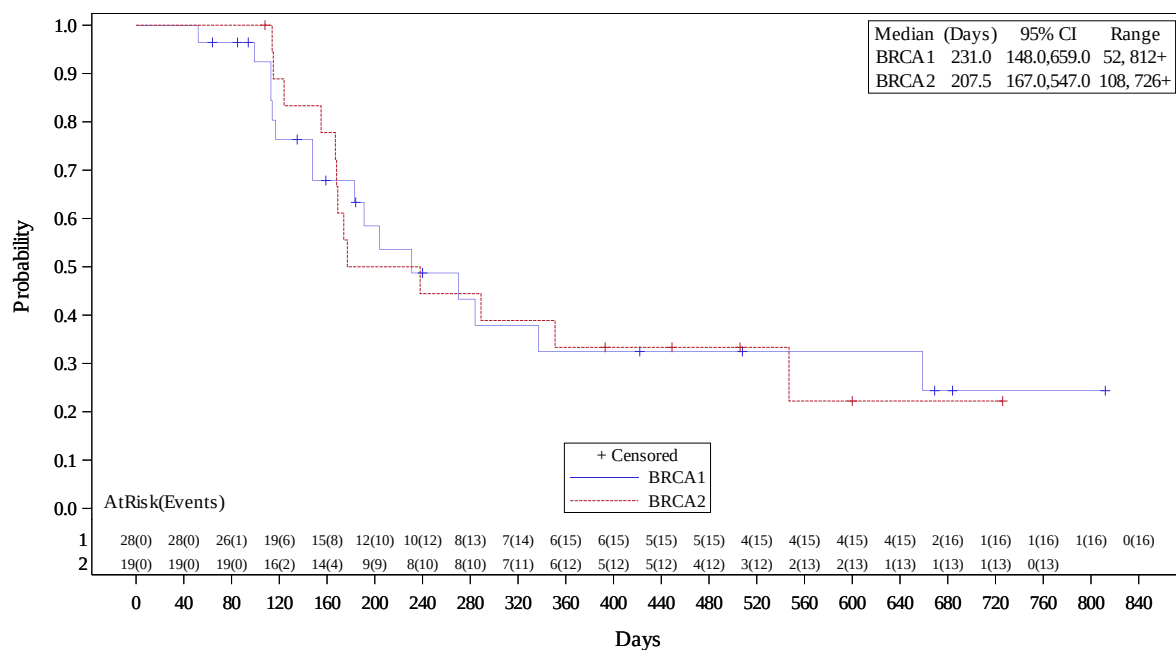
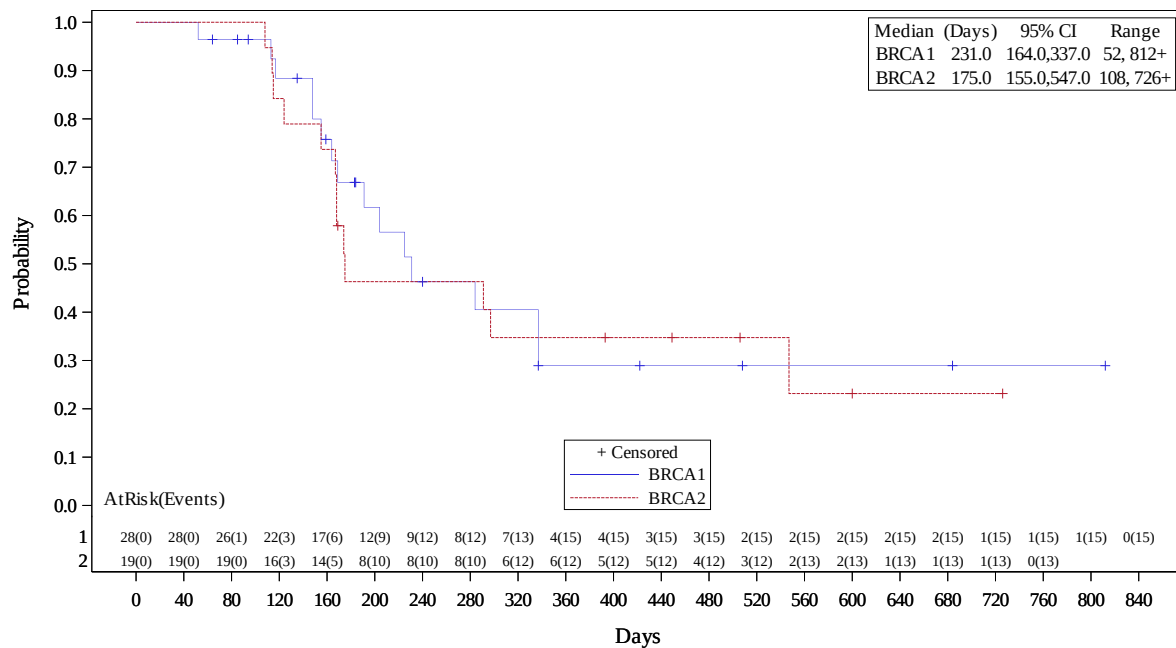


Abbildung 4-42 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Patientinnen beider Gruppen erreichten durchweg eine Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde vom Prüfarzt zu 319 Tagen (ca. 10,5 Monate, BRCA1) und 238 Tagen (ca. 7,8 Monate, BRCA2) bestimmt, worin der alleinige Unterschied zwischen der BRCA1- und BRCA2-Gruppe bestand.

BRCA-Mutationsstatus (gBRCA vs. sBRCA)

Die Analyse der ORR zwischen Patientinnen mit gBRCA- und sBRCA-Mutation ergab Werte von 54,5% (95%-KI [43,6; 65,2%], N = 88) bzw. 55,6% (95%-KI [30,8; 78,5%], N = 13). Für beide Subgruppen wurde eine Ansprechrates gemäß RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien von 72,7% bzw. 66,7% ermittelt.

Die objektive Ansprechrates, erhoben durch eine unabhängige radiologische Beurteilung, betrug für Patientinnen mit einer sBRCA-Mutation 44,3% (95%-KI [33,7; 55,3%] bzw. 44,4% (95%-KI [21,5; 69,2%]. Für die Gesamtpopulation (N = 106) wurde ein Wert von 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3%] ermittelt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen in den Ergebnissen der unabhängigen radiologischen Überprüfung.

Für die Dauer des Ansprechens, festgestellt durch den Prüfarzt, konnte bei Patientinnen mit einer sBRCA-Mutation eine deutlich verkürzte mediane Ansprechdauer (166,0 Tage, 95%-KI [225,0; 393,0 Tage]) im Vergleich zu Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation (294,0 Tage, 95%-KI [52,0; 709,0 Tage]) erkannt werden. Es ergab sich somit ein Vorteil für Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation.

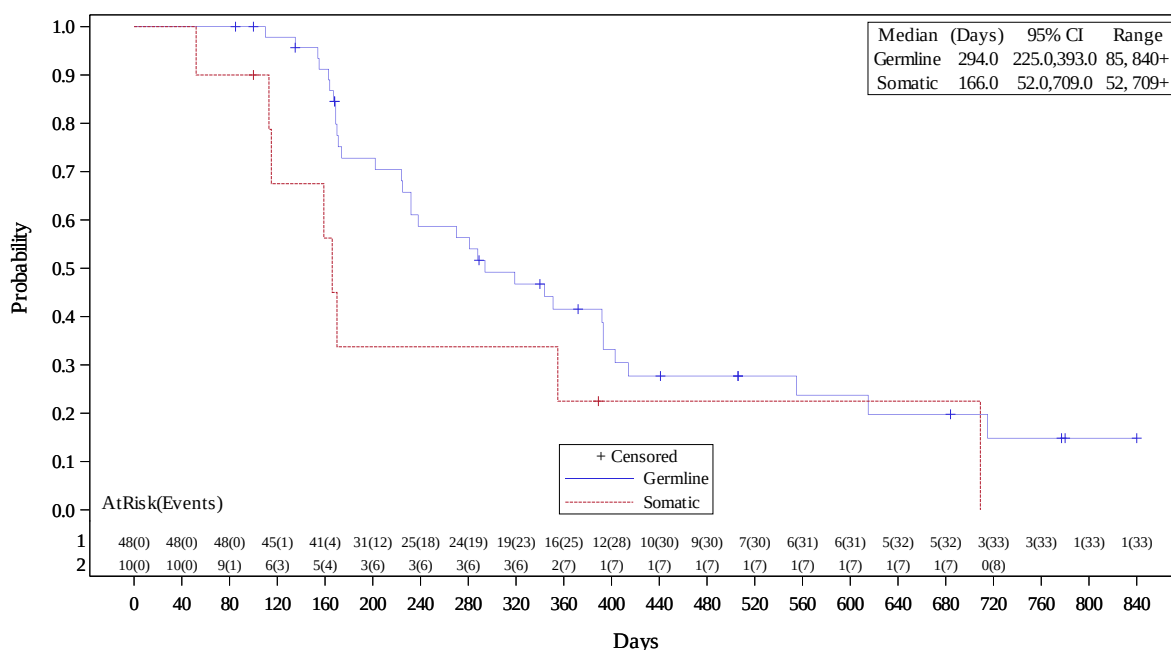


Abbildung 4-43 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Patientinnen mit gBRCA- bzw. sBRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Erhebung der Dauer des Ansprechens durch zwei unabhängige Radiologen ergab, wie auch die Dauer des Ansprechens, bestimmt durch den Prüfarzt, einen Vorteil für Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug für Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation 231,0 Tage (95%-KI [168,0; 337,0 Tage]; Radiologe 1), bzw. 238,0 Tage (95%-KI [169,0; 351,0 Tage]; Radiologe 2). Patientinnen mit einer sBRCA-Mutation zeigten für die mediane Dauer des Ansprechens einen Wert von 169,0 Tagen (95%-KI [52,0; NA Tage]). Eine Auswertung durch einen zweiten Radiologen erfolgte nicht (NA Tage, 95%-KI [52,0; NA Tage]). Eine Monotherapie mit Rucaparib zeigte sich für Patientinnen mit gBRCA-Mutation als vorteilhaft.

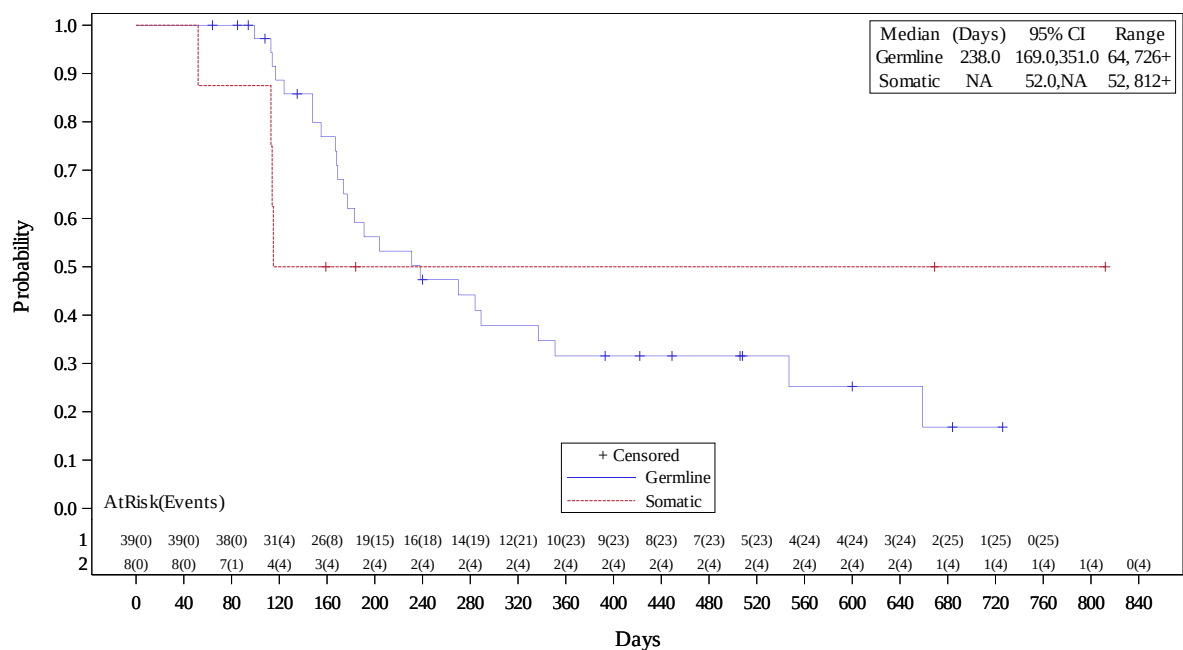
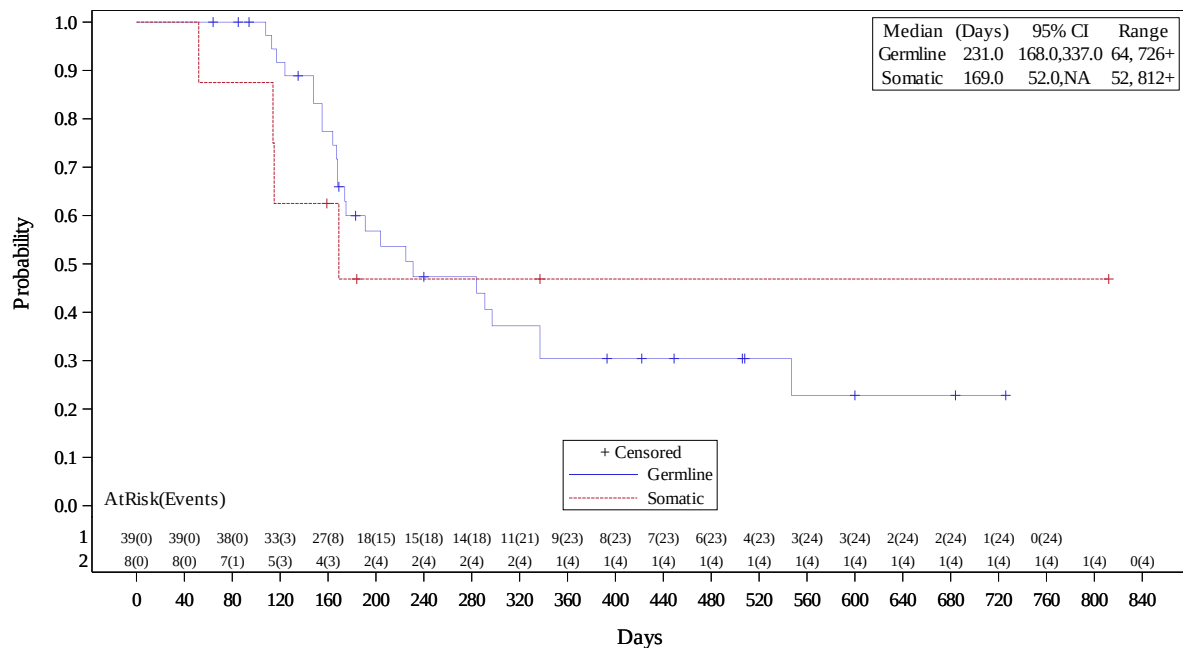


Abbildung 4-44 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Patientinnen mit gBRCA- bzw. sBRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Detektionsmethode der BRCA-Mutation (validierter Test (FMI) vs. andere Methode)

Bei Patientinnen, dessen BRCA-Mutation mittels FMI bestimmt wurde, betrug die Dauer des Ansprechens, ermittelt durch den Prüfarzt, 355,0 Tage (95%-KI [232,0; 403,0 Tage]), bei Patientinnen, deren Status mittels anderer Methoden ermittelt wurde, betrug die DoR 225,0 Tage (95%-KI [163,0; 344,0 Tage]).

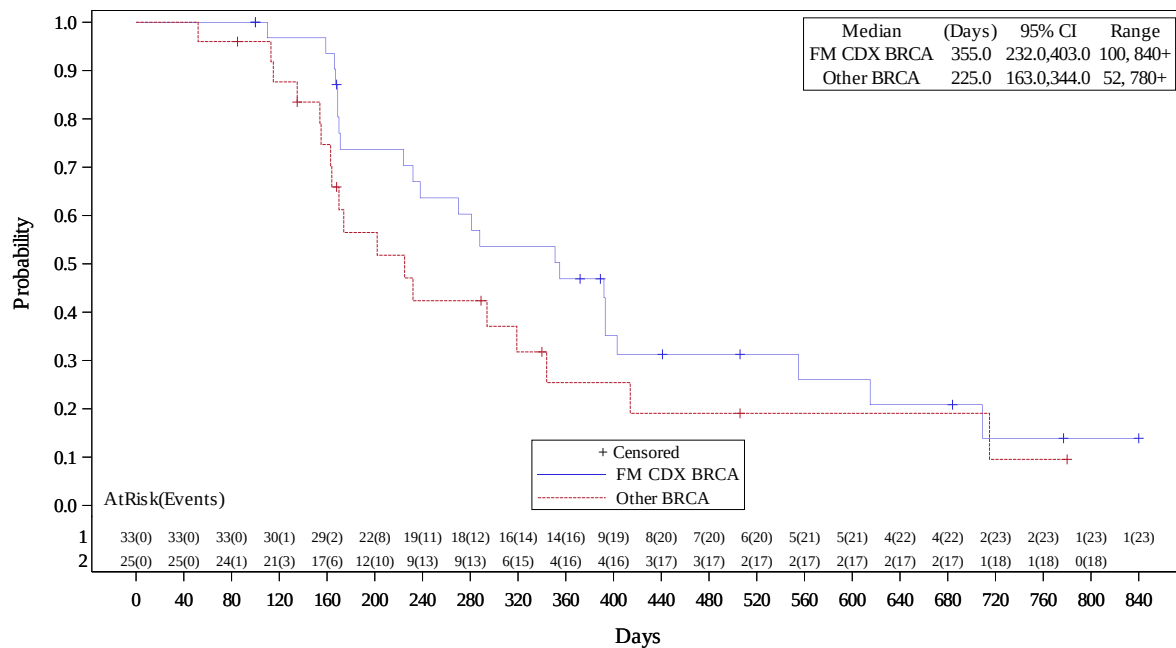
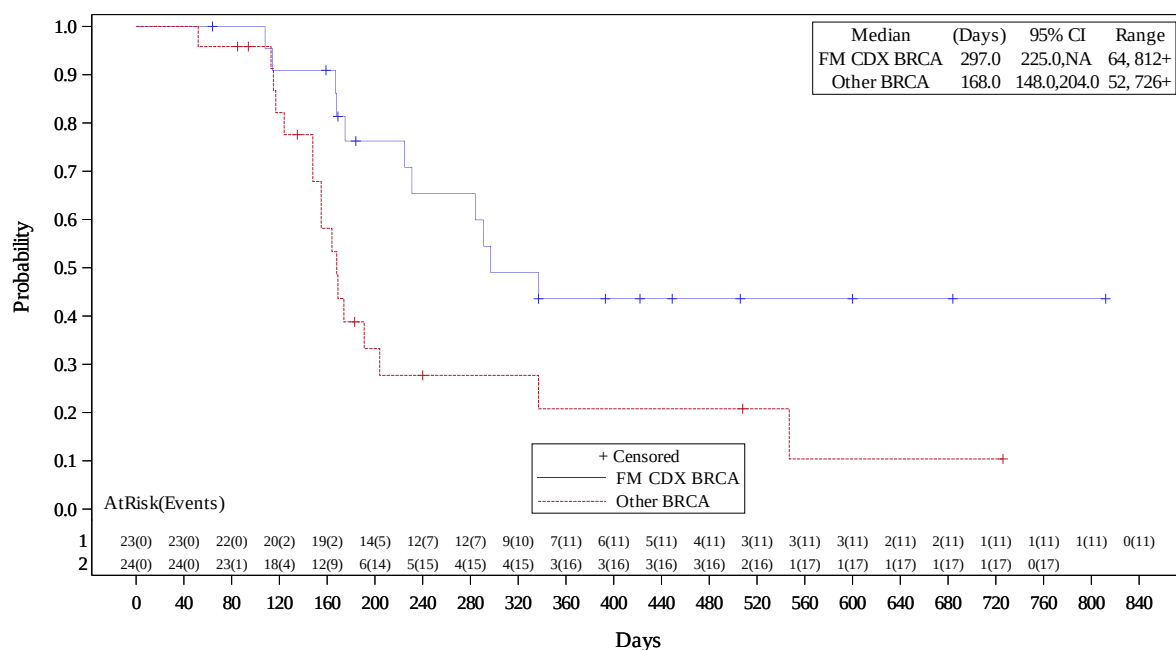


Abbildung 4-45 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Detektionsmethode der BRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Ähnliche Ergebnisse wurden durch zwei unabhängige Radiologen erhalten (FMI: 297,0 Tage, 95%-KI [225,0; NA Tage]; Radiologe 1; 337,0 Tage, 95%-KI [231,0; NA Tage]; Radiologe 2; andere Methode: 168,0 Tage, 95%-KI [148,0; 204,0 Tage]; Radiologe 1; 155,0 Tage, 95%-KI [115,0; 191,0 Tage]; Radiologe 2).



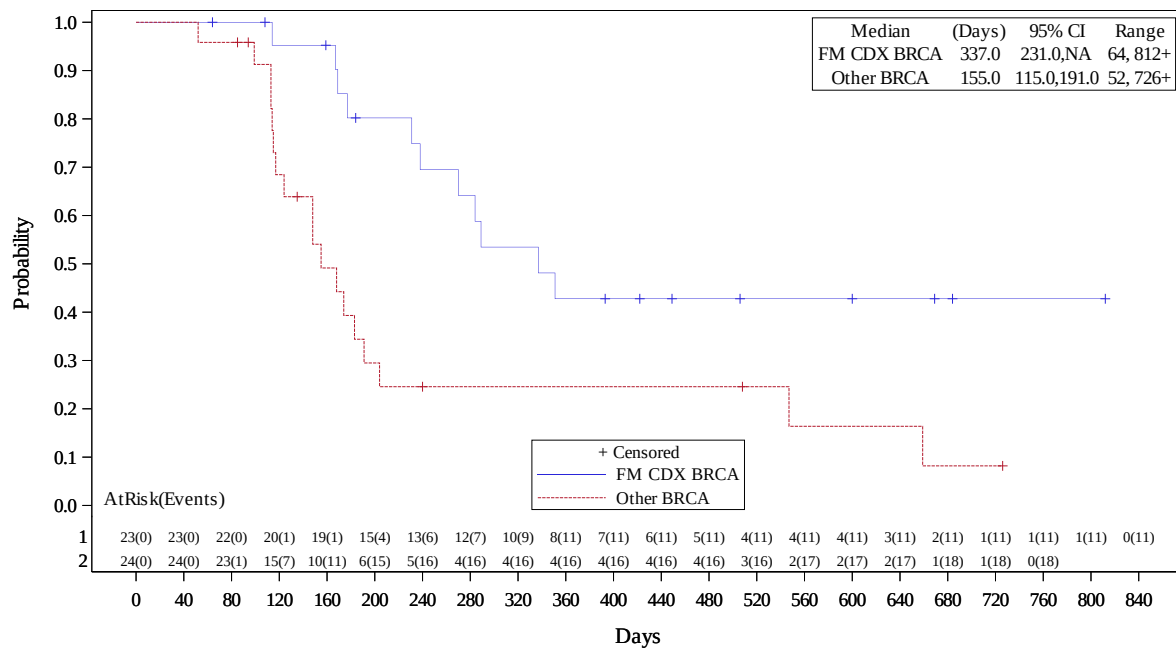


Abbildung 4-46 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Detektionsmethode der BRCA-Mutation“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime

Im Allgemeinen konnte festgestellt werden, dass eine abnehmende objektive Ansprechraten mit einer zunehmenden Anzahl an vorangegangenen Chemotherapie-Regimen zu erkennen war. Die ermittelten objektiven Ansprechraten, festgestellt durch den Prüfarzt, betrugen 88,2% (95%-KI [63,6; 98,5], N = 17), 68,3% (95%-KI [51,9; 81,9%], N = 60) und 54,7% (95%-KI [48,8; 64,4], N = 106) für Patientinnen mit 1, 2 oder ≥ 2 vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen.

Die prozentualen Werte für die Bewertung nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien betrugen 94,1% (95%-KI [71,3; 99,9%]), 80,5% (95%-KI [65,1; 91,2%]) bzw. 71,7% (95%-KI [62,1; 80,0%]). Eine Bewertung durch eine unabhängige radiologische Begutachtung konnte ebenfalls den erstgenannten Trend bezüglich der objektiven Ansprechraten bestätigen. Die ermittelten Raten betrugen 70,6% (95%-KI [44,0; 89,7%], N = 17), 56,1% (95%-KI [39,7; 71,5%], N = 41) und 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3%], N = 106) für Patientinnen mit 1, 2 oder ≥ 2 vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen.

Bezüglich der Dauer des Ansprechens hatte die Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime einen geringen Einfluss. So waren sich die durch den Prüfarzt ermittelten Werte für Patientinnen mit 2 oder mehr als 2 vorherigen Regimen (281,0 Tage, 95%-KI [174,0; 555,0 Tage] bzw. 288,0 Tage, 95%-KI [202,0; 392,0 Tage]) ähnlich. Für Patientinnen mit nur einem vorausgegangenen Chemotherapie-Regime fiel die ermittelte DoR geringer aus (224,0 Tage, 95%-KI [168,0; 234,0 Tage]). Eine Monotherapie mit Rucaparib erhöht in dieser Auswertung die mediane Zeit des Ansprechens mit zunehmender Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime.

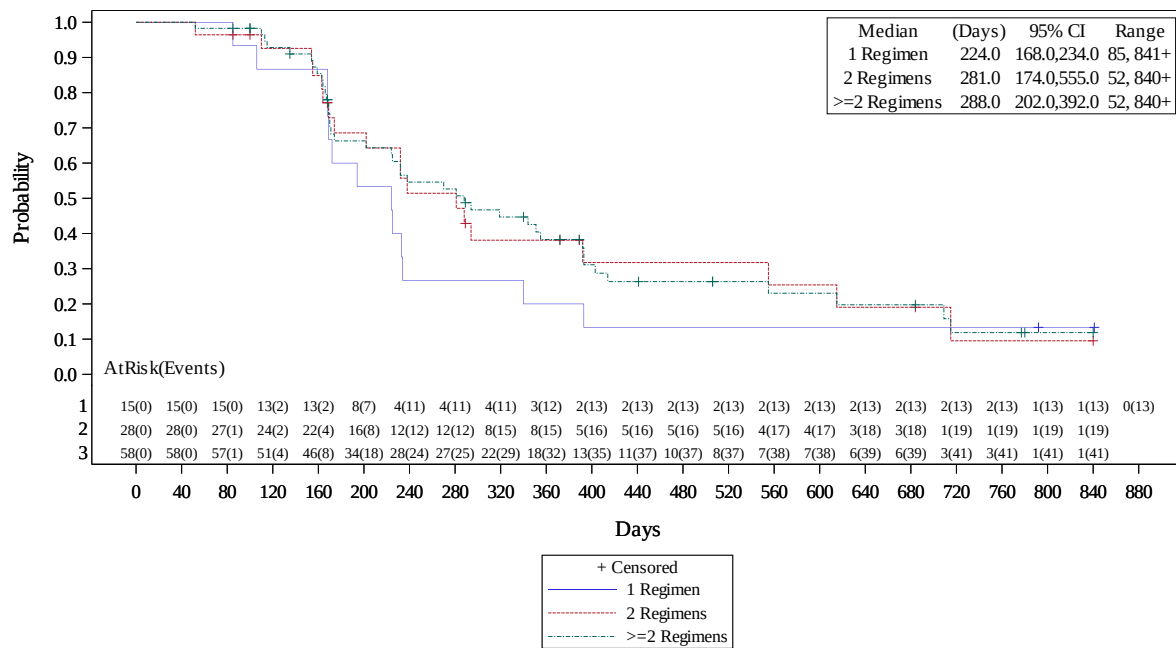


Abbildung 4-47 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Für die Evaluierung der Ansprechdauer durch zwei unabhängige Radiologen konnte kein systematischer Zusammenhang zwischen der Anzahl zuvor erhaltener Chemotherapie-Regime und der Wirksamkeit von Rucaparib als Monotherapie erkannt werden. Die medianen Zeiten wurden zu 285,0 (95%-KI [111,0; 338,0 Tage], Radiologe 1) bzw. 234,0 Tagen (95%-KI [111,0; NA Tage], Radiologe 2) für Patientinnen mit einer zuvor erhaltenen Chemotherapie bestimmt. Für Patientinnen mit zwei vorhergegangenen Chemotherapien betrug die mediane Ansprechdauer 204,0 (95%-KI [155,0; 337,0 Tage] bzw. 183,0 Tage (95%-KI [124,0; 337,0 Tage]). Patientinnen, die zwei oder mehr vorausgegangene Chemotherapie-Regime erhielten, zeigten eine mediane Dauer des Ansprechens von 225,0 (95%-KI [168,0; 337,0 Tage]), bzw. 231,0 Tagen (95%-KI [169,0; 351,0 Tage]). Die Evaluierung durch eine unabhängige radiologische Begutachtung zeigte, dass ein positiver Effekt von Rucaparib als Erhaltungstherapie sowohl bei Patientinnen mit einem vorausgegangenem als auch bei Patientinnen mit zwei oder mehr vorausgegangenen Chemotherapie-Regimen einen positiven Effekt auf die mediane Ansprechdauer hatte.

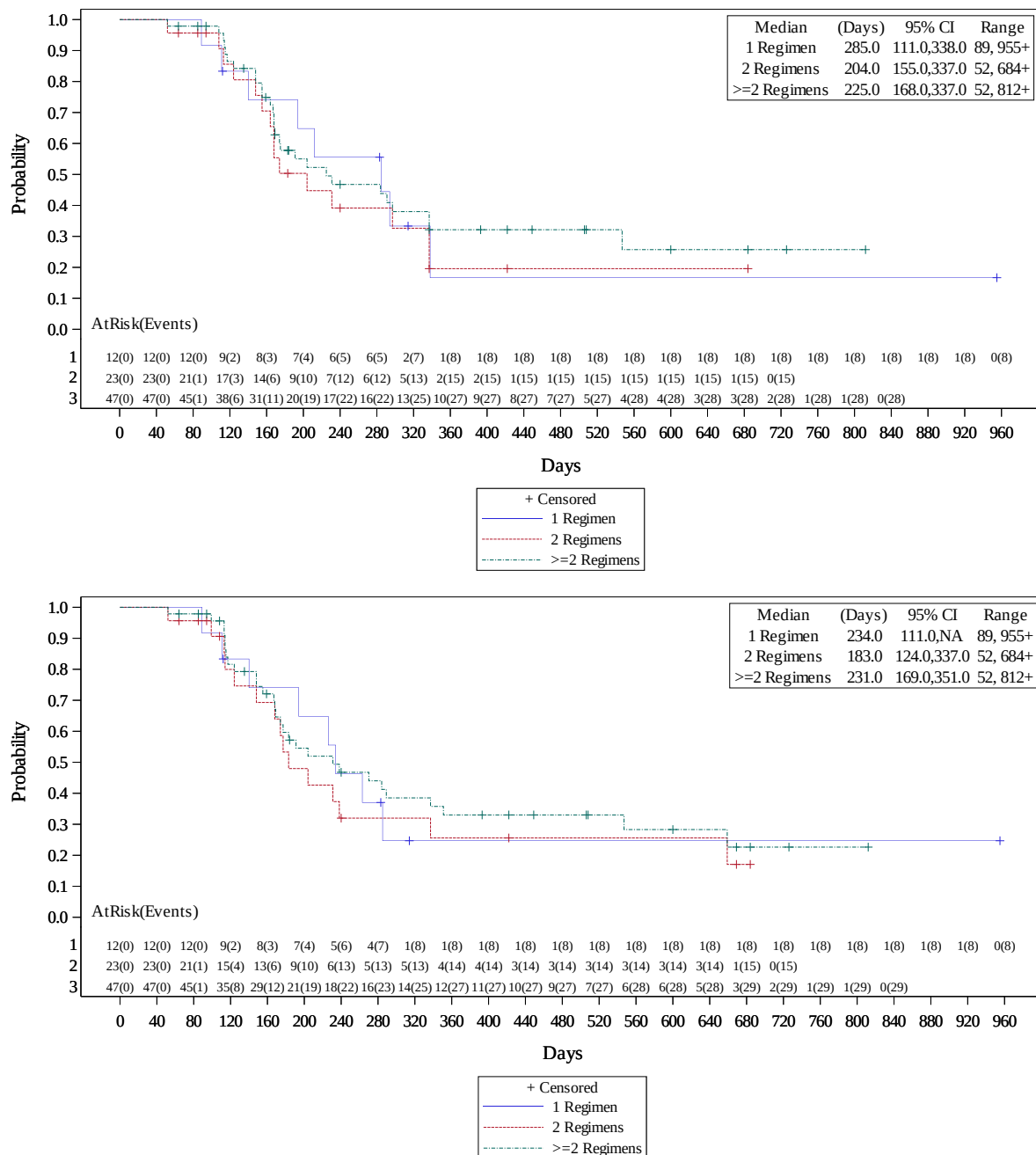


Abbildung 4-48 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie-Regime

Die Evaluierung der objektiven Ansprechraten für Patientinnen mit einer, zwei oder mehr als zwei vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie-Regimen ergab, dass eine zunehmende Zahl vorausgegangener Therapien eine Abnahme der objektiven Ansprechraten nach sich zog. Die vom Prüfarzt ermittelten Werte betrugen 88,2% (95%-KI [63,6; 98,5%], N = 17), 65,0% (95%-KI [51,6; 76,9%], N = 60) und 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%], N = 106) bei Patientinnen mit einer, zwei oder mehr als zwei vorausgegangenen Platin-basierten

Chemotherapie-Regimen. Für die objektiven Ansprechraten gemäß RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien konnte ein ähnlicher Trend erkannt werden (94,1%, 75,0%, 71,7%).

Die durch eine unabhängige radiologische Begutachtung ermittelten Werte betrugen 70,6% (95%-KI [44,0; 89,7%], N = 17), 50,0% (95%-KI [36,8; 63,2%], N = 60) und 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3%], N = 106) bei Patientinnen mit einer, zwei oder mehr als zwei vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie-Regimen. Diese Werte waren im Vergleich zu denen vom Prüfarzt erhobenen Werte verringert, zeigten jedoch denselben Trend.

Die Dauer des Ansprechens war bei Patientinnen unter Rucaparib, die zwei oder mehr vorherige Platin-basierte Chemotherapien erhielten, mit 288,0 Tagen (95%-KI [202,0; 392,0 Tage]) am höchsten. Patientinnen mit zwei vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapien zeigten eine Ansprechdauer von 238,0 Tagen (95%-KI [170,0; 351,0 Tage]), Patientinnen mit lediglich einer vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie eine Ansprechdauer von 224,0 Tagen (95%-KI [168,0; 234,0 Tage]).

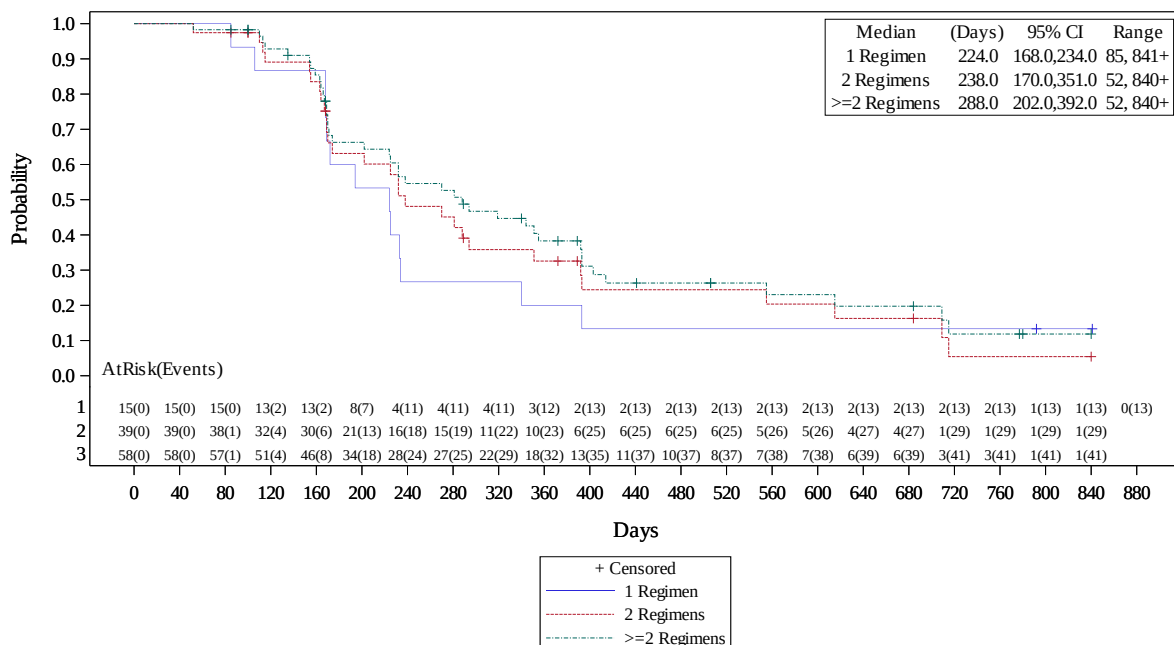


Abbildung 4-49 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Eine Beurteilung durch zwei unabhängige Radiologen zeigte zwischen der Wirksamkeit von Rucaparib und der Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapien keinen systematischen Zusammenhang, wie zuvor durch die Beurteilung des Prüfarztes. Patientinnen mit nur einem vorausgegangenen Platin-basiertem Regime zeigten mit 285,0 (95%-KI [111,0; 338,0 Tage], Radiologe 1) bzw. 234,0 Tagen (95%-KI [111,0; NA Tage], Radiologe 2) die längste mediane Dauer des Ansprechens. Mit 225,0 Tagen (95%-KI [168,0; 337,0 Tage], Radiologe 1) bzw. 231,0 Tagen (95%-KI [169,0; 351,0 Tage], Radiologe 2) folgten Patientinnen mit zwei oder mehr als zwei vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapien. Es war kein großer Unterschied zu erkennen. Bei Patientinnen mit zwei vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapien wurden die medianen Zeiten bis zum Ansprechen zu 204,0 (95%-KI [164,0; 297,0 Tage], Radiologe 1) und 183,0 Tagen (95%-KI [148,0; 270,0 Tage], Radiologe 2)

bestimmt. Es zeigt sich für Patientinnen, die mehr als zwei vorausgegangene Platin-basierte Chemotherapien erhielten, ein Vorteil unter Monotherapie mit Rucaparib.

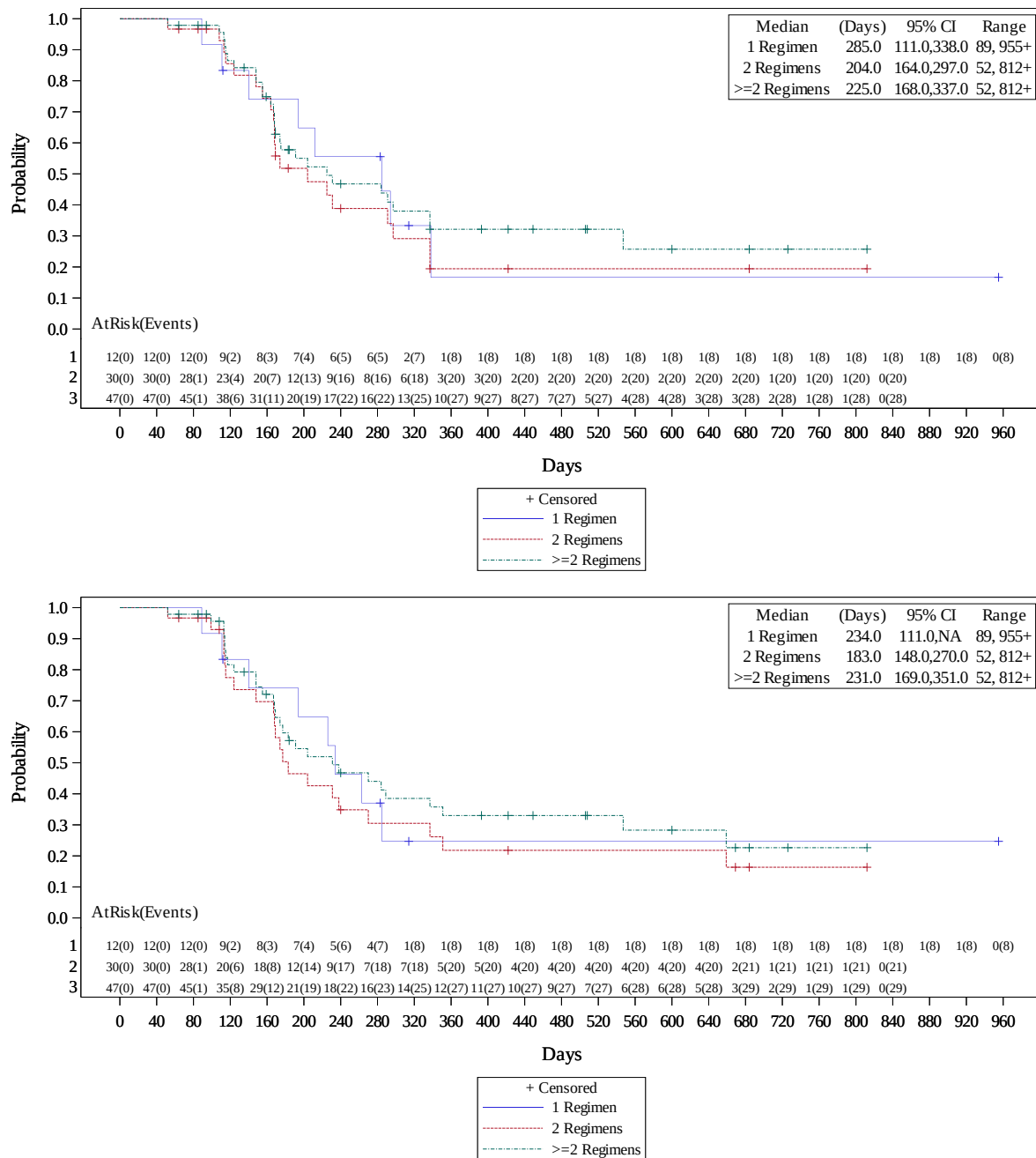


Abbildung 4-50 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie-Regime“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Einfluss des PFS nach der letzten Chemotherapie

Die Evaluierung der objektiven Ansprechrate für Patientinnen mit einem progressionsfreien Überleben (< 6 Monate, ≥ 6-12 Monate, > 12 Monate) ergab, dass ein längeres PFS direkt mit einer erhöhten objektiven Ansprechrate korreliert. Die objektive Ansprechrate betrug für

Patientinnen mit einem PFS < 6 Monaten 25,9% (95%-KI [11,1; 46,3%]), für Patientinnen mit einem PFS $\geq$ 6 - 12 Monaten 61,8% (95%-KI [47,7; 74,6%]) und für Patientinnen mit einem PFS > 12 Monate 70,8% (95%-KI [48,9; 87,4%]). Ein selbiger Trend konnte für die Evaluierung nach RECIST v1.1- und GCIG CA125-Kriterien (44,4% für PFS < 6 Monate, 78,2% für PFS $\geq$ 6-12 Monate und 87,5% PFS > 12 Monate) ermittelt werden.

Eine Bestimmung der objektiven Ansprechrates durch eine unabhängige radiologische Beurteilung zeigte gleiche Befunde (PFS < 6 Monate: 18,5%, 95%-KI [6,3; 38,1%]; PFS $\geq$ 6-12 Monate: 50,9%, 95%-KI [37,1; 64,6%]; PFS > 12 Monate: 58,3%, 95%-KI [36,6; 77,9%]).

Die Ermittlung der Dauer des Ansprechens, festgestellt durch den Prüfarzt, zeigte, dass Patientinnen mit einem PFS von mehr als 12 Monaten mit 382,5 Tagen (95%-KI [232,0; 709,0 Tage]) einen großen Vorteil gegenüber Patientinnen mit einem PFS zwischen 6 und 12 Monaten (270,0 Tage, 95%-KI [169,0; 392,0 Tage]) und Patientinnen mit einem PFS von weniger als 6 Monaten (196,0 Tage, 95%-KI [113,0; NA Tage]) zeigten.

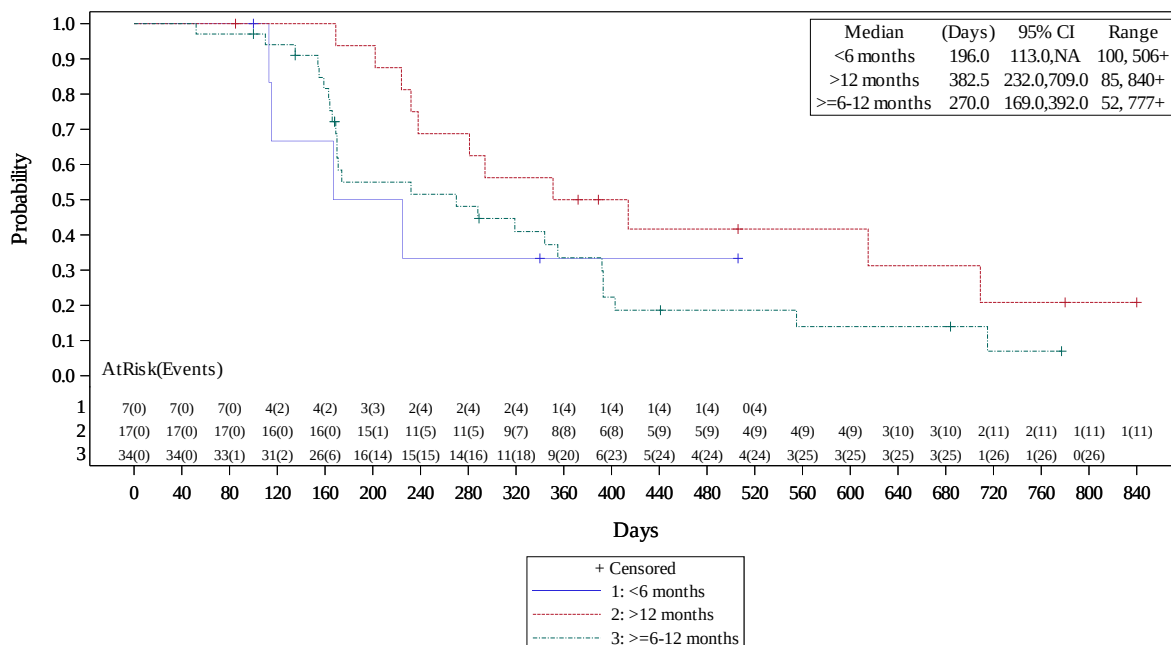


Abbildung 4-51 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Progressionsfreies Intervall“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Die Beurteilung durch zwei unabhängige Radiologen bestätigte die vom Prüfarzt festgestellten Ergebnisse. Ein längeres progressionsfreies Überleben steht in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten medianen Dauer des Ansprechens. Für Patientinnen mit einem PFS von > 12 Monaten zeigte sich die ermittelte DoR mit 547,0 (95%-KI [175,0; NA Tage], Radiologe 1), bzw. 351,0 Tagen (95%-KI [169,0; NA], Radiologe 2). Die medianen Zeiten sind bei Patientinnen mit einem PFS von $\geq$ 6-12 Monaten (225,0 Tage, 95%-KI [164,0; 337,0 Tage], Radiologe 1; 191,0 Tage, 95%-KI [168,0; 337,0 Tage], Radiologe 2) und Patientinnen mit einem PFS von weniger als 6 Monaten (167,0 Tage, 95%-KI [115,0; NA], Radiologe 1; 117,0 Tage, 95%-KI [113,0; NA Tage]) waren im Vergleich deutlich vermindert.

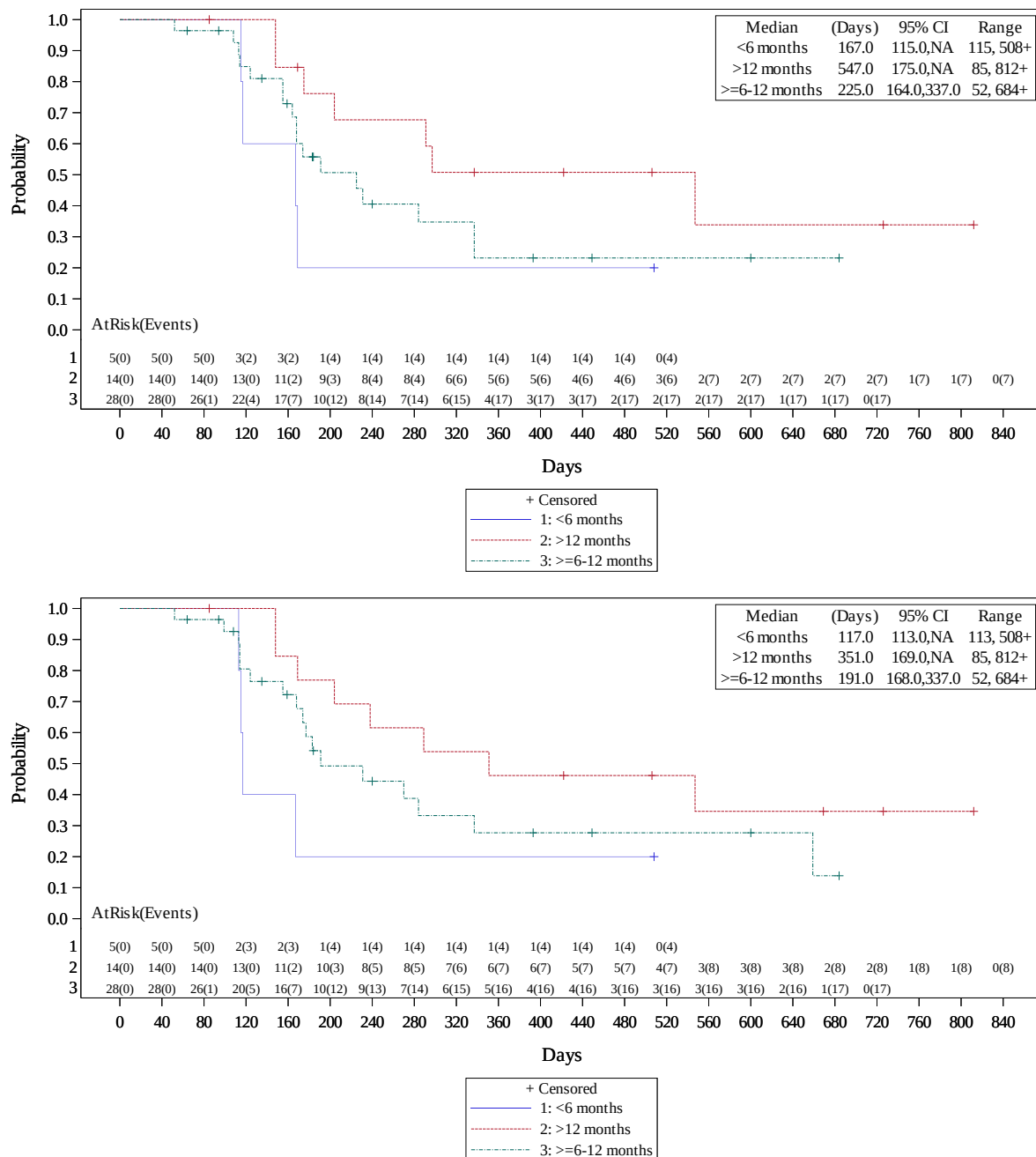


Abbildung 4-52 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Progressionsfreies Überleben“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Einfluss des Platinstatus

Die Untersuchung der objektiven Ansprechrate in Abhängigkeit des Platinstatus (refraktär, resistent, sensitiv) zeigt einen eindeutigen Trend. Die vom Prüfarzt festgestellte Ansprechrate, gemäß RECIST v1.1, betrug für platinrefraktäre Patientinnen 0,0% (95%-KI [0,0; 41,0%]), für platinresistente Patientinnen 35,0% (95%-KI [15,4; 59,2%]) und für platin-sensitive Patientinnen 64,6% (95%-KI [53,0; 75,0%]). Ein selbiger Trend konnte unter Berücksichtigung von RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien ermittelt werden (refraktär 0,0%, resistent 60,0%, sensitiv 81,0%).

Eine Überprüfung mittels einer unabhängigen radiologischen Beurteilung bestätigte den zum Prüfarzt festgestellten Trend (refraktär: 0,0%, 95%-KI [0,0; 41,0%]; resistent: 25,0%, 95%-KI [8,7; 49,1%]; sensitiv 53,2%, 95%-KI [41,6; 64,5%]).

Im Vergleich zu platinrefraktären Patientinnen (196,0 Tage, 95%-KI [113,0; NA Tage]) war die mediane Dauer des Ansprechens, festgestellt durch den Prüfarzt, mit 294,0 Tagen (95%-KI [224,0; 393,0 Tage] bei platinsensitiven Patientinnen um fast 100 Tage verlängert.

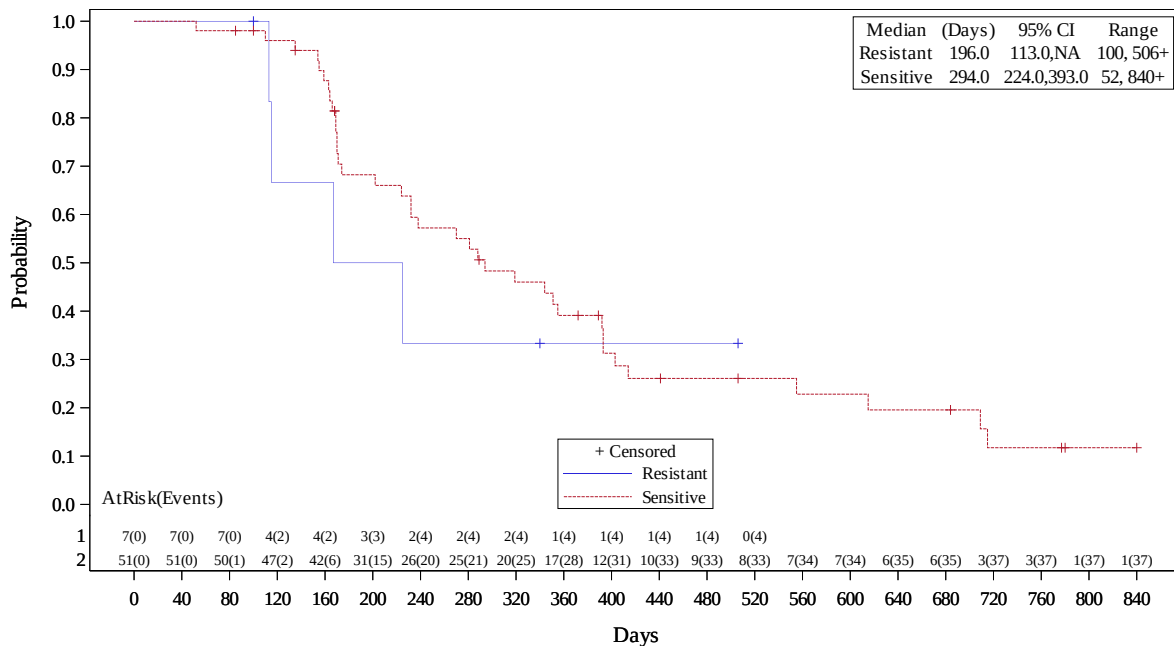


Abbildung 4-53 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (invDoR) der Subgruppe „Platinstatus“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Eine Beurteilung der Befunde durch zwei unabhängige Radiologen bestätigte die Ergebnisse des invDoR. Die Dauer des Ansprechens betrug für platinsensitive Patientinnen 284,0 (95%-KI [174,0; 337,0 Tage], Radiologe 1) bzw. 270 Tage (95%-KI [177,0; 547,0 Tage, Radiologe 2], für platinresistente Patientinnen 167,0 (95%-KI [115,0; NA Tage], Radiologe 1) bzw. 117,0 Tage (95%-KI [113,0; NA Tage]).

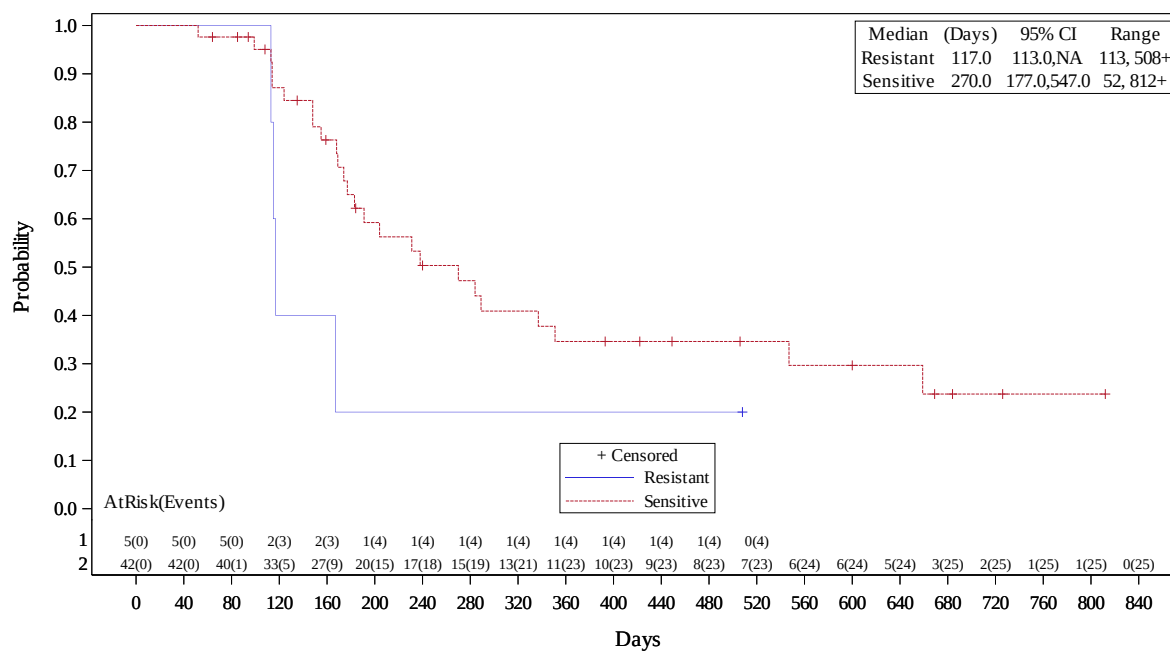
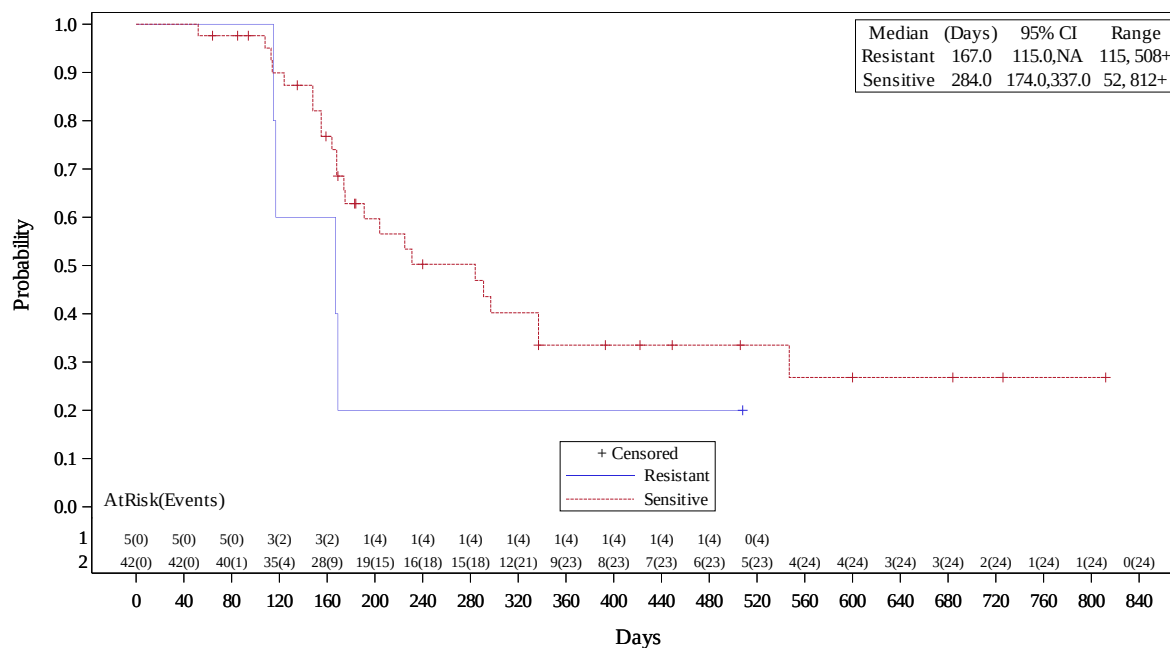


Abbildung 4-54 Kaplan-Meier Kurven für die Dauer des Ansprechens (irrDoR), festgestellt durch zwei unabhängige Radiologen (Radiologe 1 oben, Radiologe 2 unten) für die Subgruppe „Einfluss des Platinstatus“ – integrierte Wirksamkeitsanalyse.

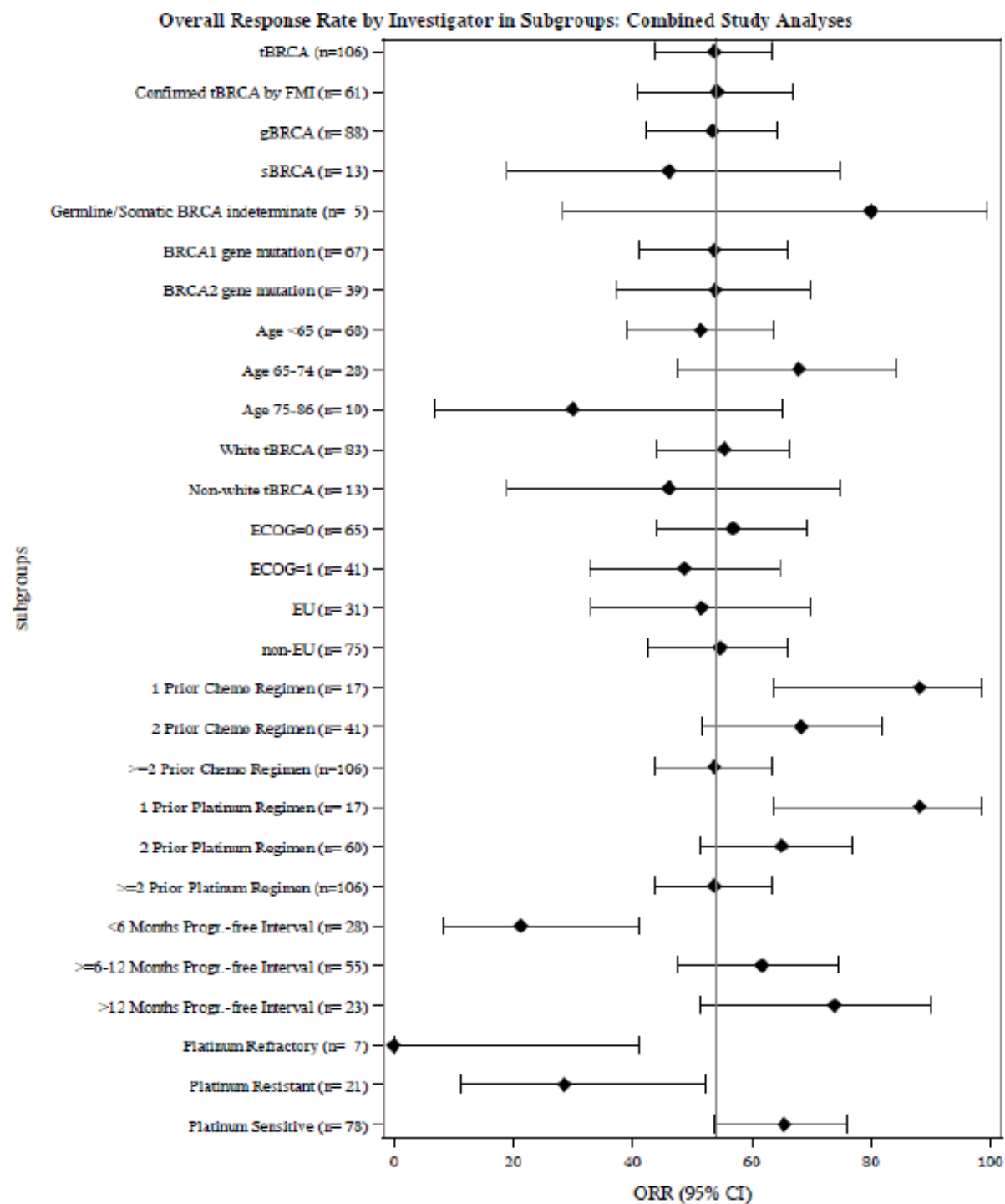


Abbildung 4-55: Forest Plot der Integrierten Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt invORR.

Subgruppenanalyse zur Sicherheit/ Verträglichkeit**ARIEL2 Teil 1****Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Altersgruppe < 65 Jahre**

Tabelle 4-77: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter < 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)

	ARIEL2 Teil 1				
	BRCA (N = 24)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 39)	Non- tBRCA- LOH- (N = 34)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 5)	Gesamt (N = 102)
Patientenzahl n (%)					
UE	24 (100)	39 (100)	34 (100)	5 (100)	102 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	5 (20,8)	11 (28,2)	10 (29,4)	1 (20,0)	27 (26,5)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	14 (58,3)	22 (56,4)	15 (44,1)	2 (40,0)	36 (35,3)
UE mit Folge Abbruch	2 (8,3)	4 (10,3)	4 (11,8)	1 (20,0)	11 (10,8)
UE mit Todesfolge	0	0	1 (2,9)	0	1 (1,0)
UE mit Folge Unterbrechung	15 (62,5)	21 (53,8)	12 (35,3)	3 (60,0)	51 (50,0)
UE mit Folge Dosisreduktion	9 (37,5)	16 (41,0)	9 (26,5)	2 (40,0)	36 (35,3)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	16 (66,7)	25 (64,1)	13 (38,2)	3 (60,0)	57 (55,9)

In der Altersgruppe < 65 Jahre erlitten alle Patientinnen aus allen betrachteten HRD-Gruppen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in allen Gruppen mit einer Inzidenz von unter 30% auf, wobei die höchsten Inzidenzen bei Patientinnen aus den **non-tBRCA-Subgruppen** detektiert wurden (28,2% non-tBRCA-LOH+, 29,4% non-tBRCA-LOH-). Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 traten in der **BRCA-Gruppe** (58,3%) und **non-tBRCA-LOH--Gruppe** (56,4%) vermehrt auf. Therapieabbrüche aufgrund von UEs traten in allen Gruppen nur selten auf (< 20%). Lediglich eine Patientin (**non-tBRCA-LOH-**) verstarb infolge der Progression eines malignen Neoplasmas. Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation war, bis auf Patientinnen aus der **non-tBRCA-LOH--Gruppe**, bei mehr als 50% der Patientinnen notwendig. Eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation war, mit Ausnahme der **non-tBRCA-LOH--Gruppe**, ebenfalls bei mehr als 50% der Patientinnen notwendig. Dabei waren die häufigsten Gründe eine Anämie und/ oder ein

niedriger/ verringerter Hämoglobinwert, sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

Im Allgemeinen waren aufgrund der relativ geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf unterschiedliche Sicherheitsdaten möglich. Alle kategorisierten UE traten in Summe bei < 65% der Patientinnen auf.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)

	ARIEL2 Teil 1				
	BRCA (N = 16)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 43)	Non- tBRCA- LOH- (N = 36)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 7)	Gesamt (N = 102)
Patientenzahl n (%)					
UE	16 (100)	43 (100)	36 (100)	7 (100)	102 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	5 (31,3)	11 (25,6)	6 (16,7)	2 (28,6)	24 (23,5)
UE $\geq$ CTCAE-Grad 3	10 (62,5)	26 (60,5)	21 (58,3)	4 (57,1)	61 (59,8)
UE mit Folge Abbruch	1 (6,3)	11 (25,6)	9 (25,0)	1 (14,3)	22 (21,6)
UE mit Todesfolge	0	0	1 (2,8)	0	1 (1,0)
UE mit Folge Unterbrechung	12 (75,0)	27 (62,8)	23 (63,9)	5 (71,4)	67 (65,7)
UE mit Folge Dosisreduktion	9 (56,3)	19 (44,2)	14 (38,9)	3 (42,9)	45 (44,1)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	12 (75,0)	29 (67,4)	23 (63,9)	5 (71,4)	69 (67,6)

Alle Patientinnen aus den BRCA- und non-tBRCA-Gruppen in der Altersklasse ≥ 65 Jahre erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in allen Gruppen bei weniger als 32% der Patientinnen auf und UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 traten ebenfalls in allen Gruppen mit einer Inzidenz von etwa 60% auf. In allen Gruppen mussten knapp bzw. teilweise deutlich weniger als 25% der Patientinnen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, in der **BRCA-Gruppe** war es lediglich eine Patientin, die die Therapie abgebrochen hat. Patientinnen mit einer BRCA-Mutation zeigten im Gegensatz zu Patientinnen aus anderen Gruppen und der Gesamtpopulation einen wesentlichen Vorteil. Wie auch in der Altersgruppe < 65 Jahre verstarb eine Patientin aus der **non-tBRCA-LOH--Gruppe** an den Folgen eines UEs (Sepsis). Eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Behandlung waren im Schnitt bei 68% der Patientinnen aus allen HRD-Gruppen notwendig.

Insgesamt zeigte sich die Inzidenz bei Patientinnen mit BRCA-Mutation, im Vergleich zu den anderen Gruppen, geringfügig erhöht.

Stellt man die Subgruppen nach dem Alter der Patientinnen, die jünger oder älter als 65 Jahre waren, gegenüber, so war im Allgemeinen ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von UEs bei Patientinnen über 65 Jahren im Vergleich zu Patientinnen unter 65 Jahren zu erkennen.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppe Rasse mit „weißen“ Patientinnen

Tabelle 4-79: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)

	ARIEL2 Teil 1				
	BRCA (N = 33)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 71)	Non- tBRCA- LOH- (N = 60)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 10)	Gesamt (N = 174)
Patientenzahl n (%)					
UE	33 (100)	71 (100)	60 (100)	10 (100)	174 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	7 (21,2)	20 (28,2)	13 (21,7)	3 (30,0)	43 (24,7)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	19 (57,6)	43 (60,6)	31 (51,7)	5 (50,0)	98 (56,3)
UE mit Folge Abbruch	3 (9,1)	14 (19,7)	9 (15,0)	1 (10,0)	27 (15,5)
UE mit Todesfolge	0	0	2 (3,3)	0	2 (1,1)
UE mit Folge Unterbrechung	21 (63,6)	42 (59,2)	28 (46,7)	6 (60,0)	97 (55,7)
UE mit Folge Dosisreduktion	14 (42,4)	28 (39,4)	20 (33,3)	4 (40,0)	66 (37,9)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	22 (66,7)	46 (64,8)	29 (48,3)	6 (60,0)	103 (59,2)

Alle Patientinnen aus der Subgruppe „weiße Patientinnen“ unabhängig des HRD-Status erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten auf die Gesamtpopulation gesehen bei ca. 25% der Patientinnen auf. Die geringste Inzidenz wurde bei Patientinnen aus der **BRCA-Gruppe** sowie der **non-tBRCA-LOH- -Gruppe** beobachtet. Die Inzidenzen der UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 waren ebenfalls für alle HRD-Gruppen auf einem vergleichbaren Level (56,3% - 60,6%). In der Gesamtheit betrachtet, wurden nur wenige Patientinnen dokumentiert, die die Studie aufgrund von aufgetretenen UEs abbrechen mussten. Patientinnen aus der **BRCA-Gruppe** waren dabei am wenigstens betroffen. Zwei Patientinnen (beide Patientinnen waren der Rasse „weiß“ zugeordnet, eine Patientin war älter und eine jünger als 65 Jahre) verstarben aufgrund eines aufgetretenen UEs, wobei beide Patientinnen der **non-**

tBRCA-LOH--Gruppe zugehörig waren. Die Häufigkeit von UE-induzierten Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen war, mit Ausnahme von Patientinnen der **non-tBRCA-LOH**--Gruppe, vergleichbar. Letztgenannte Gruppe zeigte einen Vorteil gegenüber den anderen betrachteten HRD-Gruppen mit einer Häufigkeit von unter 50%.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppe Rasse mit „nicht weißen“ Patientinnen

Tabelle 4-80: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „nicht weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 1)

	ARIEL2 Teil 1				
	BRCA (N = 5)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 7)	Non- tBRCA- LOH- (N = 6)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 2)	Gesamt (N = 20)
Patientenzahl n (%)					
UE	5 (100)	7 (100)	6 (100)	2 (100)	20 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	2 (40,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	0	6 (30,0)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	1 (20,0)	0	1 (16,7)	0	2 (10,0)
UE mit Folge Abbruch	0	1 (14,3)	2 (33,3)	1 (50,0)	4 (20,0)
UE mit Todesfolge	0	0	0	0	0
UE mit Folge Unterbrechung	4 (80,0)	5 (71,4)	4 (66,7)	2 (100)	15 (75,0)
UE mit Folge Dosisreduktion	2 (40,0)	6 (85,7)	2 (33,3)	1 (50,0)	11 (55,0)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	4 (80,0)	6 (85,7)	4 (66,7)	2 (100)	16 (80,0)

Alle Patientinnen, unabhängig von der HRD-Gruppenzugehörigkeit, erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Laufe der Studie. Insgesamt war nur eine sehr geringe Anzahl an Patientinnen der Subgruppe „nicht weiße Patientinnen“ zugehörig, entsprechend war auch die Zahl der Patientinnen in den verschiedenen Gruppen mit maximal sieben Patientinnen sehr gering. UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 traten lediglich bei zwei Patientinnen auf, jeweils eine Patientin der **BRCA**- und **non-tBRCA-LOH**-Gruppe. Tödlich verlaufende Nebenwirkungen traten in dieser Subgruppe nicht auf. Aufgrund der geringen Patientenzahlen zeigten sich UEs mit der Folge einer Dosisunterbrechung bzw. Therapieabbruchs mit $\geq 80\%$.

Im Vergleich zu den „weißen“ Patientinnen ließ sich ein häufigeres Auftreten von UEs feststellen, die zu einer Unterbrechung oder einer Dosisreduktion führten. Insgesamt lassen die

Daten für diese Subgruppe („nicht weiß“) jedoch keine eindeutigen und aussagekräftigen Aussagen zu, da die Anzahl der analysierten „nicht weißen“ Patientinnen insgesamt sehr niedrig war.

Subgruppenanalyse zur Sicherheit/ Verträglichkeit

ARIEL2 Teil 2

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Altersgruppe < 65 Jahre

Tabelle 4-81: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter < 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)

	ARIEL2 Teil 2				
	BRCA (N = 25)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 19)	Non- tBRCA- LOH- (N = 22)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 7)	Gesamt (N = 73)
Patientenzahl n (%)					
UE	25 (100)	19 (100)	22 (100)	7 (100)	73 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	6 (24,0)	4 (21,1)	3 (13,6)	4 (57,1)	17 (23,3)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	13 (52,0)	10 (52,6)	13 (59,1)	4 (57,1)	40 (54,8)
UE mit Folge Abbruch	2 (8,0)	4 (21,1)	2 (9,1)	1 (14,3)	9 (12,3)
UE mit Todesfolge	0	1 (5,3)	0	0	1 (1,4)
UE mit Folge Unterbrechung	13 (52,0)	11 (57,9)	15 (68,2)	3 (42,9)	42 (57,5)
UE mit Folge Dosisreduktion	9 (36,0)	9 (47,7)	11 (50,0)	2 (28,6)	31 (42,5)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	13 (52,0)	12 (63,2)	15 (68,2)	3 (42,0)	43 (58,9)

Wie auch in Teil 1 der Studie erlitten alle Patientinnen der Altersgruppe < 65 Jahren unabhängig von ihrer HRD-Gruppenzugehörigkeit mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Laufe der Studie. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Schnitt, vergleichbar mit den SUEs bei Patientinnen der Studie Teil 1, mit einer Inzidenz von unter 30% auf. Eine Ausnahme stellten die Patientinnen in der **non-tBRCA-LOH-unbekannt-Gruppe** dar, bei denen fast 60% der Patientinnen ein SUE erlitten. Ein Therapieabbruch konnte insgesamt bei 9 Patientinnen beobachtet werden, wobei Patientinnen der **BRCA-Gruppe** die geringste Häufigkeit für notwendige Therapieabbrüche aufwiesen. Eine Patientin (**non-tBRCA-LOH+**) verstarb infolge des Progresses einer malignen Neoplasie. Auf alle HRD-Gruppen bezogen, mussten im

Laufe der Studie weniger als 60% der Patientinnen die Therapie unterbrechen bzw. die Medikamentendosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduzieren.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre

Tabelle 4-82: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)

	ARIEL2 Teil 2				
	BRCA (N = 13)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 11)	Non- tBRCA- LOH- (N = 14)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 0)	Gesamt (N = 38)
Patientenzahl n (%)					
UE	13 (100)	11 (100)	14 (100)		38 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	5 (38,5)	5 (45,5)	5 (35,7)		15 (39,5)
UE $\geq$ CTCAE-Grad 3	8 (61,5)	8 (72,7)	10 (71,4)		26 (68,4)
UE mit Folge Abbruch	3 (23,1)	3 (27,3)	1 (7,1)		7 (18,4)
UE mit Todesfolge	0	1 (9,1)	0		1 (2,6)
UE mit Folge Unterbrechung	8 (61,5)	8 (72,7)	7 (50,0)		23 (60,5)
UE mit Folge Dosisreduktion	8 (61,5)	8 (72,7)	8 (57,1)		24 (63,2)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	10 (76,9)	8 (72,7)	8 (57,1)		26 (68,4)

Kongruent zu den Ergebnissen der ARIEL2 Teil 1 erlitten 100% der Patientinnen über 65 Jahren mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 39,5% der Patientinnen auf (bei jeweils fünf Patientinnen innerhalb der jeweiligen HRD-Gruppe). Die Anzahl von Therapieabbrüchen war insgesamt als gering anzusehen (18,4% der Patientinnen), mit den wenigsten Abbrüchen innerhalb der **non-tBRCA-LOH- -Gruppe**. Wie bereits in der Altersgruppe der unter 65-jährigen verstarb auch bei den Patientinnen, die älter als 65 Jahre waren, eine Patientin (**non-tBRCA-LOH+**) an den Folgen der Progression einer malignen Neoplasie. UE mit der Folge einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Studienmedikation traten bei insgesamt 68,4% der Patientinnen auf, wobei die wenigsten Patientinnen der **non-tBRCA-LOH- -Gruppe** betroffen waren. Die Gesamtinzidenz für die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse war für die Altersgruppe ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patientinnen < 65 Jahren erhöht.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppe Rasse für „weiße“ Patientinnen

Tabelle 4-83: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)

	ARIEL2 Teil 2				
	BRCA (N = 27)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 17)	Non- tBRCA- LOH- (N = 25)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 6)	Gesamt (N = 75)
Patientenzahl n (%)					
UE	27 (100)	17 (100)	25 (100)	6 (100)	75 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	8 (29,6)	4 (23,5)	5 (20,0)	4 (66,7)	21 (28,0)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	17 (63,0)	10 (58,8)	15 (60,0)	4 (66,7)	46 (61,3)
UE mit Folge Abbruch	4 (14,8)	4 (23,8)	2 (8,0)	1 (16,7)	11 (14,7)
UE mit Todesfolge	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,3)
UE mit Folge Unterbrechung	16 (59,3)	11 (74,7)	13 (52,0)	3 (50,0)	43 (57,3)
UE mit Folge Dosisreduktion	13 (48,1)	10 (58,8)	10 (40,0)	2 (33,3)	35 (46,7)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	17 (63,0)	12 (70,6)	13 (52,0)	3 (50,0)	45 (60,0)

Wie bereits in Teil 1 der Studie beschrieben, erlitten alle Patientinnen während der Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der **BRCA und non-tBRCA-LOH+/- -Gruppe** bei unter 30% der Patientinnen auf. Eine Ausnahme bildete die Gruppe **non-tBRCA-LOH-unbekannt**, bei der nahezu 70% der Patientinnen ein SUE erlitt. Da dieser Gruppe allerdings nur sechs Patientinnen zugeordnet waren, könnte von einem Einfluss der geringen Anzahl an Patientinnen ausgegangen werden. UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 traten in allen Gruppen mit vergleichbaren Inzidenzen um 60% auf. Die Anzahl an Therapieabbrüchen ist mit 14,7% der Patientinnen gering, aus jeder Gruppe waren es maximal vier Patientinnen. Eine Patientin verstarb an den Folgen der Progression einer malignen Neoplasie (**non-tBRCA-LOH+**). Insgesamt erlitten 45 Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, aufgrund dessen die Medikation unterbrochen oder die Dosis reduziert werden musste.

Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppe Rasse für „nicht weiße“ Patientinnen

Tabelle 4-84: Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit in der Subgruppe „nicht-weiße“ Patientinnen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARIEL2 Teil 2)

	ARIEL2 Teil 2				
	BRCA (N = 4)	Non- tBRCA- LOH+ (N = 1)	Non- tBRCA- LOH- (N = 3)	Non- tBRCA- LOH unbekannt (N = 0)	Gesamt (N = 8)
Patientenzahl n (%)					
UE	4 (100)	1 (100)	3 (100)		8 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	2 (50,0)	0	1 (33,3)		3 (37,5)
UE ≥ CTCAE-Grad 3	2 (50,0)	0	3 (100)		5 (62,5)
UE mit Folge Abbruch	1 (25,0)	0	0		1 (12,5)
UE mit Todesfolge	0	0	0		0
UE mit Folge Unterbrechung	3 (75,0)	0	3 (100)		6 (75,0)
UE mit Folge Dosisreduktion	1 (25,0)	0	3 (100)		4 (50,0)
UE mit Folge Dosisreduktion oder Unterbrechung	3 (75,0)	0	3 (100)		6 (75,0)

Die Gesamtzahl an Patientinnen aus der Subgruppe „nicht weiße Patientinnen“ war sehr gering, mit acht Patientinnen in dieser Gruppe. Alle acht Patientinnen erlitten während des bisherigen Studienverlaufs mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Das Auftreten verschiedener UEs war, bis auf wenige Ausnahmen, in allen drei betrachteten HRD-Gruppen (ohne non-tBRCA-LOH unbekannt) sehr ähnlich. Eine genaue Differenzierung zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Gesamtzahl nicht möglich.

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien ARIEL2 und Studie10 2A bzw. der integrierten Wirksamkeitsanalyse***Zusammenfassung für die Dimension „Mortalität“******Gesamtüberleben***

Zum Zeitpunkt der aktuellen Datenschnitte der Studien ARIEL2 (29.02.2016) und Studie10 Teil 2A (30.11.2015) waren keine Analysen zur Bestimmung der Mortalität geplant. Diese werden bei Abschluss der Studien (geplantes Studienende im Juni 2019 für ARIEL2 bzw. April 2019 für Studie10) evaluiert und im finalen Bericht aufgeführt.

Zusammenfassung für die Dimension „Morbidity“

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidity aus ARIEL2 und Studie10 Teil 2A bzw. der integrierten Wirksamkeitsanalyse – weitere Untersuchungen

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A	IEA
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 200)	BRCA (N = 37)	Gesamt (N = 109)	Gesamt (N = 40)	Gesamt (N = 106)
Median [95%-KI]						
Morbidity						
Progressionsfreies Überleben (invPFS)	343 Tage [248; 448]	-	-	-	-	289 Tage [226,0; 337,0]
Objektive Ansprechrates (invORR)	80,0% [64,4; 90,9%]	33,0% [26,8; 40,0]	40,5% [24,8; 57,9]	15,6% [9,4; 23,8]	62,5% [45,8; 77,3]	54,7% [44,8; 64,4]
Objektive Ansprechrates (irrORR)	-	-	-	-	-	44,3% [34,7; 54,3]
Dauer des Ansprechens (invDoR)	243 Tage [194; 392]	-	169 Tage [113; NA]	-	238 Tage [170; 319]	288 Tage [202; 392]
Dauer des Ansprechens (irrDoR)	-	-	-	-	-	231 Tage [168; NA] ^a [169; 659] ^a
^a Die unabhängige radiologische Beurteilung des Endpunktes „DoR“ erfolgte durch zwei unabhängige Radiologen.						

Progressionsfreies Überleben (invPFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in **ARIEL2 Teil 1** für die Sicherheitspopulation erhoben. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress betrug für die BRCA-Gruppe 343 Tage (95%-KI [248; 448 Tage]). Im Vergleich zur HRD-negativen Gruppe (non-tBRCA-LOH-) zeigte sich für Patientinnen aus der BRCA-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil (HR 0,248; 95%-KI [0,151; 0,407]; $p < 0,0001$) bezüglich der Zeit bis zu einem ersten Progress nach Beginn der Monotherapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress betrug für die HRD-positive Gruppe (non-tBRCA-LOH+) 174 Tage (95%-KI [161; 232 Tage]). Im Vergleich zur HRD-negativen Gruppe (non-tBRCA-LOH-) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR 0,556; 95%-KI [0,384; 0,805]; $p = 0,0019$). Die Daten der **integrierten Wirksamkeitsanalyse** bezüglich der durch den Prüfarzt festgestellten progressionsfreien Zeit betrug bei der Gesamtpopulation 289,0 Tage (95%-KI [226,0; 337,0 Tage]).

Objektive Ansprechrate

Ein Ansprechen auf die Monotherapie mit Rucaparib wurde in allen HRD-Gruppen beobachtet. Der größtmögliche Vorteil zwischen den analysierten Populationen konnte für Patientinnen mit BRCA-Mutation festgestellt werden (**ARIEL2 Teil 1 und 2**). Die objektive Ansprechrate betrug für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation 80,0% (95%-KI [64,4; 90,9%]) in Teil 1 der Studie bzw. 40,5% (95%-KI [24,8; 57,9%]) in Teil 2 der Studie. Für die Gesamtpopulation der einzelnen Studienteile 1 bzw. 2 lagen die Ansprechraten bei 33,0% (95%-KI [26,8; 40,0%]) bzw. 15,6% (95%-KI [9,4; 23,8%]). In **Teil 2A der Studie10** konnte eine objektive Ansprechrate von insgesamt 62,5% festgestellt werden (95%-KI [45,8; 77,3%]). Aus den Daten der **integrierten Wirksamkeitsanalyse** konnte eine objektive Ansprechrate von 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]) durch den Prüfarzt und eine objektive Ansprechrate von 44,3% (95%-KI [34,7; 54,3%]) durch eine unabhängige radiologische Überprüfung festgestellt werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Rucaparib zeigte, dass die objektive Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben eng miteinander in Verbindung stehen.

Dauer des Ansprechens

Das mediane Ansprechen der Patientinnen aus der BRCA-Gruppe in **Teil 1 und Teil 2 der ARIEL2 Studie** betrug 7,7 Monate (95%-KI [194; 392 Tage]) bzw. 5,6 Monate (95%-KI [113; NA Tage]). In **Studie10 Teil 2A** wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,8 Monaten (95%-KI [170; 319 Tage]) dokumentiert. Aus den Daten der **integrierten Wirksamkeitsanalyse** wurde eine Ansprechdauer von 9,7 Monaten (95%-KI [202; 392 Tage]) beobachtet. Die Evaluierung dieses Endpunktes wurde zudem von zwei unabhängigen Radiologen durchgeführt. Die ermittelte mediane Ansprechdauer wurde jeweils zu 231 Tagen (95%-KI [168; NA Tage], Radiologe 1, 95%-KI [169; 659 Tage], Radiologe 2) bestimmt. Dadurch konnte festgestellt werden, dass die Ergebnisauswertung des medianen Ansprechens robust zu sein scheint, da beide Radiologen bei der Bewertung der CT-Scans und der Bestimmung der medianen Dauer des Ansprechens miteinander übereinstimmten.

Ansprechen der Zielläsionen

In den hier beschriebenen Studien mit Rucaparib konnte bei allen analysierten Patientinnen, die zu Studieneintritt eine messbare Erkrankung aufwiesen, eine mehr als 50%ige Reduktion der Durchmesser der Zielläsionen unter der Therapie mit Rucaparib erreicht werden.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

In allen hier betrachteten Studien mit Rucaparib konnte ein generelles Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. In Teil 1 der **ARIEL2** Studie wurde ein Ansprechen bei allen Patientinnen nach 30 Wochen Behandlung dokumentiert, in Teil 2 der Studie konnte dieses bereits während des Zyklus 9 (< 30 Wochen) festgestellt werden. In **Studie10 Teil 2A** war bereits bei Zyklus 6 ($\leq$ 20 Wochen) ein Ansprechen auf die Behandlung mit Rucaparib zu beobachten.

Zusammenfassung für die Dimension „Sicherheit/ Verträglichkeit“

Insgesamt zeigte sich in der Auswertung der Studien, dass Rucaparib als Monotherapie von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert wurde, wobei das Nebenwirkungsprofil überschaubar und gut handzuhaben war.

Die am häufigsten, nicht-hämatologischen, Nebenwirkungen waren Übelkeit, kombinierte Asthenie/Fatigue und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Im Allgemeinen traten diese Nebenwirkungen häufiger als andere Nebenwirkungen auf. Insbesondere traten die vom G-BA als besonders patientenrelevant angesehenen Nebenwirkungen (Übelkeit, Fatigue und Abdominalschmerzen) häufiger als andere dokumentierte Nebenwirkungen auf, jedoch nicht in bedeutend hohen Schweregraden. Die Nebenwirkungen Fatigue und Übelkeit mit einem Schweregrad von 3 und höher traten in den jeweiligen Studien mit einer Häufigkeit von unter 15% bzw. 10% der Patientinnen auf. Hier muss zudem beachtet werden, dass nicht nur die Monotherapie mit Rucaparib ein Auslöser für Nebenwirkungen sein konnte, es sind zudem die Spätfolgen von mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapien zu berücksichtigen, welche sich langfristig auf den Organismus auswirken und ebenfalls zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen können. Es ist davon auszugehen, dass die mit der Chemotherapie verbundenen Belastungen für den Organismus einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib hatten.

Hämatologische Erkrankungen, wie z.B. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems oder Anämie traten ebenfalls häufig auf, es konnte aufgrund oftmals ähnlicher Inzidenzen in der BRCA-Gruppe und der Gesamtpopulation (ARIEL2) kein Nachteil für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation erkannt werden. In Teil 1 der Studie ARIEL2 waren insgesamt 14 Patientinnen transfusionspflichtig und erhielten mindestens eine Bluttransfusion. Hauptgründe für die Behandlung waren aufgetretene Anämien bzw. verringerte Hämoglobinwerte. In Teil 2 der Studie ARIEL2 erhielten 35 Patientinnen mindestens eine Bluttransfusion. Die Gründe für eine jeweilig notwendige Transfusion lagen in aufgetretener Anämie oder in verringerten Hämoglobinwerten begründet.

Der überwiegende Teil der aufgetretenen Nebenwirkungen konnten als „nicht schwerwiegend“ kategorisiert werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten, auf die Gesamtpopulation gesehen, bei weniger als 29% der Patientinnen auf. Fatale Nebenwirkungen wurden in den Studien ARIEL2 und Studie10 nur von einem sehr geringen Teil der Patientinnen erfahren (7/357). Ursache des tödlichen Ausgangs waren in den häufigsten Fällen die Progression eines malignen Neoplasmas. Weitere Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren das Auftreten einer Sepsis und einer Hybernatriämie.

Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass Rucaparib als Monotherapie von einem großen Teil der Patientinnen gut vertragen wurde und Rucaparib ein überschaubares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil aufweisen konnte.

Von den 106 Patientinnen aus der integrierten Wirksamkeitsanalyse brachen 76 Patientinnen (71,7%) die Studie ab. Gründe waren eine Krankheitsprogression (67 Patientinnen, 70,5%), klinische Progression (9 Patientinnen, 9,5%), unerwünschte Ereignisse (11 Patientinnen, 11,6%), Entscheidung des Arztes (2 Patientinnen, 2,1%), Rücktritt der Studienteilnehmerinnen (4 Patientinnen, 4,2%), oder sonstige Gründe (2 Patientinnen, 2,1%). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts setzten 11 Patientinnen (10,4%) die Studie fort.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit/ Verträglichkeit aus der ARIEL2 und Studie10 Teil 2A bzw. der integrierten Wirksamkeitsanalyse

	ARIEL2 Teil 1		ARIEL2 Teil 2		Studie10 Teil 2A	IEA
	BRCA (N = 40)	Gesamt (N = 204)	BRCA (N = 38)	Gesamt (N = 111)	Gesamt (N = 42)	Gesamt (N = 106)
Patientenzahl n (%)						
Unerwünschte Ereignisse						
UE	40 (100,0)	204 (100,0)	38 (100,0)	111 (100,0)	42 (100,0)	106 (100)
SUE	10 (25,0)	51 (25,0)	11 (28,0)	32 (28,8)	17 (40,5)	38 (35,8)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	24 (60,0)	114 (55,9)	16 (42,1)	53 (47,7)	35 (83,3)	77 (72,6)
Therapieabbruch aufgrund von UE	3 (7,5)	33 (16,2)	5 (13,2)	16 (14,4)	9 (21,4)	22 (20,8)
Tod aufgrund von UE	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,8)
Unterbrechung aufgrund von UE	27 (67,5)	118 (57,8)	21 (55,3)	65 (58,6)	27 (64,3)	69 (65,1)
Dosisreduktion aufgrund von UE	18 (45,0)	81 (39,7)	17 (44,7)	55 (49,5)	29 (69,0)	61 (57,5)
Ausgewählte unerwünschte Ereignisse						
System Organ Class						
Preferred Term						
Erkrankungen des	40 (100,0)	197 (96,6)	35 (92,1)	101 (91,0)	41 (97,6)	102 (96,2)
Gastrointestinaltraktes						
Übelkeit	33 (82,5)	161 (78,9)	29 (76,3)	83 (74,8)	35 (83,3)	89 (84,0)
Erbrechen	21 (52,5)	90 (44,1)	17 (44,7)	50 (45,0)	23 (54,8)	59 (55,7)
Flatulenz	3 (7,5)	13 (6,4)	0 (0)	0 (0)	4 (9,5)	7 (6,6)
Abdominalschmerzen	14 (35,0)	59 (28,9)	14 (36,8)	36 (32,4)	18 (42,9)	47 (44,3)
Ileus	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aszites	3 (7,5)	13 (6,4)	1 (2,6)	4 (3,6)	2 (4,8)	5 (4,7)
Komb. Asthenie / Fatigue	31 (77,5)	156 (76,5)	32 (84,2)	85 (76,6)	36 (85,7)	89 (84,0)

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

Asthenie	5 (12,5)	23 (11,3)	13 (34,2)	35 (31,5)	13 (31,0)	33 (31,1)
Fatigue	27 (67,5)	140 (68,6)	21 (55,3)	53 (47,7)	29 (69,0)	67 (63,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (47,5)	80 (39,2)	22 (57,9)	59 (53,2)	31 (73,8)	65 (61,3)
Anämie	17 (42,5)	68 (33,3)	21 (55,3)	53 (47,7)	30 (71,4)	61 (57,5)
Thrombozytopenie	6 (15,0)	22 (10,8)	3 (7,9)	13 (11,7)	9 (21,4)	14 (13,2)

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen*Endpunkte der Dimension „Sicherheit/ Verträglichkeit“ – ARIEL2*

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes Sicherheit/ Verträglichkeit aus ARIEL2 – weitere Untersuchungen

Studie / Subgruppe	Patientenzahl	UE	SUE	UE CTCAE ≥ 3	Abbruch	Tod	Unterbrechung	Dosisreduktion	Dosisreduktion / Unterbrechung
ARIEL2 Teil 1									
Alter < 65 Jahre	102	102 (100)	27 (26,5)	53 (52,0)	11 (10,8)	1 (1,0)	51 (50,0)	36 (35,3)	57 (55,9)
Alter $\geq$ 65 Jahre	102	102 (100)	24 (23,5)	61 (59,8)	22 (21,6)	1 (1,0)	67 (65,7)	45 (44,1)	69 (67,6)
Weiß	174	174 (100)	43 (24,7)	98 (56,3)	27 (15,5)	2 (1,1)	97 (55,7)	66 (37,9)	103 (59,2)
Nicht weiß	20	20 (100)	6 (30,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	0 (0,0)	15 (75,0)	11 (55,0)	16 (80,0)
BRCA1	29	29 (100)	8 (27,6)	16 (55,2)	3 (10,3)	0 (0,0)	18 (62,1)	14 (48,3)	19 (65,5)
BRCA2	11	11 (100)	2 (18,2)	8 (72,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (81,8)	4 (36,4)	6 (54,5)
gBRCA	20	20 (100)	2 (10,0)	14 (70,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (75,0)	11 (55,0)	16 (80,0)
sBRCA	19	19 (100)	8 (42,1)	9 (47,4)	3 (15,8)	0 (0,0)	11 (57,9)	7 (36,8)	11 (57,9)
s/gBRCA_unbekannt	1	1 (100)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100)
ARIEL2 Teil 2									
Alter < 65 Jahre	73	73 (100)	17 (23,3)	40 (54,8)	9 (12,3)	1 (1,4)	42 (57,5)	31 (42,5)	43 (58,9)
Alter > 65 Jahre	38	38 (100)	15 (39,5)	26 (68,4)	7 (18,4)	1 (2,6)	23 (60,5)	24 (63,2)	26 (68,4)
Weiß	75	75 (100)	21 (28,0)	46 (61,3)	11 (14,7)	1 (1,3)	43 (57,3)	35 (46,7)	45 (60,0)
Nicht weiß	8	8 (100)	3 (37,5)	5 (62,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	6 (75,0)	4 (50,0)	6 (75,0)

Studie / Subgruppe	Patientenzahl	UE	SUE	UE CTCAE ≥ 3	Abbruch	Tod	Unterbrechung	Dosisreduktion	Dosisreduktion / Unterbrechung
BRCA1	16	16 (100)	5 (31,3)	7 (43,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	10 (62,5)	8 (50,0)	10 (62,5)
BRCA2	22	22 (100)	6 (27,3)	11 (50,0)	3 (13,6)	0 (0,0)	11 (50,0)	9 (40,9)	13 (59,1)
gBRCA	30	30 (100)	9 (30,0)	16 (53,3)	3 (10,0)	0 (0,0)	16 (53,3)	11 (36,7)	17 (56,7)
sBRCA	4	4 (100)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	3 (75,0)
s/gBRCA_unbekannt	4	4 (100)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	3 (75,0)	2 (50,0)

In der Studie **ARIEL2** wurden die Subgruppen Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Rasse (weiße Patientinnen, nicht weiße Patientinnen), Mutationsstatus (BRCA1 und BRCA2, sBRCA und gBRCA), hinsichtlich aufgetretener **unerwünschter Ereignisse** bei der Behandlung mit Rucaparib untersucht.

Insgesamt zeigte sich, trotz teils geringer Patientenzahlen in einzelnen Subgruppen, dass unerwünschte Ereignisse bei älteren Patientinnen im Allgemeinen mit einer erhöhten Häufigkeit auftraten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten dabei in beiden Studienteilen der ARIEL2 Studie häufiger bei Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren auf, vergleichbare Ergebnisse konnten für UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 beobachtet werden. Fatale UEs wurden lediglich bei jeweils zwei Patientinnen in beiden Studienteilen beobachtet. Grund für das Versterben der Patientinnen war in einem Falle eine Sepsis (eine einzelne Patientin aus Teil 1) und in drei weiteren Fällen eine Progression eines malignen Neoplasmas (eine Patientin aus Teil 1, zwei Patientinnen aus Teil 2). Aufgrund der geringen Patientenzahlen innerhalb der Subgruppe der „nicht weißen“ Patientinnen im Vergleich zu den „weißen“ Patientinnen, war eine Evaluierung und ein Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen in der Subgruppe Rasse schwierig. Unerwünschte Ereignisse traten bei Patientinnen mit gBRCA-Mutation häufiger auf als bei Patientinnen mit einer sBRCA-Mutation. Die Inzidenzen von aufgetretenen Nebenwirkungen bei Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation waren vergleichbar. Insgesamt zeigte sich bei der Auswertung der Subgruppenanalysen, dass Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert wurde und zudem ein überschaubares und gut zu handhabendes Nebenwirkungsprofil aufwies. Der überwiegende Teil der aufgetretenen Nebenwirkungen konnte als „nicht schwerwiegend“ eingestuft werden.

*Endpunkte der Dimension „Morbidity“**Objektive Ansprechrate – ARIEL2 und Studie10 Teil 2A*

Tabelle 4-88: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate der Subgruppenanalyse der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A – weitere Untersuchungen

Objektive Ansprechrate	ARIEL2		Studie10
	Teil 1	Teil 2	Teil 2A
ORR (%) [95%-KI]			
BRCA1	79,3 [60,3; 92,0]	25,0% [7,3; 52,4]	65,5 [45,7; 82,1]
BRCA2	81,8 [48,8; 97,7]	50,0% [28,2; 71,8]	54,5 [23,4; 83,3]
sBRCA	85,0% [62,1; 96,8]	36,7% [19,9; 56,1]	-
gBRCA	73,7% [48,8; 90,9]	25,0% [0,6; 80,6]	-
PFI > 6-12 Monate	-	-	65,7% [37,4; 74,5]
PFI > 12 Monate	-	-	80,0% [44,4; 97,5]

Eine weitere Subgruppenanalyse bezog sich auf die Auswertung der „**objektiven Ansprechrate**“ zwischen Patientinnen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation sowie zwischen Patientinnen mit einer Keimbahn- oder somatischen BRCA-Mutation (sBRCA, gBRCA). Die objektive Ansprechrate für Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation wurde in Form einer Subgruppenanalyse sowohl bei Patientinnen der ARIEL2 als auch der Studie10 (Teil 2A) evaluiert. Für Patientinnen mit gBRCA-Mutation zeigte sich bezüglich der objektiven Ansprechrate nach RECIST v.1.1 (Teil 1: 85,0% gBRCA; 19,0% sBRCA, Teil 2: 36,7% gBRCA; 25,0% sBRCA) in beiden Teilen der ARIEL2 ein Vorteil. Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation zeigten in Bezug auf das objektive Ansprechen einen Vorteil gegenüber Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation (ARIEL2, Teil 2).

In **Teil 2A der Studie10** konnten in der Subgruppenanalyse für die „**objektive Ansprechrate**“ für Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation ähnliche Raten gefunden werden. Der Einfluss des progressionsfreien Intervalls nach der vorausgegangenen, Platin-basierten Chemotherapie auf die objektive Ansprechrate wurde in Teil 2A der Studie10 untersucht. Es zeigte sich, dass ein verlängertes progressionsfreies Intervall nach der vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie einen Vorteil bezüglich der objektiven Ansprechrate mit sich brachte. 80% der Patientinnen mit einem PFI von mehr als 12 Monaten zeigten ein Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien, wie durch den Prüfarzt bewertet. Ein ähnlicher Prozentsatz konnte von Patientinnen erreicht werden, die eine gBRCA-Mutation zeigten.

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens -Integrierte Wirksamkeitsanalyse

Die **integrierte Wirksamkeitsanalyse** betrachtete den Einfluss der Subgruppen Alter, Rasse, Region, Mutationsstatus, Anzahl vorausgegangener Chemotherapien und die Anzahl vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapien auf die objektive Ansprechrate (ORR, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1).

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die objektive Ansprechrate aus der integrierten Wirksamkeitsanalyse – weitere Untersuchungen

Subgruppen	Patientenzahl N	ORR / %	[95%-KI]
Alter			
< 65 Jahre	68	51,5	[39,0; 63,8]
65-74 Jahre	28	67,9	[47,6; 84,1]
> 75 Jahre	10	30,0	[6,7; 65,2]
Rasse			
Weiß	83	55,4	[44,1; 66,3]
Nicht weiß	13	46,2	[19,2; 74,9]
Region			
EU	31	51,6	[33,1; 69,8]
Nicht-EU	75	54,7	[42,7; 66,2]
Mutationsstatus			
BRCA1	67	53,7	[41,1; 66,0]
BRCA2	39	53,8	[37,2; 69,9]
gBRCA	88	53,4	[42,5; 64,1]
sBRCA	13	46,2	[19,2; 74,9]
Anzahl vorausgegangener Chemotherapien			
1	17	88,2	[63,6; 98,59]
2	60	65,0	[51,6; 76,9]
> 2	106	53,8	[43,8; 63,5]
Anzahl vorausgegangener Pt-basierter Chemotherapien			
1	17	88,2	[63,6; 98,59]
2	60	65,0	[51,6; 76,9]
> 2	106	53,8	[43,8; 63,5]
ECOG Performance Status			
0	65	56,9	[44,0; 69,2]
1	41	48,8	[32,9; 64,9]
Platinfreies Intervall			
< 6 Monate	27	25,9	[11,1; 46,3]
≥ 6-12 Monate	55	61,8	[47,7; 74,6]
> 12 Monate	24	70,8	[48,9; 87,4]
Platinstatus			
Refraktär	7	0,0	[0,0; 41,0]

Resistent	20	35,0	[15,4; 59,2]
Sensitiv	79	64,6	[53,0; 75,0]

Die **integrierte Wirksamkeitsanalyse** betrachtete neben den in ARIEL2 und Studie10 beschriebenen Subgruppen (Alter, Rasse, Mutationsstatus) ebenfalls den Einfluss der geographischen Region sowie den Einfluss der Anzahl vorausgegangener Chemotherapien und Platin-basierter Behandlungen auf die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens. Die objektive Ansprechrates wurde dabei durch den Prüfarzt und durch eine unabhängige radiologische Begutachtung bewertet. Die Dauer des Ansprechens wurde, neben der Erhebung durch den Prüfarzt, von zwei unabhängigen Radiologen bewertet.

Die objektive Ansprechrates, erhoben durch den Prüfarzt, war bei Patientinnen mittleren Alters (65-74 Jahre) am höchsten. Die Gruppe der älteren Patientinnen (75 - 86 Jahre) zeigte eine geringere Ansprechrates. Die Dauer des Ansprechens hingegen war bei Patientinnen unter 65 Jahren mit 351 Tagen am längsten. Die Monotherapie mit Rucaparib zeigt sich, bezüglich der Ansprechrates, für Patientinnen mittleren Alters am effektivsten.

Innerhalb der Subgruppe „Rasse“ waren sich die Ergebnisse für ORR und DoR sehr ähnlich, sodass keine Aussage über etwaige Vorteile zwischen „weißen“ und „nicht weißen“ Patientinnen, die Rucaparib als Monotherapie erhielten, zu erkennen war.

Patientinnen aus der EU erzielten im DoR ein Vorteil gegenüber Patientinnen, die nicht aus der EU stammen, mit einer um knapp 100 Tagen verlängerten medianen Zeit des Ansprechens. Die objektive Ansprechrates hingegen zeigt keinen großen Unterschied hinsichtlich unterschiedlicher Einflussfaktoren der „Region“.

Die verschiedenen Genmutationen (BRCA1 vs. BRCA2) hatten bezüglich der objektiven Ansprechrates keinen starken Einfluss auf die beobachteten Werte, die ermittelten Raten für Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation waren ähnlich. Patientinnen der BRCA1-Gruppe zeigten einen Vorteil durch eine verlängerte Dauer des Ansprechens im Vergleich zu Patientinnen der BRCA2-Gruppe (232,0 Tage für BRCA1; 319,0 Tage für BRCA2). Rucaparib war bezüglich der Dauer des Ansprechens bei Patientinnen mit BRCA1-Mutation effektiver.

Der Mutationsstatus (sBRCA bzw. gBRCA) zeigte im Bereich der objektiven Ansprechrates keinen Unterschied zwischen einer somatischen und einer Keimbahnmutation. Patientinnen mit einer Keimbahnmutation zeigten jedoch eine im Vergleich zur sBRCA-Gruppe verlängerte Dauer des Ansprechens um etwa 56%. Es zeigte sich in beiden Populationen ein Vorteil der Behandlung mit Rucaparib als Monotherapie.

Mit einer steigenden Anzahl an vorausgegangenen Chemotherapien war eine Reduzierung der objektiven Ansprechrates zu erkennen. Steigende Zahlen von Chemotherapien scheinen den Organismus langfristig zu schädigen, sodass ein reduzierter Allgemeinzustand ein verringertes Ansprechen zu erklären vermag.

Insbesondere bei Patientinnen, die eine weitere Platin-haltige Therapie nicht mehr tolerieren, sind Alternativen, wie Rucaparib, anzuwenden. Die objektive Ansprechrates bei Patientinnen, die mehr als zwei Platin-basierte Chemotherapien erhielten, war um etwa 30% im Vergleich zu Patientinnen, die lediglich eine Platin-haltige Therapie erhielten, verringert. Bei Patientinnen unter Rucaparib, die mehr als zwei vorausgegangene Platin-basierte Chemotherapien erhielten, war jedoch die Dauer des Ansprechens mit 288 Tagen am höchsten. Es zeigt sich insbesondere,

dass mit einer fortschreitenden Anzahl an Chemotherapie-Regimen Rucaparib eine positive Wirkung bezüglich Dauer des Ansprechens besaß.

Die Dauer des Ansprechens ist insbesondere bei Patientinnen mit einem PFS von mehr als 12 Monaten deutlich erhöht. Die DoR bei Patientinnen mit einem PFS von > 12 Monaten ist im Vergleich zu Patientinnen mit einem PFS von < 6 Monaten fast doppelt so lang.

Platin-sensitive Patientinnen erhielten durch Monotherapie mit Rucaparib einen hohen Vorteil gegenüber Patientinnen mit refraktärer oder platinresistenter Erkrankung. Die Ansprechrates war bei erstgenannter Population um fast 50% höher, die Dauer des Ansprechens war um etwa 100 Tage zugunsten von platinsensitiven Patientinnen erhöht. Hier zeigte sich ebenfalls ein Nutzen für die Behandlung mit Rucaparib, insbesondere bei Patientinnen, die keine weitere platinhaltige Therapie mehr tolerieren.

Insgesamt zeigte sich Rucaparib als Monotherapie durch alle Subgruppen hinweg als wirksam bezüglich des Tumoransprechens (ORR und DoR).

Zusammenfassung des deskriptiven Vergleichs mit Topotecan bzw. PLD

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan bzw. PLD und Olaparib sowie der IEA mit Rucaparib zeigten im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter **Rucaparib** mit einem PFS von 41 Wochen im Vergleich zu den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein z.T. mehr als doppelt so langes medianes PFS (PLD 16,1 Wochen, Topotecan 17,0 Wochen, Gordon et al., 2001) aufwiesen. Für mit Rucaparib behandelte Patientinnen ergab sich ebenfalls ein verlängertes medianes PFS im Vergleich zu Patientinnen unter PLD bzw. Topotecan, die eine platinsensitive Erkrankung zeigten.

Die Ergebnisse aus der Studie von Kaye et al. zeigten, dass das mediane PFS für Patientinnen unter Rucaparib mit dem medianen PFS von Patientinnen, die mit Olaparib (400 mg, zweimal täglich) behandelt wurden, sehr ähnlich war (38,2 Wochen). Patientinnen unter PLD zeigten mit einem medianen PFS von 30,9 Wochen eine im Vergleich zu Patientinnen unter Rucaparib verringerte mediane progressionsfreie Zeit.

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan (Gordon et al.) sowie der IEA mit Rucaparib zeigen, dass fast die dreifache Anzahl an Patientinnen unter Rucaparib (54,7%) ein Ansprechen (nach RECIST-Kriterien) zeigten (Topotecan 17,0%, PLD 19,7%). Die Ansprechraten für mit PLD bzw. Topotecan behandelte Patientinnen mit einer platinsensitiven Erkrankung war mit 28,8% (Topotecan) bzw. 28,4% (PLD) vergleichbar, Patientinnen unter Rucaparib zeigten eine fast doppelt so hohe objektive Ansprechrates.

Eine um einen Faktor drei höhere Ansprechrates für Patientinnen unter Rucaparib zeigte sich beim Vergleich mit Patientinnen unter PLD (18%, Kaye et al.). Ergänzend zeigte ein Vergleich mit Olaparib (400 mg, 31,1%) eine um einen Faktor zwei erhöhte Ansprechrates für mit Rucaparib behandelte Patientinnen.

Mit Rucaparib behandelte Patientinnen (IEA) zeigten eine um etwa vier Monate verlängerte Dauer des Ansprechens (9,5 Monate) im Vergleich zu mit PLD behandelten Patientinnen (5,5 Monate, Kaye et al.).

Werden die Ergebnisse der IEA und der Kaye et al. Studie gegenübergestellt, so lässt sich eine höhere Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter der Behandlung mit Rucaparib (ca. 30%) im Vergleich zu einer Behandlung mit PLD (24,3%) feststellen.

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan bzw. PLD und Olaparib sowie der IEA mit Rucaparib zeigen im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib und Olaparib sowie PLD (Kaye et al., 2012) ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufwiesen.

Hämatologische Erkrankungen traten bei Patientinnen unter Topotecan (Gordon et al., 2002) mit höheren Inzidenzen im Vergleich zu mit Rucaparib behandelten Patientinnen (IEA) auf (Thrombozytopenie: 13,2% Rucaparib, 65% Topotecan; Leukopenie: 3,8% Rucaparib, 63% Topotecan).

Der Vergleich der Nebenwirkungen von Patientinnen unter Rucaparib (IEA) und Patientinnen unter Olaparib (200 mg und 400 mg) (Kaye et al., 2012) zeigt, dass das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Medikationen, aus der Klasse der PARP-Inhibitoren, ähnlich ist. Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von drei oder höher traten bei Patientinnen unter Olaparib (Kaye et al., 2012) seltener auf, wobei die Inzidenzen bei mit Rucaparib behandelten Patientinnen (IEA) auch größtenteils bei unter 10% der Patientinnen auftraten.

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.

Studien (kurze Beschreibung)

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren. Dieses Dossier dient dabei der Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der genannten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie PLD bzw. Topotecan als Monotherapie (2).

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung sind die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 sowie Studie 10 Teil 2A. Zusätzlich wurde eine integrierte Wirksamkeitsanalyse durchgeführt. Dabei handelt es sich bei der ARIEL2-Studie um eine einarmige, nicht randomisierte, zweiteilige, offene, multizentrische Phase-II-Studie von Rucaparib. Teil 1 der Studie umfasste Patientinnen mit mindestens einer vorherigen Platin-basierten Therapie, die als platinsensitiv klassifiziert waren. Teil 2 der Studie schloss platinsensitive und -resistente Patientinnen mit drei bis vier vorherigen Chemotherapien ein. Die zweite relevante Studie ist die Studie 10 Teil 2A, eine offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Behandlung von Patienten mit Ovarialkarzinom oder anderen soliden Tumoren, die eine BRCA-Mutation (Keimbahn) tragen. Zudem diente die IEA der Nutzenbeurteilung von Rucaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapielinien aus der Studie 10 Teil 2A und ARIEL2 Teil 1 und 2.

Unterstützend wurde ein deskriptiver Vergleich von Rucaparib als zu bewertendes Arzneimittel gegenüber den beiden bestimmten zVTn PLD bzw. Topotecan durchgeführt. Für den deskriptiven Vergleich wurden die folgenden zwei Studien identifiziert: Gordon et al. (2001) und Kaye et al.. Die Publikation von Gordon et al. beschreibt eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase-III-Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem Ovarialkarzinom, welches rezidierte oder nicht auf eine Platin-haltige Erstlinientherapie ansprach. Die Publikation von Kaye et al. hingegen bezieht sich auf eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von oral appliziertem Olaparib (200 mg bzw. 400 mg zweimal täglich) und PLD bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem epithelalem Eierstock-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer bestätigten Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA2) sowie einer Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie.

Insgesamt entspricht die beste verfügbare Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib der Evidenzstufe IV, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitbar ist.

Qualität und Relevanz der Studien und Studiendaten

Die Qualität der Studienplanung, -durchführung und -auswertung der pivotalen Studien **ARIEL2 und Studie 10 Teil 2A** und der zwei identifizierten Studien des deskriptiven Vergleichs wurden anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Zur Bewertung dieser Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den Vorgaben und Methoden (Anhang 4-F) analysiert, um die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Studie abzuschätzen. Die Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Sicherheit/ Verträglichkeit werden ausführlich in Kapitel 4.2.5.2 beschrieben und bewertet und werden gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) zur Ableitung des Nutzens von Rucaparib als patientenrelevanter therapeutischer Effekt genutzt.

Aufgrund des nicht-randomisierten und nicht-verblindeten einarmigen Studiendesigns der Studien ARIEL2 und Studie10 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht abschätzbar.

Die Publikation von **Gordon et al.** bezieht sich auf die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen, open-label Phase-III-Studie, die einen Vergleich von Topotecan und PLD als Monotherapie bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem rezidivierendem epitheliale Ovarialkarzinom vornimmt. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme (Topotecan bzw. PLD als Studienmedikation) randomisiert. Eine Verdeckung der Zuteilung wurde nicht beschrieben. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte waren bezüglich der Zuteilung und der Studienmedikation nicht verblindet (open-label Studie). Die geplanten Analysen wurden durchgeführt und sowohl für die ITT-Population als auch für die Subpopulationen ausgewertet und präsentiert. Der Vergleich zwischen PLD und Topotecan erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen sowie einer fehlenden Verdeckung der Zuteilung wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft, da sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden.

Die Publikation von **Kaye et al.** bezieht sich auf die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, open-label Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib und PLD bei Patientinnen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und rezidivierendem Ovarialkarzinom untersuchte. Die Randomisierung (Verhältnis Olaparib (200 mg): Olaparib (400 mg): PLD 1: 1: 1) erfolgte computerbasiert als Blockrandomisierung, die Patientinnen wurden gemäß ihrem BRCA-Status (BRCA1 oder BRCA2) und gemäß dem Platinstatus (Platinsensitivität) stratifiziert. Die Zuteilung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patientinnen noch die behandelnden Ärzte hinsichtlich der verabreichten Studienmedikationen verblindet. Die geplanten Analysen wurden durchgeführt und für jeden Behandlungs-Arm dargestellt. Der

Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden. Weiterhin erfolgte ein statistischer Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen jeweils für jeden Olaparib-Arm getrennt, als auch zusammengefasst. Trotz der fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen hinsichtlich der Studienmedikationen kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft werden, da sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für die Studien ARIEL2 und Studie 10 Teil 2A im Rahmen der Bewertung als nicht-kontrollierte Studien von der Bewertung des Verzerrungspotenzials ausgenommen. Die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen beschreiben Studien mit dem Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. von Olaparib und PLD (Kaye et al., 2012). Da es sich um offene Studien handelt, fand keine Verblindung der Endpunktereheber und der Patientinnen statt. Die Endpunkte wurden in der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Trotz einer fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte und der Patientinnen wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet, da der Einfluss von verzerrenden Faktoren bei keinem der Endpunkte erkennbar ist. Das Verzerrungspotenzial kann somit auf Studien- und Endpunktebene als gering eingestuft werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt **„Progressionsfreies Überleben“** ist für die Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A aufgrund des Studiendesigns von der Bewertung ausgenommen. Gordon et al. beschreibt für den Endpunkt PFS die Evaluation in der ITT-Population und zusätzlich innerhalb der ITT-Population getrennt nach platinsensitiven und platinresistenten Patientinnen. In der Studie Kaye et al. war PFS definiert als die Zeitspanne (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses, festgestellt gemäß RECIST-Kriterien oder bis zum Tod. Alle Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Das Verzerrungspotenzial für die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen wird trotz des unverblindeten Studiendesigns aufgrund der Anwendung adäquater statistischer Methoden und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt PFS zeigt unbeeinflusst durch Postprogressionstherapien proximale Therapieerfolge, durch die Erhebung des PFS durch den Prüfarzt wird zudem die Evaluierung der Krankheitsprogression ohne Zeitverzögerung erlaubt. Der radiologisch bestätigte Progress ist also von zwingender Notwendigkeit für die therapeutische Entscheidung über eine Folgetherapie und damit in der Versorgung von direkter Relevanz für den behandelnden Onkologen und vor allem für die behandelte Patientin. Die in den klinischen Studien für Rucaparib angewandte radiologische Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt, gestützt durch die Beurteilung eines unabhängigen Komitees, stellt zudem eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs dar.

In der Kategorie **„Tumoransprechen“** wurden die Endpunkte ORR, DoR, TFR und RTL analysiert. Im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die nicht-kontrollierten Studien ausgenommen. Die für den deskriptiven Vergleich herangezogenen Publikationen beschreiben Studien mit dem Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit und

Sicherheit von PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. von Olaparib und PLD (Kaye et al., 2012). Da es sich um offene Studien handelt, fand keine Verblindung der Endpunkterheber und der Patientinnen statt. Die Endpunkte wurden in der jeweiligen ITT-Population evaluiert und mittels adäquater statistischer Methoden ausgewertet und verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig bewertet. Das Tumoransprechen spiegelt direkt die Aktivität des Wirkstoffs wider, und gibt Aufschluss über Remission, Stabilisierung oder Fortschreiten der Erkrankung. Aufgrund der späten Entwicklung einer spezifischen Symptomatik bei Ovarialkarzinomen ist die Bestimmung des Tumorstatus von großer klinischer Relevanz und hohem prognostischem Stellenwert. Bei fortgeschrittenen, onkologischen Erkrankungen ist das Tumoransprechen in der Regel mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch die Verringerung der tumor-assoziierten Symptomatik erreicht. Aus diesem Grund ist das Tumoransprechen unmittelbar patientenrelevant.

Die Erhebung der „**Sicherheit/ Verträglichkeit**“ von Rucaparib in den Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A wurden durch Überwachung der unerwünschten Ereignisse während der gesamten Studie bestimmt. Auch in dieser Endpunktkategorie ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet. Für die Publikationen Gordon et al. und Kaye et al. ist ein niedriges Verzerrungspotenzial bewertet, da auch in diesem Fall keine verzerrenden Faktoren erkennbar sind. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse eines Arzneimittels gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung durch den G-BA und werden als patientenrelevant eingestuft. Ihre Erfassung und Auswertung sind erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einschätzen zu können. 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.

Um die Abhängigkeit der Studienergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen für die relevanten Studien durchgeführt. Die Analysen erfolgten für die Sicherheits- und/oder Wirksamkeits-Population.

Übergreifend wurde eine integrierte Wirksamkeitsanalyse durchgeführt. Die IEA fasst die klinischen Wirksamkeitsdaten einer ausgewählten Patientengruppe zusammen, die an den zwei offenen Phase-II-Studien teilgenommen haben, in denen Rucaparib als open-label-Behandlung bei rezidivierendem Ovarialkarzinom untersucht wurde. Die IEA basiert auf aggregierten Daten der offenen Phase-II Studien ARIEL 2 Teil 1 und Teil 2 und Studie10 Teil 2A. Diese waren aufgrund der gleichen Fragestellung, des Designs, der Studienpopulation, der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studien wurden an unterschiedlichen Standorten durchgeführt. Die Standorte Nord-Amerika (66,7% der Patientinnen der ARIEL2 und 38,1% der Studie10, Teil 2A) und Europa (27,0% der Patientinnen der ARIEL2 und 28,6% der Studie10 2A) enthielten den Großteil der Studienteilnehmer in den pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A. Bei Gordon et al. 2001 werden als Behandlungsorte die USA

und Europa angegeben, während bei Kaye et al. neben den USA und Europa zusätzlich Australien aufgeführt wird.

Die europäischen, amerikanischen und australischen Leitlinienempfehlungen sehen für diese Patientenpopulation bisher eine ähnliche Versorgung der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom vor wie in Deutschland (26, 45, 46). Anhand der im Studienprotokoll erfassten Vorbehandlungen der Studienteilnehmerinnen der ARIEL2 und der Studie10 Teil 2A (siehe Modul 5), lässt sich ebenfalls die Ähnlichkeit, zu der in der deutschen Leitlinie empfohlenen Therapie im Falle eines Rezidivs erkennen. So wurde ein Großteil der Patientinnen mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder PLD vorbehandelt, dies ist kongruent mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (3, 16). Auch anhand der Patientencharakteristika der Probandinnen lassen sich keine Hinweise feststellen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. So ist bspw. der überwiegende Teil der Studienteilnehmerinnen in ARIEL2 (85,3%) und in Studie10 Teil 2A (83,3%) „weiß“. Zusammenfassend werden die Studienergebnisse der Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A sowie die Studienergebnisse aus den Publikationen von Gordon et al. 2001 und Kaye et al. 2012 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt, da sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind. Zudem konnten keine weiteren Einflussfaktoren entdeckt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend basiert die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in dem vorliegenden Dossier auf der bestmöglichen Evidenz unter Zuhilfenahme validierter und patientenrelevanter Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl für die pivotalen Studien als auch für die zusätzlichen Publikationen des indirekten Vergleichs auf Studienebene als niedrig beurteilt. Auf Endpunktebene ist die Verzerrung für die Publikationen von Kaye et al. und Gordon et al. ebenfalls als niedrig bewertet, das Verzerrungspotenzial für die Studie ARIEL2 und die Studie 10 Teil 2A wurde aufgrund des Studiendesigns von der Bewertung ausgenommen. Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Evidenz **ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Rucaparib in der Indikation A abgeleitet werden. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben angesehen.

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

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren.“ Ziel dieses Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der genannten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie Topotecan bzw. PLD (2).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib in dem hier dargestellten Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A sowie der IEA und dem deskriptiven Vergleich gegenüber Topotecan und PLD.

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Eierstöcke und die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebsart (3). Dennoch gilt das Ovarialkarzinom als seltene Erkrankung, die nur 3,5 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen ausmacht. Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung hohen Schweregrades, die aufgrund anfänglich unspezifischer Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, wenn eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Zirka 75 % der Patientinnen erleiden ein bis zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie ein Tumorrezidiv (7). Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit per Definition unheilbar. Zirka 5,6 % der deutschen Frauen versterben an Eierstockkrebs (8).

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom werden nach Erstdiagnose zunächst einer operativen Tumorresektion unterzogen. Das Ziel der Primäroperation ist eine makroskopisch vollständige Resektion. Im Anschluss erhalten die Patientinnen meist eine Platin-haltige Chemotherapie in der Erstlinie. Die Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien sind jedoch durch (kumulative) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit limitiert (9-11). Die Rezidiv-Anteil nach der Erstlinien Chemotherapie innerhalb der ersten zwei Jahre liegt bei ca. 70% der Patientinnen (3). Daraufhin folgen lebenslang vielzählige Rezidive, welche im Verlauf der Krankheit in immer kürzeren Abständen auftreten, da der Tumor zunehmend schlechter auf die Standardtherapie – Platin – anspricht (47, 48).

Die Rezidive werden derzeit, angepasst an die Eigenschaften des Tumors und die Präferenz der Patientinnen, mit intensiven, Platin-basierten oder nicht Platin-basierten (Kombinations-) Therapien behandelt (3) (siehe Modul 3 Kapitel 3.2.1). Trotz der jüngsten Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in der Indikation A (Behandlung) noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien geringerer Toxizität, mit tolerierbaren Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit. Rucaparib hat eine günstige und dauerhafte Wirkung bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation, deren Krebserkrankung gegenüber Platin-basierten Arzneimitteln sensibel war.

Bestimmung des Zusatznutzens

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) sind die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A zu betrachten. Zudem wurden im Rahmen einer integrierten Wirksamkeitsanalyse alle Patientinnen mit BRCA-Mutation und mindestens zwei vorherigen Chemotherapie-Regimen aus ARIEL2 (Teil 1 und Teil 2) und Studie10 Teil 2A zusammengefasst und analysiert. Zum Vergleich von Rucaparib gegenüber den beiden vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan oder PLD als Monotherapie wird ein deskriptiver Vergleich der IEA (Rucaparib) und den durch die bibliographische Literaturrecherche ermittelten Studien Gordon et al. (18) und Kaye et al. (19) dargestellt.

Der Zusatznutzen wird dabei auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte mit den genannten Datenschnitten, zugeordnet in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit, beurteilt:

- **Mortalitätseindpunkte**

- Gesamtüberleben (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017)

- **Morbiditätsendpunkte**

- Progressionsfreies Überleben

- invPFS1(ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017)

- Tumoransprechen

- ORR (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017).
 - DoR (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017)
 - RTL (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017)
 - TFR (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017).

- **Sicherheit-/ Verträglichkeitsendpunkte**

- Unerwünschte Ereignisse (ARIEL2: Datenschnitt vom 29. Februar 2016, Studie10 Teil 2A: Datenschnitt vom 30. November 2015; IEA: Datenschnitt vom 10. April 2017)

In Tabelle 4-90 sind die patientenrelevanten Endpunkte noch einmal mit Bezug zur jeweiligen Evidenzgrundlage (ARIEL2 Teil1, ARIEL2 Teil 2, Studie10 Teil2A, IEA, Gordon et al., 2001, Kaye et al., 2012) zusammengefasst. Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Rucaparib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan und PLD für die Zielpopulation je Endpunktkategorie auf Basis der verfügbaren Evidenz (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) beurteilt.

Tabelle 4-90: Matrix der dargestellten Endpunkte differenziert nach der Evidenzgrundlage

Endpunktgruppe	Endpunkte / Operationalisierung	Mortalität	Morbidität	Sicherheit
Progressionsfreies Überleben	invPFS1		• – ■	
Tumoransprechen	ORR		• ○ ▲ – ■	
	DoR		• ○ ▲ ■	
	RTL		• ○ ▲ ■	
	TFR		• ○ ▲ ■	
Sicherheit/ Verträglichkeit	UE			• ○ ▲ – ■
● ARIEL2 Teil 1 ○ ARIEL2 Teil 2 ▲ Studie10 2A ■ IEA <u>zVT:</u> — Gordon et al. 2001 ■ Kaye et al. 2012				

In den nachfolgenden Tabellen werden übersichtshalber für die patientenrelevanten Endpunkte die Studienergebnisse für die Studien ARIEL2, Studie10 2A und die IEA zusammenfassend präsentiert.

Tabelle 4-91: Ergebniszusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ARIEL2, Studie10 2A und der IEA für die Therapie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet (BRCA-Population und Wirksamkeits-/Sicherheitspopulation)

Endpunktkategorie	ARIEL2 Teil 1	ARIEL2 Teil 2	Studie10 2A	IEA
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben Median / Tage [95% KI] BRCA-Population invPFS	343 [248; 448]	-	-	289 [226; 337]
Objektive Ansprechrate n (%), [95% KI] BRCA-Population invORR	80,0% [64,4; 90,9]	40,5% [24,8; 57,9]	-	-

irrORR	-	-	-	-
Objektive Ansprechrate n (%), [95% KI] Wirksamkeitspopulation				
invORR	33,0% [26,8; 40,0]	15,6% [9,4; 23,8]	62,5% [45,8; 77,3]	54,7% [44,8; 64,4]
irrORR	-	-	-	44,3% [34,7; 54,3]
Dauer des Ansprechens Median / Tage [95% KI] BRCA-Population				
invDoR	234 [194; 392]	169 [113; NA]	-	-
irrDoR	-	-	-	-
Dauer des Ansprechens Median / Tage [95% KI] Wirksamkeitspopulation				
invDoR	-	-	238 [170; 319]	288 [202; 392]
irrDoR	-	-	-	231 [168; NA] ^a [169; 659] ^a
Sicherheit/ Verträglichkeit n/ N (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UEs)				
BRCA-Population Sicherheitspopulation	40/ 40 (100) 204/ 204 (100)	38/ 38 (100) 111/ 111 (100)	42/ 42 (100)	106/ 106 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)				
BRCA-Population Sicherheitspopulation	10/ 40 (25) 51/ 204 (25)	11/ 38 (28) 32/ 111 (28,8)	17/ 42 (40,5)	38/ 106 (35,8)
UEs, die zum Tod führten				
BRCA-Population Sicherheitspopulation	0/ 40 (0,0) 2/ 204 (1,0)	0/ 38 (0,0) 2/ 111 (1,8)	3/ 42 (0,0)	4/ 106 (3,8)

UEs der CTCAE-Grade ≥ 3				
BRCA-Population Sicherheitspopulation	24/ 40 (60,0) 114/ 204 (55,9)	16/ 38 (42,1) 53/ 111 (47,7)	35/ 42 (83,3)	77/ 106 (72,6)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten				
BRCA-Population Sicherheitspopulation	3/ 40 (7,5) 33/ 204 (16,2)	5/ 38 (13,2) 16/ 111 (14,4)	9/ 42 (21,4)	11/ 106 (11,6)
^a The independent radiology review was performed by two independent radiologists.				

Der deskriptive Vergleich von Rucaparib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD erfolgte auf Grundlage der IEA sowie den beiden Publikationen Gordon et al. von 2001 und Kaye et al. von 2012. Aufgrund der drei voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen und der geringen Anzahl an zur Verfügung stehenden Endpunkten, ist eine Einschätzung des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zVT nur bedingt möglich. Dabei konnten insbesondere keine konkreten Angaben zu dem Endpunkt Sicherheit/ Verträglichkeit erfolgen. Es ist von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb der dargestellten und für Evaluierung herangezogenen Endpunkte auszugehen, die in Tabelle 4-92 zusammengetragen und gegenübergestellt wurden.

Tabelle 4-92: Übersicht und Gegenüberstellung der Ergebnisse für die Rucaparib (IEA) und der zVT Topotecan (Gordon et al.) und PLD (Gordon et al. & Kaye et al.)

Endpunktkategorie	IEA (Wirksamkeits- population)	Gordon et al. (2001) (ITT-Population)		Kaye et al. (2012) (ITT-Population)
	Rucaparib	Topotecan	PLD	PLD
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben Median [95% KI]				
invPFS	289 Tage ^c [226; 337]	23,3 Wochen ^a [NA; NA] 17 Wochen ^b [NA; NA]	28,9 Wochen ^a [NA; NA] 16,1 Wochen ^b [NA; NA]	7,1 Monate ^d [3,7; 10,7]
Objektive Ansprechraten (%), [95% KI]				
invORR	54,7%	28,8% ^a	28,4% ^a	18,0%

	[44,8; 64,4]	[NA; NA] 17,0% ^b [NA; NA]	[NA; NA] 19,7% ^b [NA; NA]	[NA; NA]
Dauer des Ansprechens Median [95% KI]				
invDoR	288 Tage ^c [202; 392]	-	-	5,5 Monate ^e [NA; NA]
a, Platinsensitive Patientinnen (ITT-Population- platinsensitive Patientinnen) b, Gesamtpopulation (ITT-Population) c, entspricht 41 Wochen d, entspricht 31 Wochen e, entspricht 24 Wochen				

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der aktuellen Datenschnitte der Studien ARIEL2 (29.02.2016) und Studie10 Teil 2A (30.11.2015) waren keine Analysen zur Bestimmung der Mortalität geplant. Diese werden bei Abschluss der Studien evaluiert und im finalen Bericht aufgeführt.

Entsprechend ist für den Endpunkt Gesamtüberleben von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Rucaparib auszugehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zusammenfassung der pivotalen Studienergebnisse (ARIEL2, Studie10 Teil 2A und IEA)

Insgesamt zeigt sich anhand der pivotalen Studienergebnisse, dass Patientinnen, die eine BRCA-Mutation aufweisen, eine um 343 Tage verlängerte progressionsfreie Zeit aufweisen und entsprechend die Monotherapie mit Rucaparib bei Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom in der BRCA-Gruppe das Risiko einer Krankheitsprogression um 75,2% (HR 0,248; 95%-KI [0,151; 0,407]; $p < 0,0001$) senken konnte. Diese Ergebnisse wurden auch in der IEA noch einmal bestätigt, so lag für platinresistente bzw. platinsensitive Patientinnen mit BRCA-Mutation die mediane progressionsfreie Zeit zwischen 282 bzw. 332 Tagen. Mit besonderer Beachtung des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigte eine Monotherapie mit Rucaparib eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und somit einen signifikanten Vorteil für die betreffenden Patientinnen.

Darstellung der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs gegenüber Topotecan und PLD

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. PLD und Olaparib (Kaye et al., 2012) und der IEA mit Rucaparib zeigen im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib mit einem PFS von 41 Wochen im Vergleich zu den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein z.T. mehr als doppelt so langes medianes PFS aufweisen. So beträgt in der ITT-Population das mediane PFS unter PLD 16,1 Wochen und unter Topotecan 17,0 Wochen (Gordon et al. 2001). Bei dem Vergleich der platin sensitiven (PLD: 28,9 Wochen und Topotecan: 23,3 Wochen) und platinresistenten (PLD: 9,1 Wochen und Topotecan: 13,6 Wochen) Patientinnen unter PLD und Topotecan zeigte sich ebenfalls für beide Populationen (332 Tage für platin sensitive Patientinnen, 282 Tage für platinresistente Patientinnen) ein verlängertes medianes PFS für Rucaparib-behandelte Patientinnen. Es wird ersichtlich, dass insbesondere im Fall einer platinresistenten Erkrankung, das mediane PFS unter Rucaparib deutlich länger ist als unter den Vergleichstherapien. Auch im Vergleich zur Publikation von Kaye et al. ist das PFS von Rucaparib (IEA) mit ca. 41 Wochen im Vergleich zu der PLD-Behandlung mit umgerechnet ca. 31 Wochen für die Rucaparib-behandelten Patientinnen deutlich länger.

Insgesamt wird das progressionsfreie Überleben durch Rucaparib signifikant verlängert und zeigt auch im deskriptiven Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien PLD und Topotecan einen zeitlichen Vorteil. Aufgrund der limitierten Evidenzlage wird in der Gesamtschau für den **Endpunkt PFS** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Behandlung mit Rucaparib ausgegangen.

Tumoransprechen*Zusammenfassung der pivotalen Studienergebnisse (ARIEL2, Studie10 Teil 2A und IEA)*

Die bestätigte **objektive Ansprechrate (ORR (CR und PR))** betrug in der Gesamtschau der Studien ARIEL2 und Studie10 2A 40,5% bis 80,0% für die BRCA-mutierten Patientinnen, bei der Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation wurde für beide Studienteile jeweils eine geringere Ansprechrate ermittelt. Dies deutet auf eine bessere Ansprechrate bei Rucaparib-behandelten Patientinnen mit einer BRCA-Mutation im Vergleich zu Patientinnen ohne eine BRCA-Mutation hin. Auch innerhalb der IEA, konnte eine bestätigte Ansprechrate, erhoben durch den Prüfarzt, von 54,7% (95%-KI [44,8; 64,4%]; N = 106) ermittelt werden und liegt demnach im Bereich der Ergebnisse der Einzelstudien. Ein abweichender Einfluss einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation sowie einer sBRCA oder gBRCA Mutation auf die objektive Ansprechrate konnte in den erfolgten Subgruppenanalysen nicht gezeigt werden. Das Ansprechen wurde gleichermaßen bei Patientinnen mit gBRCA1 Mutation (65,5%) und gBRCA2 Mutation (54,5%) beobachtet, was ein verlässliches Ansprechen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation impliziert. Zudem ließen die Daten erkennen, dass partiell platin sensitive Patientinnen gut auf Rucaparib ansprechen, während die Behandlung mit Rucaparib sogar einen noch größeren Vorteil für vollständig platin sensitive Patientinnen darstellt.

Die **mediane Dauer des Ansprechens** in der BRCA-Subgruppe betrug 234 Tage (ca. 7,7 Monate) bzw. 169 Tage (ca. 5,6 Monate) für Patientinnen der beiden Studienteile der ARIEL2 Studie. Auch in der Studie10 Teil 2A konnte eine ähnliche Dauer des Ansprechens mit 7,8 Monaten (238 Tagen) aufgezeigt werden. Auch in der IEA konnte eine ähnliche Dauer des Ansprechens ermittelt werden. Diese betrug 9,4 Monate bzw. 288 Tage. Im Gegensatz zur objektiven Ansprechrates, konnte allein für die Dauer des Ansprechens bei Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation der IEA eine verlängerte mediane Ansprechdauer (319,0 Tage) im Vergleich zu Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation (232,0 Tage) festgestellt werden. Dieser Trend zeigte sich ebenso bei Patientinnen mit einer sBRCA-Mutation (166 Tage) gegenüber Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation (294 Tage), die eine deutlich verkürzte mediane Ansprechdauer (166,0 Tage) aufwiesen. Die Therapie mit Rucaparib zeigte zudem eine Verlängerung der Dauer des Ansprechens mit zunehmender Anzahl der vorausgegangenen Chemotherapie-Regime der Patientinnen.

Die Mehrheit der Patientinnen mit BRCA-Mutation zeigte eine **Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen** unter Therapie mit Rucaparib. Wie schon in der ARIEL2 Studie zeigte auch der Großteil der Patientinnen in der Studie 10 Teil2A eine Reduktion des Durchmessers der Zielläsion von deutlich mehr als 50%. Das gleiche Muster konnte für die Patientinnen der IEA bestätigt werden. Die Zielläsionen konnten für einen Großteil der Patientinnen somit um mehr als 50% durch die Einnahme von Rucaparib reduziert werden konnte

Die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Gesamtpopulation wie auch der BRCA-Population zeigten in allen Studienteilen (ARIEL2, Studie10 Teil2A und IEA) mit dem Verlauf der Behandlung mit Rucaparib eine stetige Zunahme der Patientinnen, die ein Ansprechen auf die Therapie aufwiesen. Die **Zeit bis zum ersten Ansprechen** betrug dabei für die Mehrheit der Patientinnen weniger als 8 Wochen.

Darstellung der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs gegenüber Topotecan und PLD

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) sowie der IEA mit Rucaparib zeigen im deskriptiven Vergleich, dass die **objektive Ansprechrates** für Patientinnen unter Rucaparib mit 54,7% nach RECIST-Kriterien mehr als doppelt so hoch ist als bei Patientinnen der ITT-Population, die mit Topotecan (17,0%) oder PLD (19,7%) behandelt wurden. Verglichen mit der Studie von Kaye et al. zeigte der deskriptive Vergleich, dass die objektiven Ansprechrates für mit PLD-behandelte Patientinnen (18%) um den Faktor drei geringer war als die ermittelte objektive Ansprechrates für Patientinnen unter Rucaparib (54,7%). Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer platin sensitiven Erkrankung sowohl unter Topotecan als auch PLD höhere Ansprechrates aufwiesen (28,8% bzw. 28,4%) als Patientinnen mit einer platinresistenten Erkrankung (6,5% bzw. 12,3%).

Im deskriptiven Vergleich von Rucaparib (IEA) mit PLD (Kaye et al., 2012) zeigte sich, dass die **Dauer des Ansprechens** für Patientinnen unter Rucaparib (ca. 9,4 Monate, bzw. 288 Tage) um etwa vier Monate verlängert war im Vergleich zu Patientinnen unter PLD (5,5 Monate).

Werden die Ergebnisse der IEA und der Kaye et al. Studie gegenübergestellt, so lässt sich eine höhere **Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen** unter der Behandlung mit Rucaparib (50%) im Vergleich zu einer Behandlung mit PLD (24,3%) feststellen.

Somit konnte durch den deskriptiven Vergleich von Rucaparib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien ein Vorteil zugunsten Rucaparibs gegenüber PLD sowie Topotecan in allen hier aufgeführten Endpunkten der Kategorie Tumorsprechen aufgezeigt werden.

Zusammenfassende Beurteilung des Nutzens von Rucaparib gegenüber den zVTn in der Endpunktgruppe „Tumorsprechen“

In der Gesamtschau zeigt sich für die **Endpunktgruppe „Tumorsprechen“** sowohl in den pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil2A als auch in der IEA ein positiver Effekt in den beschriebenen Endpunkten (ORR, DoR, RTL, TFR). Dieses Ergebnis spiegelt sich zudem im deskriptiven Vergleich gegenüber den zVTn Topotecan und PLD wider, sodass insgesamt für die Endpunktgruppe „Tumorsprechen“ von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Rucaparib ausgegangen wird.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Zusammenfassung der pivotalen Studienergebnisse (ARIEL2, Studie10 Teil 2A und IEA)

ARIEL2 Teil 1

Alle Patientinnen innerhalb der Sicherheitspopulation erfuhren mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100% BRCA, 100% gesamt). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten sowohl in der BRCA- als auch in der Gesamtpopulation mit 25,0% auf. UE des CTCAE-Grades ≥ 3 wurden bei 60,0% (BRCA) bzw. 55,9% (gesamt) registriert. Eine Beendigung der Studie aufgrund von UE erfolgte bei 7,5% (BRCA) und 16,2% (gesamt) der Patientinnen. UE mit den Folgen einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation zeigten sich sowohl in der BRCA- als auch der Gesamtpopulation in einem Bereich von 60-70%. In der Gesamtpopulation verstarben zwei Patientinnen (1,0%) infolge eines aufgetretenen UE aufgrund einer Sepsis und einer Progression eines malignen Neoplasmas. Es trat kein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf.

Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach SOC und PT waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (100% BRCA, 96,6% gesamt) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47,5% BRCA, 93,2% gesamt), allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (87,5% BRCA, 82,8% gesamt) und Erkrankungen des Nervensystems (85,0% BRCA, 67,2% gesamt). Aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurden die PT Fatigue (67,5% BRCA, 68,6% gesamt), Übelkeit (82,5% BRCA, 78,9% gesamt) und Abdominalschmerzen (35,0% BRCA, 28,9% gesamt) am häufigsten dokumentiert. Die am häufigsten aufgetretenen UEs des CTCAE-Grades 3 oder höher waren die kombinierten SOC Anämie und/oder ein geringer/verringertes Hämoglobinwert (27,5% BRCA, 22,1% gesamt), Untersuchungen (27,5% BRCA, 22,5% gesamt) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (25,0% BRCA, 23,5% gesamt). Im Allgemeinen zeigen sich die unerwünschten

Ereignisse des Grades 3 in unterschiedlichen Bereichen des Körpers, jedoch trat kein Ereignis mit einer Inzidenz von mehr als 30% auf. Die meisten UEs des Grades 3 sind lediglich bei ca. 5% der Patientinnen beobachtet worden. Das SUE „Progression einer bösartigen Neoplasie“ (10,0% BRCA, 5,4% gesamt) nach PT trat mit einer Inzidenz von mehr als 10% in der BRCA-Gruppe auf. Alle anderen SUE, sowohl nach SOC und PT, traten bei weniger als 10% der Patientinnen auf. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,0% BRCA, 8,8% gesamt) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,5% BRCA, 5,9% gesamt) zählten zu den SOC mit den höchsten Inzidenzen.

ARIEL2 Teil 2

In Teil 2 der ARIEL2 Studie erlitten, wie auch in Teil 1, alle Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Inzidenzen für schwerwiegende UE betragen 28,9% (BRCA) bzw. 28,8% (gesamt). UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 traten in der BRCA- bzw. Gesamtpopulation mit einer Häufigkeit von unter 60% auf (55,3% BRCA, 59,9% gesamt). Etwa 14% der Patientinnen brachen die Therapie aufgrund von aufgetretenen UE ab (13,2% BRCA, 14,4% gesamt). Eine Dosisreduktion bzw. eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation wurde sowohl in der BRCA- als auch der Gesamtpopulation mit vergleichbaren Häufigkeiten (60,5% BRCA, 62,2% gesamt) detektiert. Zwei Patientinnen aus Teil 2 der ARIEL2-Studie verstarben an den Folgen unerwünschter Ereignisse. Beide Todesfälle basierten auf der Progression einer malignen Neoplasie. Eine Patientin (non-tBRCA-LOH+) erlitt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer sekundären Malignität. Bei dieser Patientin wurde ca. 2 Monate nach Therapiebeginn mit 600 mg Rucaparib (BID) nach rezidivierender Myelosuppression ein MDS diagnostiziert. Die Erkrankung wurde vom Prüfarzt als nicht zusammenhängend mit Rucaparib als Studienmedikation bewertet.

Die am häufigsten aufgetretenen UEs waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (92,1% BRCA, 91,0% gesamt) Asthenie/Fatigue (84,2% BRCA, 76,7% gesamt), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (83,8% gesamt, 89,8% BRCA) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (65,8% BRCA, 56,8% gesamt). Die am häufigsten aufgetretenen UEs des Grades 3 oder höher konnten der kombinierten SOC Anämie und/oder ein geringer/verringertes Hämoglobinwert (26,3% BRCA, 21,6% gesamt), Untersuchungen (BRCA 26,3%, gesamt 19,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (BRCA 26,3%, gesamt 27,0%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (BRCA 10,5%, gesamt 27,0%) zugeordnet werden. Die Inzidenzen für UEs des Grades 3 oder höher (nach PT) sind weitestgehend bei weniger als 10% der Patientinnen in der BRCA-Gruppe aufgetreten. Bezüglich der SUEs waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,0% BRCA, 9,9% gesamt) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (10,5% BRCA, 5,4% gesamt) diejenigen SOC mit den höchsten Inzidenzen. Alle anderen SUEs traten mit einer Häufigkeit von deutlich unter 10% der Patientinnen auf.

Studie10 Teil 2A

In der Sicherheitspopulation in Teil 2A der Studie10 erlitten alle Patientinnen der Sicherheitspopulation mindestens ein UE. Schwerwiegende Ereignisse traten bei 40,5% der

Patientinnen auf. UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten mit einer Häufigkeit von 83,3% auf. Insgesamt verstarben drei Patientinnen an den Folgen von aufgetretenen UE. Zwei Patientinnen starben an der Folge einer Progression einer malignen Neoplasie, eine weitere Patientin starb an den Folgen der Progression einer malignen Neoplasie und Hybernatriämie. In Teil 2A der Studie trat kein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf.

Die am häufigsten aufgetretenen UEs stellen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,6%), allgemeine und durch die Verabreichung bedingte Beschwerden (92,9%) und Untersuchungen (88,1%) dar. Neben den PT-UE Übelkeit (83,3%), Fatigue (69,0%) und Abdominalschmerzen (42,9%) waren weiterhin Anämie (71,4%) sowie Infektionen und parasitärer Befall (69,0%) die am weitverbreitetsten UEs, die im Laufe der Studie aufgetreten sind. Die am häufigsten aufgetretenen UEs des Grades 3 oder höher waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (42,9%), Anämie und/oder ein niedriger/verringertes Hämoglobinwert (38,1%), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (28,6%). SUEs mit den höchsten Inzidenzen waren die Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,4%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,9%). Alle weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen nach SOC und PT traten nur bei deutlich unter 10% der Patientinnen auf.

IEA

Zusammenfassend trat bei allen Patientinnen aus der Wirksamkeitspopulation mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100%) auf. Schwerwiegende UEs traten mit einer Häufigkeit von 35,8% und UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Häufigkeit von 72,6% auf. Insgesamt verstarben vier Patientinnen an den Folgen von unerwünschten Ereignissen (3,8%). 22 Patientinnen (20,8%) brachen die Studie aufgrund von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen ab. Eine Dosisreduktion war bei 61 Patientinnen (57,5%) notwendig, 69 Patientinnen (65,1%) unterbrachen die Studie aufgrund von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen.

Darstellung der Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs gegenüber Topotecan und PLD

Die Ergebnisse der Studien mit PLD und Topotecan (Gordon et al., 2001) bzw. PLD und Olaparib (Kaye et al., 2012) sowie der IEA mit Rucaparib zeigen im deskriptiven Vergleich, dass Patientinnen unter Rucaparib verglichen mit dem beschriebenen Nebenwirkungsprofil von Topotecan eine geringere Anzahl an unerwünschten Ereignissen aufweisen (vgl. Gordon et al., 2001). So wiesen 12 (11,3%) der Patientinnen unter Rucaparib eine Neutropenie auf, im Gegensatz zu 191 (81%) unter Topotecan. Auch bei den weiteren verglichenen UEs, wie Anämie (57,5% vs. 72%), Thrombozytopenie (13,2% vs. 65%) oder Leukopenie (3,8% vs. 63%) fällt die Anzahl der aufgetretenen Fälle bei Gordon et al. für Topotecan höher aus. Dieser Trend lässt sich auch bei den verglichenen Nebenwirkungen des CTCAE-Grades ≥ 3 erkennen. Der deskriptive Vergleich des Sicherheitsprofils von Rucaparib und PLD (vgl. Gordon et al., 2001) hingegen weist auf eine ähnliche Anzahl an aufgetretenen Fällen für den Großteil der verglichenen UEs hin, so trat sowohl unter Rucaparib als auch unter PLD bei ca. 13% der Patientinnen eine Thrombozytopenie auf und auch bei Alopezie zeigt sich ein ähnlicher relativer Anteil. Im Bereich der UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 lassen sich relativ gesehen

weniger UEs bei Rucaparib im Bereich Neutropenie (6,6% vs. 12%) und Leukopenie (1,9% vs. 10%) sehen, während bei Anämie der relative Anteil von PLD geringer ist (5% vs. 31,1%). In der Publikation von Kaye et al. 2012 werden größtenteils andere UEs angegeben, jedoch kann auch hier in der Gesamtschau ein ähnlicher Trend beschrieben werden. Insbesondere im Bereich der UE, des CTCAE-Grades ≥ 3 sind die relativen Anteile von Rucaparib und PLD in einer ähnlichen Range, so wurden bei jeweils circa 6% der Patientinnen Übelkeit, circa 9% Fatigue und etwa 5% Abdominalschmerzen festgestellt.

Gesamtschau Verträglichkeit/ Sicherheit

Im Allgemeinen sollte beachtet werden, dass nicht nur die Monotherapie mit Rucaparib ein Auslöser für Nebenwirkungen sein konnte, sondern auch die Spätfolgen von mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapien zu berücksichtigen sind, welche sich langfristig auf den Organismus auswirken und ebenfalls zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen können. Insgesamt wird daher bei der Auswertung der pivotalen Studien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A festgestellt, dass Rucaparib als Monotherapie von den teilnehmenden Patientinnen gut vertragen wurde und ein überschaubares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil aufweist. Diese Ergebnisse werden durch den deskriptiven Vergleich unterstützt, bei dem im Vergleich zu Topotecan unter Berücksichtigung der limitierten Evidenzlage ein positiver Trend gesehen wird und im Vergleich zu PLD überwiegend ähnliche relative Anteile bei den UEs festgestellt werden konnten. Aus diesem Grund wird im **Bereich Sicherheit/ Verträglichkeit** von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Rucaparib ausgegangen.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu berücksichtigen wurde für die Studien ARIEL2, Studie10 Teil 2A und die IEA Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Analysen erfolgten für die Sicherheits- und/oder Wirksamkeits-Population und sind ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.2.3.4.

Insgesamt ergaben sich für die Nutzenbewertung die folgenden Subgruppen:

- Alter (< 65 Jahre; 65-74 Jahre; > 75-86 Jahre),
- Rasse (weiß vs. nicht weiß),
- Geografische Region (EU vs. nicht-EU),
- ECOG Performance Status (PS) (0 vs. 1),
- BRCA-Genmutation (BRCA1 vs. BRCA2),
- BRCA-Mutationsstatus (gBRCA vs. sBRCA),
- Detektionsmethode der BRCA-Mutation (validierter Test (FMI) vs. andere Methode),
- Krankheitsschwere:
 - Anzahl an vorangegangenen Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - Anzahl an vorangegangenen Platin-basierten Chemotherapie-Regimen (1, 2, ≥ 2),
 - PFS nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie (<6, ≥ 6 -12, oder >12 Monate),
 - Ansprechrate auf Platin nach letztem Platin-haltigem Regime (refraktär, resistent, sensitiv).

Jedoch können nur bedingt eine Präzisierung der beobachteten Effekten erfolgen, da die erfolgten Subgruppenanalysen alleinig auf einer deskriptiven Beschreibung vorgenommen werden konnte.

Gesamtschau

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden zum einen die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL2 und Studie10 Teil 2A und die Ergebnisse der IEA einbezogen also auch ein deskriptiver Vergleich von Rucaparib gegenüber den zVTn Topotecan und PLD durchgeführt.

Der deskriptive Vergleich erfolgte auf Grundlage der IEA sowie den beiden Publikationen Gordon et al. von 2001 und Kaye et al. von 2012 (identifiziert innerhalb der SLR). Aufgrund der drei voneinander abweichenden Studiendesigns und -populationen (bspw. abweichenden Einschluss- und Ausschlusskriterien), insbesondere auch den zum Teil zeitlich weit auseinanderliegenden Erhebungszeitpunkten der Studienergebnisse und unter Berücksichtigung von zum Teil verbesserten (technischen) Methoden und Fortschritten in der Versorgung der Patientinnen, sowie aktualisierten Kriterien zur Bewertung der Messergebnisse, ist von einer gewissen Unsicherheit bezüglich der beschriebenen Effekte innerhalb der Endpunktauswertung auszugehen.

Aus diesem Grund wird in der Gesamtschau von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für die Behandlung mit Rucaparib ausgegangen.

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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)

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.

Bei der Recherche für Rucaparib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung in Form von den zwei pivotalen Studien ARIEL2 und Studie 10 Teil 2A sowie der IEA vorliegt. Diese sind die Grundlage des vorliegenden Dossiers und bilden gleichzeitig auch die Basis der Zulassung von Rucaparib.

Da keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten und auf Basis der genannten Studien kein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wurde ein deskriptiver Vergleich gegenüber PLD und Topotecan dargestellt. Die Ergebnisse des deskriptiven Vergleichs stützen die Aussagen zum Zusatznutzen von Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen Platin-basierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie tolerieren gegenüber der zVT und sind aus diesem Grund in diesem Dossier vorgelegt.

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 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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 CO-338-017 (ARIEL2)

- Studienberichte -(37, 49)
- Studienregistereinträge - (39)
- Publikationen – (40, 41)
- Sonstige Dokumente

Studie CO-338-010 (Studie 10 Teil 2A)

- Studienberichte - (36, 50)
- Studienregistereinträge – (42, 43)
- Publikationen – (41, 44)
- Sonstige Dokumente

Studie Kaye et al. 2012

- Publikationen (19, 38)
- Sonstige Dokumente

Studie Gordon et al. 2001

- Publikationen (18, 38)
- Sonstige Dokumente

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. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E MJ. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(7).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-137. 2018.
3. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/0350L.
4. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2654-63.
5. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. JAMA. 2000;283(17):2260-5.
6. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005;23(2):276-92.
7. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med. 2004;351(24):2519-29.
8. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
9. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. Oncologist. 2002;7 Suppl 5:11-9.
10. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. EJC Suppl. 2014;12(2):13-6.
11. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.
12. Khalique S, Hook JM, Ledermann JA. Maintenance therapy in ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2014;26(5):521-8.
13. European Medicines Agency. EPAR_Rucaparib, EMA/199068/2018, EMA/H/C/004272 (Stand 31.05.2018). 2018.
14. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. 2018.
15. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.
16. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Kurzversion 2.1. 2017.
17. European Medicines Agency. Hycamtin_Topotecan_EPAR-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand April 2018). 2018.

18. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3312-22.
19. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(4):372-9.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2018.
21. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels_kombiniert. 2019.
22. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2629-36.
23. Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, Kamaya A, Maturen KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):545-62.
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
25. Schwartz LH, Litieri S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7.
26. 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.
27. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, editors. *Psycho-Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13-33.
28. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, McDonnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliat Support Care*. 2015;13(6):1771-80.
29. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs*. 2008;31(4):284-91.
30. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737-46.
31. Rustin G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (Ovarian cancer). 2004.
32. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International journal of technology assessment in health care*. 2008;24(2):170-7.
33. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.

34. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1147.
35. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(8):857-64.
36. Clovis Oncology I. Clinical Study Report CO-338-010 (Studie10). 2016.
37. Clovis Oncology I. Clinical Study Report CO-338-017 (ARIEL2). 2016.
38. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(7):CD006910.
39. A Study of Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARIEL2) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
40. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):75-87.
41. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecologic oncology*. 2017;147(2):267-75.
42. A Study of Oral Rucaparib in Patients With a Solid Tumor (Phase I) or With gBRCA Mutation Ovarian Cancer (Phase II). [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
43. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Breast or Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. [PharmNetBund](https://www.clinicaltrials.gov).
44. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A Phase I-II Study of the Oral PARP Inhibitor Rucaparib in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated Ovarian Carcinoma or Other Solid Tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(15):4095-106.
45. Wright A.A. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2016.
46. Australian Government. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004.
47. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):128-34.
48. Giordano H. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus*. 2016;5(1):1197.
49. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol CO-338-017 (ARIEL2). 2013.
50. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol CO-338-010 (Studie 10). 2016.
51. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol Amendment 4 CO-338-017 (ARIEL2). 2014.
52. Clovis Oncology I. Statistical Analysis Plan (SAP) CO-338-017 (ARIEL2). 2016.

- 53. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol Amendment 6 CO-338-010. 2015.
- 54. Clovis Oncology I. Statistical Analysis Plan (SAP) CO-338-010 (Studie10). 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 ¹⁹] – 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

¹⁹ 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**Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib**

Tabelle 4-94: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	Initiale Suche 15.10.2018	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Rucaparib):ti,ab,kw	48
2	(rubraca):ti,ab,kw	0
3	(CO-338 or CO 338 or CO338):ti,ab,kw	162
4	(PF 01367338 or PF-01367338 or PF01367338):ti,ab,kw	0
5	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338):ti,ab,kw	0
6	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699):ti,ab,kw	0
7	(AG 014699 or AG-014699 or AG014699):ti,ab,kw	1
8	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447):ti,ab,kw	0
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	209
10	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1685
11	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	274
12	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	182
13	MeSH descriptor: [Endocrine Gland Neoplasms] explode all trees	4147
14	MeSH descriptor: [Genital Neoplasms, Female] explode all trees	4822
15	MeSH descriptor: [Urogenital Neoplasms] explode all trees	11975
16	MeSH descriptor: [Abdominal Neoplasms] explode all trees	426

17	((ovar* or periton*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6913
18	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6070
19	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	23170
20	MeSH descriptor: [Neoplasms, Glandular and Epithelial] explode all trees	14159
21	(epithel*):ti,ab,kw	7850
22	#20 or #21	21346
23	(relaps* or recurren* or progressiv*):ti,ab,kw	82110
24	(platin* sensitiv* or platinumsensitiv* or platin* resistant* or platinumresistant*):ti,ab,kw	882
25	(platin* and (sensitiv* or resist* or responsiv*)):ti,ab,kw	1048
26	#23 or #24 or #25	82591
27	#9 and #19 and #22 and #26	6

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.01.2019	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Rucaparib):ti,ab,kw	53
2	(rubraca):ti,ab,kw	0
3	(CO-338 or CO 338 or CO338):ti,ab,kw	166
4	(PF 01367338 or PF-01367338 or PF01367338):ti,ab,kw	0
5	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338):ti,ab,kw	0
6	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699):ti,ab,kw	0
7	(AG 014699 or AG-014699 or AG014699):ti,ab,kw	1
8	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447):ti,ab,kw	0
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	218
10	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1698
11	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	275
12	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	182
13	MeSH descriptor: [Endocrine Gland Neoplasms] explode all trees	4168
14	MeSH descriptor: [Genital Neoplasms, Female] explode all trees	4855
15	MeSH descriptor: [Urogenital Neoplasms] explode all trees	12041
16	MeSH descriptor: [Abdominal Neoplasms] explode all trees	428
17	((ovar* or periton*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	7027

18	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6190
19	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	23417
20	MeSH descriptor: [Neoplasms, Glandular and Epithelial] explode all trees	14220
21	(epithel*):ti,ab,kw	7938
22	#20 or #21	21488
23	(relaps* or recurren* or progressiv*):ti,ab,kw	83080
24	(platin* sensitiv* or platinumsensitiv* or platin* resistant* or platinumresistant*):ti,ab,kw	910
25	(platin* and (sensitiv* or resist* or responsiv*)):ti,ab,kw	1077
26	#23 or #24 or #25	83571
27	#9 and #19 and #22 and #26	7

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Initiale Suche am 15.10.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Rucaparib.mp.	158
2	rubraca.mp.	6
3	(CO-338 or CO 338 or CO338).mp.	5
4	("PF 01367338" or PF-01367338 or PF01367338).mp.	3
5	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338).mp.	1
6	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699).mp.	0
7	("AG 014699" or AG-014699 or AG014699).mp.	29
8	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447).mp.	3
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	168
10	exp Ovarian Neoplasms/	78115
11	exp Peritoneal Neoplasms/	14709
12	exp Fallopian Tube Neoplasms/	2718
13	exp Endocrine Gland Neoplasms/	274908
14	exp Genital Neoplasms, Female/	213560
15	exp Urogenital Neoplasms/	475161
16	exp Abdominal Neoplasms/	31200
17	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	113309

18	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	42189
19	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	701144
20	exp "Neoplasms, Glandular and Epithelial"/	801750
21	epithel*.mp.	477683
22	20 or 21	1218728
23	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1028296
24	(platin*-sensitiv* or platimumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	1943
25	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	3452
26	23 or 24 or 25	1030297
27	9 and 19 and 22 and 26	15
28	exp Humans/ or human?.mp.	17886627
29	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	21945917
30	(27 and 28) or (27 not 29)	15
31	limit 30 to (english or german)	15
32	randomized controlled trial.pt.	469643
33	controlled clinical trial.pt.	92694
34	randomized.ab.	423809
35	placebo.ab.	192405
36	clinical trials as topic.sh.	184969
37	randomly.ab.	298618
38	trial.ti.	188565
39	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	1176444
40	exp animals/ not humans.sh.	4503952

41	39 not 40	1082547
42	randomized controlled trial.pt.	469643
43	randomized.mp.	758231
44	placebo*.mp.	212808
45	42 or 43 or 44	828386
46	31 and 41	3
47	31 and 45	1
48	46 or 47	3 (RCT Einträge)
49	31 not 48	12 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Rucaparib.mp.	175
2	rubraca.mp.	6
3	(CO-338 or CO 338 or CO338).mp.	6
4	("PF 01367338" or PF-01367338 or PF01367338).mp.	3
5	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338).mp.	1
6	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699).mp.	0
7	("AG 014699" or AG-014699 or AG014699).mp.	29
8	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447).mp.	3
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	185
10	exp Ovarian Neoplasms/	78850
11	exp Peritoneal Neoplasms/	14867
12	exp Fallopian Tube Neoplasms/	2742
13	exp Endocrine Gland Neoplasms/	277609
14	exp Genital Neoplasms, Female/	215392
15	exp Urogenital Neoplasms/	479953
16	exp Abdominal Neoplasms/	31453

17	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	114715
18	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	42468
19	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	708569
20	exp "Neoplasms, Glandular and Epithelial"/	809258
21	epithel*.mp.	483204
22	20 or 21	1231148
23	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1042704
24	(platin*-sensitiv* or platimumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	1984
25	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	3522
26	23 or 24 or 25	1044743
27	9 and 19 and 22 and 26	16
28	exp Humans/ or human?.mp.	18069687
29	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22154725
30	(27 and 28) or (27 not 29)	16
31	limit 30 to (english or german)	16
32	randomized controlled trial.pt.	474867
33	controlled clinical trial.pt.	92879
34	randomized.ab.	432160
35	placebo.ab.	194750
36	clinical trials as topic.sh.	185775
37	randomly.ab.	303829

38	trial.ti.	192953
39	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	1193200
40	exp animals/ not humans.sh.	4537961
41	39 not 40	1097532
42	randomized controlled trial.pt.	474867
43	randomized.mp.	770247
44	placebo*.mp.	215260
45	42 or 43 or 44	841050
46	31 and 41	3
47	31 and 45	1
48	46 or 47	3 (RCT Einträge)
49	31 not 48	13 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Initiale Suche am 15.10.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp rucaparib/	715
2	Rucaparib.mp.	727
3	rubraca.mp.	32
4	(CO-338 or CO 338 or CO338).mp.	55
5	("PF 01367338" or PF-01367338 or PF01367338).mp.	95
6	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338).mp.	5
7	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699).mp.	20
8	("AG 014699" or AG-014699 or AG014699).mp.	286
9	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447).mp.	7
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	888
11	exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ or exp ovary cancer/	126936
12	exp peritoneum cancer/ or exp peritoneum tumor/	22003
13	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	2964
14	exp urogenital tract cancer/ or exp genital tract cancer/ or exp female genital tract tumor/	644874
15	exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/	37206
16	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	152021

17	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	42194
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	702676
19	exp epithelium tumor/	5651
20	epithel*.mp.	602981
21	19 or 20	602981
22	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1472704
23	(platin*-sensitiv* or platinumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	3780
24	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	5985
25	22 or 23 or 24	1475962
26	10 and 18 and 21 and 25	48
27	exp human/ or human?.mp.	19634941
28	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	24920265
29	(26 and 27) or (26 not 28)	46
30	29 not Medline.cr.	46
31	limit 30 to (english or german)	45
32	random*.tw.	1334236
33	placebo*.mp.	419198
34	double-blind*.tw.	190857
35	32 or 33 or 34	1576568
36	31 and 35	17 (RCT Einträge)
37	31 not 36	28 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.01.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp rucaparib/	788
2	Rucaparib.mp.	800
3	rubraca.mp.	38
4	(CO-338 or CO 338 or CO338).mp.	60
5	("PF 01367338" or PF-01367338 or PF01367338).mp.	98
6	(PF 1367338 or PF-1367338 or PF1367338).mp.	5
7	(AG 14699 or AG-14699 or AG14699).mp.	21
8	("AG 014699" or AG-014699 or AG014699).mp.	290
9	(AG 14447 or AG-14447 or AG14447).mp.	7
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	961
11	exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ or exp ovary cancer/	129662
12	exp peritoneum cancer/ or exp peritoneum tumor/	22574
13	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	3039
14	exp urogenital tract cancer/ or exp genital tract cancer/ or exp female genital tract tumor/	658174
15	exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/	38011
16	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	155400

17	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	42975
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	717115
19	exp epithelium tumor/	5742
20	epithel*.mp.	613665
21	19 or 20	613665
22	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1502603
23	(platin*-sensitiv* or platiniunsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	3909
24	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	6184
25	22 or 23 or 24	1505963
26	10 and 18 and 21 and 25	56
27	exp human/ or human?.mp.	20035423
28	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25386728
29	(26 and 27) or (26 not 28)	53
30	29 not Medline.cr.	53
31	limit 30 to (english or german)	52
32	random*.tw.	1368244
33	placebo*.mp.	425438
34	double-blind*.tw.	194071
35	32 or 33 or 34	1612956
36	31 and 35	19 (RCT Einträge)

37	limit 36 to (dd=20181015-20190117 or rd=20181015-20190117)	3 (neu seit initialer Suche)
38	31 not 36	33 (Einträge Nicht-RCT)
39	limit 38 to (dd=20181015-20190117 or rd=20181015-20190117)	6 (neu seit initialer Suche)

Suche nach RCTs mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Tabelle 4-95: Suche nach RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	Initiale Suche am 15.10.2018	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Topotecan] explode all trees	213
2	(Topotecan* or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin):ti,ab,kw	520
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin):ti,ab,kw	14
4	(NSC 609699 or NSC609699):ti,ab,kw	0
5	(SKF 104864 A or SKF 104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A):ti,ab,kw	1
6	((SK and F 104864 A) or (SK and F104864A)):ti,ab,kw	0
7	(E 89001 or E89001):ti,ab,kw	0
8	("pegylated-liposomal doxorubicin"):ti,ab,kw	324
9	(PLD):ti,ab,kw	247
10	(Doxil or Caelyx):ti,ab,kw	83
11	(doxorubicin* and pegylat* and liposom*):ti,ab,kw	337
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	943
13	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1685
14	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	274

15	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	182
16	MeSH descriptor: [Endocrine Gland Neoplasms] explode all trees	4147
17	MeSH descriptor: [Genital Neoplasms, Female] explode all trees	4822
18	MeSH descriptor: [Urogenital Neoplasms] explode all trees	11975
19	MeSH descriptor: [Abdominal Neoplasms] explode all trees	426
20	((ovar* or periton*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6913
21	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6070
22	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	23170
23	MeSH descriptor: [Neoplasms, Glandular and Epithelial] explode all trees	14159
24	(epithel*):ti,ab,kw	7850
25	#23 or #24	21346
26	(relaps* or recurren* or progressiv*):ti,ab,kw	82110
27	(platin* sensitiv* or platinsensitiv* or platin* resistant* or platinumresistant*):ti,ab,kw	882
28	(platin* and (sensitiv* or resist* or responsiv*)):ti,ab,kw	1048
29	#26 or #27 or #28	82591
30	#12 and #22 and #25 and #29	106

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.02.2019	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Topotecan] explode all trees	215
2	(Topotecan* or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin):ti,ab,kw	526
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin):ti,ab,kw	14
4	(NSC 609699 or NSC609699):ti,ab,kw	0
5	(SKF 104864 A or SKF 104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A):ti,ab,kw	1
6	((SK and F 104864 A) or (SK and F104864A)):ti,ab,kw	0
7	(E 89001 or E89001):ti,ab,kw	0
8	("pegylated-liposomal doxorubicin"):ti,ab,kw	330
9	(PLD):ti,ab,kw	250
10	(Doxil or Caelyx):ti,ab,kw	83
11	(doxorubicin* and pegylat* and liposom*):ti,ab,kw	343
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	957
13	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1698
14	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	275
15	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	182

16	MeSH descriptor: [Endocrine Gland Neoplasms] explode all trees	4168
17	MeSH descriptor: [Genital Neoplasms, Female] explode all trees	4855
18	MeSH descriptor: [Urogenital Neoplasms] explode all trees	12041
19	MeSH descriptor: [Abdominal Neoplasms] explode all trees	428
20	((ovar* or periton*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	7027
21	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw	6190
22	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	23417
23	MeSH descriptor: [Neoplasms, Glandular and Epithelial] explode all trees	14220
24	(epithel*):ti,ab,kw	7938
25	#23 or #24	21488
26	(relaps* or recurren* or progressiv*):ti,ab,kw	83080
27	(platin* sensitiv* or platiniunsensitiv* or platin* resistant* or platinumresistant*):ti,ab,kw	910
28	(platin* and (sensitiv* or resist* or responsiv*)):ti,ab,kw	1077
29	#26 or #27 or #28	83571
30	#12 and #22 and #25 and #29	109

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Initiale Suche am 15.10.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp TOPOTECAN/	2033
2	(Topotecan? or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin).mp.	3105
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin).mp.	84
4	(NSC-609699 or NSC609699).mp.	8
5	(SKF-104864-A or SKF-104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A).mp.	12
6	((SK and F-104864-A) or (SK and F104864A)).mp.	0
7	(E 89001 or E89001).mp.	0
8	pegylated liposomal doxorubicin.mp.	1033
9	PLD.mp.	4635
10	(Doxil or Caelyx).mp.	598
11	(doxorubicin* adj3 (pegylat* and liposom*)).mp.	1152
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	8719
13	exp Ovarian Neoplasms/	78115
14	exp Peritoneal Neoplasms/	14709

15	exp Fallopian Tube Neoplasms/	2718
16	exp Endocrine Gland Neoplasms/	274908
17	exp Genital Neoplasms, Female/	213560
18	exp Urogenital Neoplasms/	475161
19	exp Abdominal Neoplasms/	31200
20	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	113309
21	((fallopian* tube* or uterus* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	42189
22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	701144
23	exp "Neoplasms, Glandular and Epithelial"/	801750
24	epithel*.mp.	477683
25	23 or 24	1218728
26	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1028296
27	(platin*-sensitiv* or platinumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	1943
28	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	3452
29	26 or 27 or 28	1030297
30	12 and 22 and 25 and 29	346
31	exp Humans/ or human?.mp.	17886627
32	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	21945917
33	(30 and 31) or (30 not 32)	346
34	limit 33 to (english or german)	331
35	randomized controlled trial.pt.	469643

36	controlled clinical trial.pt.	92694
37	randomized.ab.	423809
38	placebo.ab.	192405
39	clinical trials as topic.sh.	184969
40	randomly.ab.	298618
41	trial.ti.	188565
42	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	1176444
43	exp animals/ not humans.sh.	4503952
44	42 not 43	1082547
45	randomized controlled trial.pt.	469643
46	randomized.mp.	758231
47	placebo*.mp.	212808
48	45 or 46 or 47	828386
49	34 and 44	97
50	34 and 48	62
51	49 or 50	103 (RCT Einträge)
52	34 not 51	228 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp TOPOTECAN/	2048
2	(Topotecan? or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin).mp.	3139
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin).mp.	85
4	(NSC-609699 or NSC609699).mp.	9
5	(SKF-104864-A or SKF-104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A).mp.	13
6	((SK and F-104864-A) or (SK and F104864A)).mp.	0
7	(E 89001 or E89001).mp.	0
8	pegylated liposomal doxorubicin.mp.	1047
9	PLD.mp.	4696
10	(Doxil or Caelyx).mp.	607
11	(doxorubicin* adj3 (pegylat* and liposom*)).mp.	1170
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	8831
13	exp Ovarian Neoplasms/	78850

14	exp Peritoneal Neoplasms/	14867
15	exp Fallopian Tube Neoplasms/	2742
16	exp Endocrine Gland Neoplasms/	277609
17	exp Genital Neoplasms, Female/	215392
18	exp Urogenital Neoplasms/	479953
19	exp Abdominal Neoplasms/	31453
20	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	114715
21	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	42468
22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	708569
23	exp "Neoplasms, Glandular and Epithelial"/	809258
24	epithel*.mp.	483204
25	23 or 24	1231148
26	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1042704
27	(platin*-sensitiv* or platinumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	1984
28	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	3522
29	26 or 27 or 28	1044743
30	12 and 22 and 25 and 29	350
31	exp Humans/ or human?.mp.	18069687
32	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22154725
33	(30 and 31) or (30 not 32)	350
34	limit 33 to (english or german)	335

35	randomized controlled trial.pt.	474867
36	controlled clinical trial.pt.	92879
37	randomized.ab.	432160
38	placebo.ab.	194750
39	clinical trials as topic.sh.	185775
40	randomly.ab.	303829
41	trial.ti.	192953
42	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	1193200
43	exp animals/ not humans.sh.	4537961
44	42 not 43	1097532
45	randomized controlled trial.pt.	474867
46	randomized.mp.	770247
47	placebo*.mp.	215260
48	45 or 46 or 47	841050
49	34 and 44	99
50	34 and 48	63
51	49 or 50	105 (RCT Einträge)
52	34 not 51	230 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Initiale Suche am 15.10.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp topotecan/	10910
2	(Topotecan? or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin).mp.	11229
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin).mp.	644
4	(NSC-609699 or NSC609699).mp.	41
5	(SKF-104864-A or SKF-104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A).mp.	22
6	((SK and F-104864-A) or (SK and F104864A)).mp.	8
7	(E 89001 or E89001).mp.	2
8	pegylated liposomal doxorubicin.mp.	1765
9	PLD.mp.	5465
10	(Doxil or Caelyx).mp.	2972
11	(doxorubicin* adj3 (pegylat* and liposom*)).mp.	1950
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	19773
13	exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ or exp ovary cancer/	126936
14	exp peritoneum cancer/ or exp peritoneum tumor/	22003
15	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	2964

16	exp urogenital tract cancer/ or exp genital tract cancer/ or exp female genital tract tumor/	644874
17	exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/	37206
18	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	152021
19	((fallopian* tube* or uterus* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor?r*)).mp.	42194
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	702676
21	exp epithelium tumor/	5651
22	epithel*.mp.	602981
23	21 or 22	602981
24	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1472704
25	(platin*-sensitiv* or platinumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	3780
26	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	5985
27	24 or 25 or 26	1475962
28	12 and 20 and 23 and 27	633
29	exp human/ or human?.mp.	19634941
30	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	24920265
31	(28 and 29) or (28 not 30)	632
32	31 not Medline.cr.	612
33	limit 32 to (english or german)	591
34	random*.tw.	1334236
35	placebo*.mp.	419198
36	double-blind*.tw.	190857

37	34 or 35 or 36	1576568
38	33 and 37	159 (RCT-Einträge)
39	33 not 38	432 (Einträge Nicht-RCT)

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Aktualisierung am 17.01.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch / Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp topotecan/	11048
2	(Topotecan? or Topocan or Topoliquid or Topotekan or Topotel or Topovin).mp.	11372
3	(Hycamtin or Hycamtamine or Evotopin or Nogitecan or Lutecan or Oncotecan or Potactasol or Ribocamtin).mp.	646
4	(NSC-609699 or NSC609699).mp.	41
5	(SKF-104864-A or SKF-104864A or SKF104864A or SKF S 104864 A or SKF S 104864A or SKFS104864A).mp.	22
6	((SK and F-104864-A) or (SK and F104864A)).mp.	8
7	(E 89001 or E89001).mp.	2
8	pegylated liposomal doxorubicin.mp.	1795
9	PLD.mp.	5571
10	(Doxil or Caelyx).mp.	3005
11	(doxorubicin* adj3 (pegylat* and liposom*)).mp.	1986
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	20066
13	exp ovary carcinoma/ or exp ovary tumor/ or exp ovary cancer/	129662
14	exp peritoneum cancer/ or exp peritoneum tumor/	22574

15	exp uterine tube carcinoma/ or exp uterine tube tumor/	3039
16	exp urogenital tract cancer/ or exp genital tract cancer/ or exp female genital tract tumor/	658174
17	exp abdominal cancer/ or exp abdominal tumor/	38011
18	((ovar* or periton*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	155400
19	((fallopian* tube* or uter* tube* or adnex* or endocrin* gland* or genital* or urogenital* or oviduct* or salpinx* or abdominal*) adj3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumo?r*)).mp.	42975
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	717115
21	exp epithelium tumor/	5742
22	epithel*.mp.	613665
23	21 or 22	613665
24	(relaps* or recurren* or progressiv*).mp.	1502603
25	(platin*-sensitiv* or platiniumsensitiv* or platin*-resistant* or platinumresistant*).mp.	3909
26	(platin* adj3 (sensitiv* or resist* or responsiv*)).mp.	6184
27	24 or 25 or 26	1505963
28	12 and 20 and 23 and 27	649
29	exp human/ or human?.mp.	20035423
30	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	25386728
31	(28 and 29) or (28 not 30)	648
32	31 not Medline.cr.	627
33	limit 32 to (english or german)	605
34	random*.tw.	1368244
35	placebo*.mp.	425438

36	double-blind*.tw.	194071
37	34 or 35 or 36	1612956
38	33 and 37	163 (RCT-Einträge)
39	limit 38 to (dd=20181015-20190117 or rd=20181015-20190117)	6 (Neue Einträge seit initialer Suche - RCT)
40	33 not 38	442 (Einträge Nicht-RCT)
41	limit 40 to (dd=20181015-20190117 or rd=20181015-20190117)	13 (Neue Einträge seit initialer Suche – Nicht-RCT)

Legende für die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen

.ab. **abstract**

.af. **all fields**

.mp. **multi-purpose** (variiert nach Datenbank):

Medline: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier

Embase: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading

.pt. **publication type**

.rn. **CAS registry number / name of substance**

.sh. (/) **Subject Heading** (kontrolliertes Schlagwort)

(in Medline: MeSH – Medical Subject Headings)

exp: explode: automatische Einbeziehung von allen Unterbegriffen

*** :** focus: Eingrenzung des Schlagwortes auf seinen Hauptaspekt

.ti. **title**

? maximale Trunkierung / Maskierung (0 oder 1 Zeichen, z. B. *leuk?emia: leukaemia/leukemia*)

***** variable Trunkierung / Maskierung (z. B. *random*: randomly/randomized*)

***n** maximale Trunkierung / Maskierung (0 bis *n* Zeichen, z. B. *cladribin*2: cladribine/cladribinum*)

feste Trunkierung oder Maskierung (genau 1 Zeichen, z. B. *#ar#inom: carcinom/Karzinom*)

adjn **adjacency** *n*: maximaler Abstand (*n* Zeichen)

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. RCT Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht von der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche unterscheiden, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 dargestellt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. RCT Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht von der Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien unterscheiden, sondern die Aufteilung nach RCT und Nicht-RCT Studien durch die Verwendung der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 bzw. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 erfolgte, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. RCT Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht von der Suche nach weiteren Untersuchungen unterscheiden, sondern die Aufteilung nach RCT und Nicht-RCT Studien durch die Verwendung der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 bzw. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 erfolgte, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 dargestellt.

Der Suche nach RCTs (Anhang 4-A1) können folgende Ergebnisse für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel entnommen werden:

- Cochrane Zeile #27 mit 6 Treffern,
- Medline Zeile #49 mit 12 Treffern,
- Embase Zeile #37 mit 28 Treffern.

Aus der Suche nach RCTs (Anhang 4-A1) können folgende Ergebnisse für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden:

- Cochrane Zeile #30 mit 106 Treffern,
- Medline Zeile #52 mit 228 Treffern,
- Embase Zeile #39 mit 432 Treffern.

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](http://www.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

Da sich die Suchen nach RCT mit Rucaparib nicht von den Suchen nach weiteren Untersuchungen unterscheiden, sind die Suchkriterien in Anhang A-B4 dargestellt. Gleiches gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Rucaparib OR Rubraca ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR peritoneal cancer Phase 1, 2, 3, 4, Interventional Studies.
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Rucaparib OR Rubraca AND ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer.
Treffer	2

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer AND Rucaparib OR Rubraca (Condition, Intervention, Title), Phase 1, 2, 3, 4, ALL (Recruitment Status).
Treffer	11 records for 9 trials

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer AND Rucaparib OR Rubraca (Active substance, Textfelder, Therapeutic area), Phase I, II, III, IV.
Treffer	2

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Topotecan OR Topocan OR Hycamtin OR PLD OR pegylated liposomal doxorubicin OR Doxil ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer AND platinum sensitive Interventional Studies All Studies Phase I, II, III, IV platinum-sensitive AND platinum sensitive AND platinum sensitive.
Treffer	35

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Topotecan OR Topocan OR Hycamtin OR PLD OR pegylated liposomal doxorubicin OR Doxil AND ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer AND platinum sensitive Phase I, II, III, IV.
Treffer	1

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Topotecan OR Hycamtin OR PLD OR pegylated liposomal doxorubicin AND ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer AND platinum sensitive (Title AND Condition AND Intervention).
Treffer	45 records for 32 trials

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.12.2018
Suchstrategie	Topotecan OR Topocan OR Hycamtin OR PLD OR pegylated liposomal dexorubicin OR Doxil AND ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR primary peritoneal cancer OR peritoneal cancer AND platinum sensitive (Active substance, Textfelder, 'Therapeutic area').
Treffer	15

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

Tabelle 4-96: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Autor	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Cochrane, Medline, Embase				
Es liegen keine im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen vor.				

Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-97: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit der zVT

Nr.	Autor	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Cochrane, Medline, Embase				
1	Downs et al. 2008	A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Abweichende Patientenpopulation.	A1
2	Herzog et al. 2006	Phase II evaluation of a 3-day infusion of topotecan in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer	Abweichende Patientenpopulation.	A1

3	Hoskins et al. 1998	Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study	Abweichende Patientenpopulation	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht von der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche unterscheiden, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen in Anhang 4-C1 dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht von der Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien unterscheiden, sondern die Aufteilung nach RCT und Nicht-RCT Studien durch die Verwendung der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 bzw. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 erfolgte, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen in Anhang 4-C1 dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Studiensuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterscheidet, sich allerdings unter Verwendung der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 bzw. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 in RCT und Nicht-RCT Studien aufteilen lässt, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen für weitere Untersuchungen nachfolgend dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

Tabelle 4-98: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Autor	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Cochrane, Medline, Embase				
Es liegen keine im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen vor.				

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-99 Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Cochrane, Medline, Embase			
1	Gynecol Oncol. 2011 Dec;123(3):486-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.032. Epub 2011 Sep 25. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. Adams SF, Marsh EB, Elmasri W, Halberstadt S, Vandecker S, Sammel MD, Bradbury AR, Daly M, Karlan B, Rubin SC.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
2	J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3345-52. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. Bookman MA, Malmström H, Bolis G, Gordon A, Lissoni A, Krebs JB, Fields SZ.	Abweichende Patientenpopulation	A1
3	J Chemother. 2016 Apr;28(2):129-34. doi: 10.1080/1120009X.2015.1115195. Epub 2016 Apr 19. Analysis of two topotecan treatment schedules in patients with recurrent ovarian cancer. Bruchim I, Ben-Harim Z, Piura E, Haran G, Fishman A.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
4	Anticancer Res. 2004 Mar-Apr;24(2C):1267-9. Topotecan as a continuous infusion over 14 days in recurrent	Abweichende Patientenpopulation.	A1

	ovarian cancer patients. Denschlag D, Watermann D, Hörig K, Kissel C, Tempfer C, Gitsch G.		
5	Gynecologic oncology, 2006, 101(1 Suppl 1), S10, Abstract 19 added to CENTRAL: 31 October 2007 2007 Issue 4. Downs L Jr, Judson P, Argenta P, Ghebre R, Carson L, Boente M, Nahhas W, Abu Ghazaleh S, Chen MD. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube carcinoma.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
6	Gynecol Oncol. 2011 Mar;120(3):454-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.008. Epub 2010 Dec 17. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, O'Malley D, Shahin M, DeGeest K, Weiner SA, Mutch D, DeBernardo RL, Lentz SS.	Abweichende Patientenpopulation	A1
7	Gynecol Oncol. 2004 Dec;95(3):686-90. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. Levy T, Inbar M, Menczer J, Grisaru D, Glezerman M, Safra T.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
8	Oncology. 2004;67(3-4):243-9. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. May a new treatment schedule improve toxicity profile? Lorusso D, Naldini A, Testa A, D'Agostino G, Scambia G, Ferrandina G.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
9	J Clin Oncol. 2000 Mar;18(5):1062-7. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. McGuire WP, Blessing JA, Bookman MA, Lentz SS, Dunton CJ.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
10	Eur J Cancer. 2012 Oct;48(15):2361-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.001. Epub 2012 Apr 26. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent	Abweichende Patientenpopulation.	A1

	ovarian cancer: overall survival analysis. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Park YC, Parekh TV, Poveda AM.		
11	Int J Gynecol Cancer. 2005 Jul-Aug;15(4):612-7. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. Piura B, Rabinovich A.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
12	Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):205-10. Epub 2007 Jan 18. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. Safra T, Menczer J, Bernstein R, Shpigel S, Inbar MJ, Grisaru D, Golan A, Levy T.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
13	Mol Cancer Ther. 2011 Oct;10(10):2000-7. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0272. Epub 2011 Aug 11. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, Rolnitzky L, Pelles-Avraham S, Geva R, Donach ME, Curtin J, Novetsky A, Grenader T, Lai WC, Gabizon A, Boyd L, Muggia F.	Keine Daten verfügbar.	A8
14	Int J Gynecol Cancer. 2013 Mar;23(3):475-80. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182866944. Weekly topotecan for recurrent ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: tolerability and efficacy study--the Israeli experience. Safra T, Berman T, Yachnin A, Bruchim I, Meirovitz M, Barak F, Atlas I, Levy T, Rosengarten OS.	Keine Daten verfügbar.	A8
15	Int J Gynecol Cancer. 2014 Mar;24(3):488-95. doi: 10.1097/IGC.0000000000000086. The effect of germ-line BRCA mutations on response to chemotherapy and outcome of recurrent ovarian cancer. Safra T, Rogowski O, Muggia FM.	Abweichende Patientenpopulation.	A1
16	Gynecol Oncol. 2007 Mar;104(3):591-5. Epub 2006 Oct 12. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. Spannuth WA, Leath CA 3rd, Huh WK, Barnes MN 3rd, Davidson	Abweichende Patientenpopulation.	A1

	SA, Kilgore LC, Partridge EE, Austin JM 2nd, Alvarez RD.		
17	Int J Gynecol Cancer. 2007 Jan-Feb;17(1):83-7. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Vandenput I, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I.	Abweichende Patientenpopulation.	A1

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 4-100: Liste der ausgeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Clinicaltrials.gov			
1	Trial of Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib in Patients With Advanced (Stage III B-C-IV) Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer. (MITO25), NCT03462212. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462212 .	Abweichende Intervention	A2
2	A Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer (ARIEL3). NCT01968213. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968213 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
3	ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients, NCT02855944, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855944 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
4	A Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy (ATHENA).	Abweichende Intervention	A2

	NCT03522246, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522246		
5	Mirvetuximab Soravtansine and Rucaparib Camsylate in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer, NCT03552471. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552471 .	Abweichende Intervention	A2
6	Rucaparib(CO-338;Formally Called AG-014699 or PF-0136738) in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer or Advanced Ovarian Cancer, NCT00664781. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00664781 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
7	Open-Label Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies, NCT02711137. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02711137 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
EU-CTR			
8	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. EudraCT2013-000518-39.	Abweichende Patientenpopulation / Dublette	A1 / A0
9	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy, EudraCT2017-004557-17.	Abweichende Patientenpopulation	A1
10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid	Abweichende Patientenpopulation / Dublette	A1 / A0

	Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. EudraCT2013-000518-39.		
ICTRP WHO			
11	Open Label Immunotherapy Trial for Ovarian Cancer V3-OVA. NCT03556566.	Abweichende Intervention	A2
12	Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients. ACTRN12618000686202.	Abweichende Intervention	A2
13	Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction? ISRCTN38690336.	Abweichende Intervention	A2
14	A non-randomized confirmatory study to expand the indication of fertility-sparing surgery for patients with epithelial ovarian cancer (JCOG1203, FSS for EOC) . JPRN-UMIN000013380.	Abweichende Intervention	A2
15	CORAL: Cancer of the OvaRy Abiraterone trial ISRCTN63407050.	Abweichende Intervention	A2
16	Pelvic and Aortic-cava Lymphadenectomy Randomized for Ovarian Cancer CARACO. NCT01218490.	Abweichende Intervention	A2
17	Research study to assess safety & efficacy in patients which are facing recurrence of ovarian cancer and are resistant to already established platinum based therapy by administering 4 hr infusion of ON 01910.Na. CTRI/2010/091/001281.	Abweichende Intervention	A2
18	Vaccine Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Stage III or Stage IV Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. NCT00373217.	Abweichende Intervention	A2

19	Vaccine Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial or Primary Peritoneal Cancer. NCT00091273.	Abweichende Intervention	A2

Tabelle 4-101: Liste der ausgeschlossenen Studien mit der zVT

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	Codierung
Clinicaltrials.gov			
1	A Study of Carboplatin and DOXIL Plus Bevacizumab in Patients With Platinum Sensitive Recurrent Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancers. NCT0069845. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00698451 .	Abweichende Intervention	A2
2	Second-line Intravenous Treatment For Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian, Or Peritoneal Cancer. NCT00061308. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00061308 .	Abweichende Intervention	A2
3	AMG 386 (Trebananib) in Ovarian Cancer (TRINOVA-2). NCT01281254. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281254 .	Abweichende Intervention	A2
4	BIBF 1120 + Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer. NCT01314105. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314105 .	Abweichende Intervention	A2
5	Study of Pazopanib and Doxil in Patients With Advanced Relapsed Platinum-Sensitive or Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Adenocarcinoma. NCT01035658. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035658 .	Abweichende Intervention	A2
6	Topotecan in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. NCT00114166. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114166 .	Abweichende Patientenpopulation	A1

7	Topotecan in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial or Primary Peritoneal Cancer. NCT00005029. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00005029 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
8	Dose Escalation Study of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and PLD in Relapsed Ovarian Cancer (OC). NCT01329549. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01329549 .	Abweichende Intervention	A2
9	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Carboplatin, Veliparib, and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. NCT01459380. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01459380 .	Abweichende Intervention	A2
10	Carboplatin, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Everolimus in Treating Patients With Relapsed Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Peritoneal Cavity Cancer. NCT01281514. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281514 .	Abweichende Intervention	A2
11	A Study Comparing the Combination of Trabectedin (YONDELIS) and DOXIL/CAELYX With DOXIL/CAELYX for the Treatment of Advanced-Relapsed Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT01846611. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846611	Abweichende Intervention	A2
12	Ph II Atrasentan + DOXIL in Recurrent Ovarian/Fallopian/Peritoneal Serous Papillary Adenocarcinoma. NCT00653328. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00653328 .	Abweichende Intervention	A2
13	S0200 Carboplatin With or Without Doxil in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. NCT00043082. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00043082 .	Abweichende Intervention	A2
14	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With	Abweichende Intervention	A2

	Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. NCT02446600. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446600 .		
15	Study of Anti-HB-EGF Antibody KHK2866 in Subjects With Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer. NCT01279291. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01279291 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
16	Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA) (ANITA). NCT03598270. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03598270 .	Abweichende Intervention	A2
17	ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab (ATALANTE). NCT02891824. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02891824 .	Abweichende Intervention	A2
18	Avastin Plus Chemotherapy vs. Avastin Plus Chemotherapy Guided by Cancer Stem Cell Test in Recurrent Ovarian Cancer (ACSCO). NCT03632798. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03632798 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
19	Safety Study of Farletuzumab, Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) to Treat Platinum-sensitive Ovarian Cancer, NCT01004380. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004380 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
20	Veliparib and Topotecan for Relapsed Ovarian Cancer With Negative or Unknown BRCA Status, NCT01690598,	Abweichende Patientenpopulation	A1
21	Second-Line Therapy Study For Potentially Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer, NCT00316173. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316173 .	Abweichende Intervention	A2

22	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Farletuzumab (MORAb 003) in Combination With Carboplatin Plus Paclitaxel or Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Subjects With Low CA125 Platinum-Sensitive Ovarian Cancer ,NCT02289950. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289950 .	Abweichende Intervention	A2
23	p53 Suppressor Activation in Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer, a Phase Ib/II Study of Systemic Carboplatin Combination Chemotherapy With or Without APR-246 NCT02098343, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02098343 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
24	Evaluation of Optimal Treatment With Bevacizumab in Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer , NCT01837251.	Abweichende Patientenpopulation	A1
25	Pazopanib and Weekly Topotecan in Patients Recurrent Ovarian Cancer (TOPAZ), NCT01600573. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600573 .	Abweichende Intervention	A2
26	Bevacizumab Beyond Progression in Platinum Sensitive Ovarian Cancer (MITO16MANGO2b), NCT01802749. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802749 .	Abweichende Intervention	A2
27	INOVATYON STUDY -International, Randomized Study in Patients With Ovarian Cancer (INOVATYON) NCT01379989, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379989 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
28	Carboplatin-based Chemotherapy With or Without Panitumumab in Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer (PROVE) ,NCT01388621. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01388621 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
29	Docetaxel/Carboplatin Versus Docetaxel/Caelyx in Pretreated Patients With Ovarian Carcinoma, NCT00758732. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758732 .	Abweichende Intervention	A2

30	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Caelyx in Combination With Carboplatin in Patients With Ovarian Cancer Recurrent Within Six to Twelve Months After Initial Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy (P03625), NCT00780039. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00780039 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
31	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of AGS-8M4 Given in Combination With Chemotherapy in Women With Ovarian Cancer, NCT01016054. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01016054 .	Abweichende Intervention	A2
32	Phase 2 Study of Twice Weekly VELCADE and CAELYX in Patients With Ovarian Cancer Failing Platinum Containing Regimens, NCT00610792. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00610792 .	Abweichende Patientenpopulation	A1
33	Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma, NCT03470805. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470805 .	Abweichende Intervention	A2
34	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 (SOLO3), NCT02282020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282020 .	Abweichende Intervention	A2
35	Myocet ® - Carboplatine in Ovarian Cancer in Relapse, Sensitive to the Platinum (MYCA), NCT01705158. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705158 .	Abweichende Intervention	A2
EU-CTR			
36	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab* (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patients with Platinum-	Abweichende Patientenpopulation	A1

	Resistant/Refractory Ovarian Cancer. EudraCT 2015-003091-77.		
PharmNet.Bund			
37	Comparison of QoL between Trabectedin / PLD and standard platinum-based therapy in patients with platinum sensitive recurrent ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer - Intergroup-Study of NOGGO and BNGO. EudraCT2016-005029-36.	Abweichende Intervention	A2
38	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Farletuzumab (MORAb 003) in Combination with Carboplatin plus Paclitaxel or Carboplatin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Subjects with Low CA125 Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. EudraCT2014-003812-36.	Abweichende Intervention	A2
39	PiSARRO: p53 Suppressor Activation in Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer, a Phase Ib/II Study of Systemic Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin Combination Chemotherapy With or Without APR-246. EudraCT2013-001472-38.	Abweichende Intervention	A2
40	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. EudraCT2015-003338-29.	Abweichende Intervention	A2
41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive, High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. EudraCT 2013-000518-39.	Abweichende Intervention	A2

42	A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. EudraCT2013-000685-11.	Abweichende Intervention	A2
43	A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. EudraCT2012-004125-24.	Abweichende Intervention	A2
44	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1b/2 Study of LY2228820, a p38MAPK Inhibitor, plus Gemcitabine and Carboplatin versus Gemcitabine and Carboplatin for Women with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. EudraCT2011-005197-40.	Abweichende Intervention	A2
45	A phase I/II study of Pazopanib and weekly Topotecan in patients with platinum-resistant or intermediate-sensitive recurrent ovarian cancer. EudraCT2011-000259-17.	Abweichende Patientenpopulation	A1
46	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. EudraCT2009-015970-36.	Abweichende Intervention	A2
47	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. EudraCT2008-003439-18.	Abweichende Intervention	A2
48	An open-label multicenter randomized Phase 3 study comparing the combination of DOXIL®/CAELYX® and YONDELIS® with DOXIL®/CAELYX® alone in subjects with	Abweichende Intervention	A2

	advanced relapsed ovarian cancer. EudraCT2004-005276-16.		
49	A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, placebo controlled, Randomized Study of Ombrabulin in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer treated with Carboplatin/Paclitaxel. EudraCT2010-024631-16.	Abweichende Intervention	A2
50	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Plus AMG 386 or Placebo in Women With Recurrent Partially Platinum Sensitive or Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer EudraCT2009-017946-30.	Abweichende Intervention	A2
51	A randomized phase II trial of standard carboplatin-based chemotherapy with or without panitumumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. EudraCT2010-018849-59.	Abweichende Intervention	A2
ICTRP WHO			
52	Pembrolizumab Combined With PLD For Recurrent Platinum Resistant Ovarian, Fallopian Tube Or Peritoneal Cancer. NCT02865811.	Abweichende Patientenpopulation	A1
53	A Phase I study of ET-743 in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in patients with advanced-relapsed epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. JPRN-JapicCTI-163164.	Abweichende Intervention	A2
54	PH3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With FRa+ Adv. EOC, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer FORWARDI. NCT02631876	Abweichende Intervention	A2
55	Effect of Acetylcysteine With Topotecan Hydrochloride on the Tumor Microenvironment in Patients With Persistent or Recurrent High	Abweichende Intervention	A2

	Grade Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT02569957.		
56	Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. JPRN-UMIN000005798.	Abweichende Intervention	A2
57	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Plus AMG 386 or Placebo in Women With Recurrent Partially Platinum Sensitive or Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. DRKS00007748.	Abweichende Intervention	A2
58	Avatar-Directed Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT02312245.	Abweichende Intervention	A2
59	VTX-2337 and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. NCT01666444.	Abweichende Patientenpopulation	A1
60	TRINOVA-2: TRial IN OVarian Cancer-2. EUCTR2009-017946-30-HU.	Abweichende Intervention	A2
61	Randomized Phase III Trial of Liposomal Doxorubicin(PLD)50mg/m2 versus Liposomal Doxorubicin(PLD)40mg/m2 in Patients with Platinum-Refractory and -Resistant Mullerian Carcinoma (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma). JPRN-UMIN000003130.	Abweichende Patientenpopulation	A1
62	Veliparib and Topotecan Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors, Relapsed or Refractory Ovarian Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. NCT01012817	Abweichende Intervention	A2
63	Topotecan in Treating Patients With Gynecologic Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. NCT00842452.	Abweichende Patientenpopulation	A1

64	AMG386 Comb w. Either Pegylated Liposomal Doxorubicin or Topotecan Subjects w. Advanced Recurrent Epithelial Ovarian CR. NCT00770536.	Abweichende Intervention	A2
65	Veliparib and Topotecan With or Without Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, High-Risk Myelodysplasia, or Aggressive Myeloproliferative Disorders. NCT00588991.	Abweichende Patientenpopulation	A1
66	Combination Chemotherapy and Autologous Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. NCT00550784	Abweichende Intervention	A2
67	Ph II Study of Wkly Topotecan + Bevacizumab in Plat. Resistant/Recurrent Gyn Cancers. NCT00343044.	Abweichende Patientenpopulation	A1
68	Topotecan and Gefitinib (Iressa) for Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT00317772.	Abweichende Intervention	A2
69	Topotecan in Treating Patients With Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer. NCT00287859.	Abweichende Patientenpopulation	A1
70	Gemcitabine and Topotecan in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer. NCT00217555.	Abweichende Patientenpopulation	A1
71	Taxol® in Monotherapy or in Combination With Topotecan or Carboplatin in Patients With Epithelial Ovarian Cancer in Early Relapse. NCT00189566.	Abweichende Intervention	A2
72	Topotecan in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. NCT00114166.	Abweichende Patientenpopulation	A1
73	UCN-01 and Topotecan in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Progressive Advanced	Abweichende Patientenpopulation	A2

	Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT00072267.		
74	Second-line Intravenous Treatment For Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian, Or Peritoneal Cancer. NCT00061308.	Abweichende Intervention	A2
75	Topotecan in Treating Patients With Advanced Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. NCT00055614	Abweichende Patientenpopulation	A1
76	UCN-01 and Topotecan in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer. NCT00045175.	Abweichende Intervention	A2
77	Comparison of Combination Chemotherapy Regimens in Treating Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. NCT00028743	Abweichende Patientenpopulation	A1
78	ZD9331 With or Without Topotecan in Treating Patients With Refractory or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. NCT00014690.	Abweichende Intervention	A2
79	Paclitaxel Plus Carboplatin With or Without Topotecan in Treating Patients With Stage IIB, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer. NCT00006454.	Abweichende Intervention	A2
80	Oxaliplatin and Topotecan in Treating Patients With Previously Treated Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT00006391.	Abweichende Intervention	A2
81	Combination Chemotherapy Consisting of Gemcitabine And Topotecan in Treating Patients With Refractory or Recurrent Ovarian or Fallopian Tube Cancer. NCT00003382.	Abweichende Intervention	A2
82	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With	Abweichende Intervention	A2

	Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. NCT00003944.		
83	Topotecan Plus Etoposide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer NCT00003967.	Abweichende Intervention	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Recherche in Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. RCT für indirekte Vergleiche nicht unterscheiden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen in Anhang 4-D1 dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Recherche in Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. nicht randomisierte vergleichende Studien nicht unterscheiden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen in Anhang 4-D1 dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Recherche in Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. Suche nach weiteren Untersuchungen nicht unterscheiden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Publikationen in Anhang 4-D1 dargestellt.

Entsprechendes gilt für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 4-102 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 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

ARIEL2

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARIEL 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib zur Behandlung von Patientinnen mit Platin-sensitiven, rezidivierenden <i>high-grade</i> , epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase -II-Studie von Rucaparib. Teil 1 enthält Patientinnen, die einer oder mehr vorausgegangenen Platin-basierten Behandlungen unterzogen wurden und eine Platinsensitivität aufweisen. Teil 2 enthält Patientinnen, die mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorangegangenen Platin-basierten Behandlungen unterzogen wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll ist auf den 07. Mai 2013 datiert. Zum 29. Februar 2016 (Visit data cut-off) wurde das Protokoll vier Mal geändert. Änderungen Amendment 1 (19.08.2013): - Die Anfangsdosis wurde mit 600 mg Rucaparib BID festgelegt. Diese Dosis wurde basierend auf Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und dem in der CO-338-010-Studie beobachteten vorläufigen Wirksamkeitsprofil ausgewählt, obwohl in der CO-338-010-Studie keine dosislimitierenden Toxizitäten (DLTs) beobachtet wurden. Eine Myelosuppression

		wurde nach Zyklus 1 bei Dosen ≥ 480 mg Rucaparib BID beobachtet. - Eine präzisere sprachliche Beschreibung der Möglichkeit einer Reduzierung der Anfangsdosis wurde ergänzt. - Eine formelle Sicherheitsüberprüfung wurde ergänzt, um während der Studie eine gründliche Überprüfung der Sicherheit zu festgelegten Zeitpunkten durch internes und externes Personal zu gewährleisten und sicherzustellen, dass geeignete Maßnahmen getroffen werden, um unvorhergesehenen signifikanten Sicherheitssignalen zu begegnen. - Sprachliche Formulierungen in Bezug auf UE-Management und Bewertung wurde für ALT und AST-Erhebungen sowie behandlungsbedingte UE angepasst. Diese Information wurde basierend auf Fälligkeitsdaten aus dieser Studie und der CO-338-010-Studie hinzugefügt. - Anpassung der Formulierung: Die objektive Ansprechrates (ORR) ist aus einer kombinierten Bewertung nach RECIST v1.1- und GCIG CA-125-Kriterien zusammengesetzt. - Die Möglichkeit, (Gewebe)-Proben von an Aszites erkrankten Patientinnen zu sammeln und zu testen, wurde entfernt. Änderungen Amendment 2 (09.05.2014): Dieses Amendment wurde außerhalb von Clovis nicht an klinische Einrichtungen, Ethikkommissionen oder Gesundheitsbehörden verteilt. Amendment 2.1 wurde am 30. Mai 2014 veröffentlicht und ersetzt Amendment 2. Änderungen Amendment 2.1 (30.05.2014): <u>Einschlusskriterien:</u> - Kriterium 5: Eine Hormonbehandlung kann nach Erlaubnis des Sponsors nach der letzten Platin-basierten Behandlung erlaubt sein. - Kriterium 6: Patientinnen, von denen bekannt ist, dass sie eine pathogene gBRCA-Mutation aufweisen, waren nach Erreichen der Registrierungsobergrenze nicht teilnahmeberechtigt.

		- Kriterium 7 und 8: Die spezifischen Gewebeanforderungen wurden entfernt, da sie als Orientierungshilfe und nicht als Voraussetzung dienen sollten. - Kriterium 9: Patientinnen sollen, zusätzlich zur der zur Biopsie geplanten Läsion, eine weitere messbare Läsion aufweisen. - Kriterium 10: Bilirubinspiegel von $< 2 \times \text{ULN}$ waren zulässig (vs. $\leq 1,5 \times \text{ULN}$), wenn eine Hyperbilirubämie auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen war. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Kriterium 1: Überarbeitet, um das Ausschlusskriterium früherer oder aktiver Malignome festzulegen. - Kriterium 4: Ausschluss für Patientinnen mit jeglichen gastrointestinalen Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Resorption von Rucaparib stören können. Darüber hinaus wurden Zwölffingerdarm-Stents aufgrund ihres Potentials, die Absorption negativ zu beeinflussen, ausgeschlossen. - Kriterium 7: Ausschluss der Hormontherapie um zu spezifizieren, dass anhaltende nicht-hämatologische Toxizität vom Grad 2 im Zusammenhang mit dem letzten Behandlungsregime mit vorheriger Genehmigung durch den Sponsor zugelassen werden könnte. Änderungen Amendment 3 (17.12.2014): Dieses Amendment wurde außerhalb von Clovis nicht an klinische Einrichtungen, Ethikkommissionen oder Gesundheitsbehörden verteilt. Amendment 4 wurde am 19. Dezember 2014 veröffentlicht und ersetzt Amendment 3. Änderungen Amendment 4 (19.12.2014): - Das Studiendesign wurde zu einer zweiteiligen Studie überarbeitet. Teil 1 enthielt 180 registrierte Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mindestens eine vorherige Platin-basierte Therapie erhielten und gegenüber der letzten Platin-basierten Therapie sensitiv waren. Teil 2 (N = 300) enthielt Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom, die mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapieschemata erhalten hatten.

		- ORR in molekular definierten Untergruppen ist der primäre Endpunkt für stark vorbehandelte Patientinnen, die in Teil 2 der Studie aufgenommen wurden. - PFS und OS wurden als sekundäre Endpunkte bewertet. <u>Einschlusskriterien:</u> - Kriterium 3: Patientinnen mit <i>high-grade</i> seröser epithelialer Ovarial-, Eileiter- oder primärer Peritoneal-Endometriose Grad 2 oder Grad 3 kommen in Frage. Patientinnen mit einer anderen als einer serösen oder endometrioiden Histologie kamen für Teil 2 der Studie in Frage, wenn bekannt war, dass sie eine schädliche/pathogene BRCA-Mutation tragen (gBRCA bzw. sBRCA). - Kriterium 5: Anforderungen an vorherige Therapien für Patientinnen die in Teil 2 aufgenommen wurden: - o Patientinnen müssen mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapiebehandlungen bekommen haben und ein behandlungsfreies Intervall von ≥ 6 Monate nach dem ersten Chemotherapieregime vorweisen. - o Hormonelle Wirkstoffe, anti-angiogene Wirkstoffe und andere nicht-Chemotherapeutika als Single-Agent-Behandlung wurden nicht als Chemotherapieschema zur Bestimmung der Patientenzulassung genutzt. - o Wirkstoffe, die in der Erhaltungstherapie verabreicht wurden, waren nicht als separate Therapie zu betrachten. - Kriterium 6: Die BRCA-Testanforderungen für Patientinnen mit einer Krebsdiagnose im Alter von < 55 Jahren, oder Brustkrebs in der Vorgeschichte, oder einem mit OC assoziierten Krebs, oder auch Brustkrebs im Frühstadium (< 50 Jahre) waren nur auf Teil 1 der Studie anwendbar. - Kriterium 7: Die Screening-Biopsie für Teil-2-Patientinnen, bei denen eine pathogene gBRCA-Mutation bekannt ist, war optional. - Kriterium 8:

		Das zuletzt gesammelte Tumorgewebe, das einen adäquaten Tumorgehalt aufwies, wurde der Analyse unterzogen und nicht das zuletzt verfügbare Gewebe. - Kriterium 10: Serumalbumin-Werte von ≥ 30 g/L (3 g/dL) sind für die Aufnahme von Patientinnen in Teil 2 der Studie notwendig. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Kriterium 11: Diagnose von niedrig-gradigem (<i>low-grade</i>) serösem oder endometrioidem Eierstockkrebs vom Grad 1 wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt. - Kriterium 12 für Teil 2 hinzugefügt: Krankenhausaufenthalt wegen eines Darmverschlusses innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt. - Zusätzliche Analysen wurden zu hinzugefügt, um das Sicherheitsprofil von Rucaparib weiter zu bewerten. Zusätzliche Tests umfassen RBC-Parameter und Retikulozyten und vollständige Lipid-Panel: LDL, HDL und Triglyceride zusätzlich zum Gesamt-Cholesterin. - Leitlinien wurden hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Rucaparib nicht für Grad 3 der ALT / AST-Erhöhung verantwortlich ist, wenn sie nicht von anderen Anzeichen einer Leberdysfunktion begleitet werden. - Sprachliche Präzisierung: Patientinnen, die in Teil 1 und Teil 2 aufgenommen wurden, erhielten zu Beginn der Behandlung Tabletten mit 120 bzw. 300/200 mg Rucaparib. Sobald die verfügbare Menge an 120 mg Tabletten erschöpft war, konnten die Patientinnen, die in Teil 1 teilnahmen, auf 300/200 mg Tabletten umgestellt werden. - GCIG CA-125 Antwortkriterien wurden dahingehend geändert, sodass nur eine Prädosisproube erforderlich war. <u>Veränderungen in der statistischen Analyse:</u> - Daten für Teil 1 und 2 wurden separat zusammengefasst und können gegebenenfalls auch gebündelt werden. - Enthielt eine Begründung für den Stichprobenumfang von Teil 2 der Studie und die Besonderheiten der Bewertung der objektiven Ansprechrate (ORR). - Angegeben, dass die IRR als unterstützende Analyse für alle (Teil 1 und Teil 2) oder eine

		Untergruppe von Patientinnen durchgeführt werden kann.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Allgemeine Einschlusskriterien: - Probanden im Alter von ≥ 18 Jahren, die vor jeder studienspezifischen Bewertung ein vom IRB/IEC anerkanntes ICF unterzeichnet haben. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. - Histologisch bestätigtes <i>high-grade</i> seröses oder Grad 2/3 endometrisches epitheliales Ovarial-, Eileiter-, oder primäres Peritonealkarzinom. - Radiologisch bestätigte(s) Krankheitsprogression / Rezidiv. Für die Studienteile 1 und 2 wurden weitere Einschlusskriterien erhoben: Teil 1: Probanden mit Platin-basierter letzter Behandlung und nachgewiesener Platinsensitivität: - Patientinnen erhielten mindestens ein vorheriges Platin-basiertes Chemotherapie-Regime. - Als letzte Behandlung wurde eine Platin-basierte Behandlung erhalten; eine kontinuierliche oder wechselnde Erhaltungsbehandlung als Teil dieser Behandlung ist zulässig. - Patientinnen wiesen eine Sensitivität gegenüber dem letzten Platin-haltigen Therapieregime auf. Platinsensitivität ist definiert als das Auftreten einer Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach der letzten Dosis einer Platin-haltigen Therapie. - Bei einem Alter von unter 55 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose oder vorangegangener Krankheitsgeschichte/ Familiengeschichte von Ovarialkarzinomen oder früh auftretendem Brustkrebs mussten die Patientinnen zuvor auf eine Keimbahnmutation von BRCA getestet worden sein. Nach 15 Patientinnen, die positiv auf eine gBRCA-Mutation getestet wurden, wurden keine weiteren Patientinnen mit dieser Eigenschaft zugelassen. - Eine Biopsie des Tumorgewebes (adäquate Qualität und ausreichende Menge, mind. 20% Tumorgewebe und mindestens 80% keimhaltiger zellulärer Inhalt) muss vor der

		ersten Gabe des Studienmedikaments durchgeführt werden. - Vorhandensein einer zusätzlichen messbaren Erkrankung im Sinne von RECIST v. 1.1 zusätzlich zur Läsion, die für die Biopsie vorgesehen ist. - Adäquate Organfunktion (Knochen, Leber, Nieren) 14 Tage vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments. - Die Patientinnen haben einen ECOG-Status zwischen 0 und 1. Teil 2 - Mindestens drei, aber nicht mehr als vier vorherige Chemotherapie-Regime mit nachgewiesenem progressionsfreiem Intervall von mehr als 6 Monaten nach dem ersten Chemotherapie-Regime. Das Vorliegen eines positiven BRCA-Tests war zur Teilnahme an ARIEL2 Teil 1 und Teil 2 nicht zwingend erforderlich. Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation wurden eingeschlossen. Ausschlusskriterien: - Andere aktive Krebserkrankungen. - Vorherige Behandlung mit Rucaparib oder anderen PARP- Inhibitoren. - HIV-, AIDS-, chron. Hepatitis B oder C-Erkrankungen. - Schwangere Patientinnen oder Patientinnen in der Stillzeit. - Symptomatische und/oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem. - Erhalt von Krebsbehandlung innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Gabe von Rucaparib. - Klinisch bestätigte Malabsorption und/oder andere gastrointestinale Störungen oder Schäden, welche mit der Absorption von Rucaparib interferieren. - Patientinnen mit CYP1A2 oder CYP3A4-Medikation vor 7 oder weniger Tagen vor der ersten Gabe von Rucaparib oder anhaltende Behandlung mit genannten Inhibitoren. - Krankenhausaufenthalt aufgrund eines Darmverschlusses innerhalb von drei Monaten vor Studieneinschluss (nur Teil 2).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist:

		Clovis Oncology, Inc. 5500 Flatiron Parkway, Suite 100 Boulder, CO 80301 United States (US) Die Studien wurden in insgesamt 58 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfintervention: Rucaparib, 600 mg, zweimal täglich, oral, in kontinuierlichen 28-tägigen Zyklen. Die Erhebung der Wirksamkeit wurde bis zum Eintreten von Krankheitsprogression, Tod oder dem Beginn einer Folgetherapie, gemäß der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) Version 1.1 und der CA-125 Messung (an Tag 1 eines jeden Zyklus), durchgeführt.
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	Primäre Zielpunkte: - Teil 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECIST v.1.1, erhoben durch Prüfarzt. - Teil 2: Objektives Ansprechen (ORR) gemäß RECIST v.1.1. Sekundäre Zielpunkte: - Teil 1 und 2: Kombinierte RECIST v.1.1 und GCIG CA 125-ORR-Kriterien, inkl. der Dauer des Ansprechens (DoR). - Teil 2: Progressionsfreies Überleben (PFS). - Teil 2: Gesamtüberleben (OS). - Sicherheit und Tolerabilität von Rucaparib. - Evaluierung der Pharmakokinetik. Weitere Zielkriterien: - Wirksamkeit von Rucaparib in HRD-Untergruppen, definiert durch genetische Veränderungen des Reparaturmechanismus homologe Rekombination (HR). - Optimierung eines Algorithmus zur Erhebung des Heterozygotitäts-Verlusts im Tumor. - Status der HR-Defizienz über die Zeit. - Eignung des zur DNA-Sequenzierung aus Blut genutztem NGS-basierten Assay zur Identifikation weiterer HRD Keimbahnmutationen (zusätzlich zu BRCA). - Korrelation der Genexpressions-Signatur für HRD mit der Wirksamkeit von Rucaparib. - Integrität des Signalwegs „Non-Homologous end joining (NHEJ)“ und dessen Korrelation zur Wirksamkeit der Studienmedikation. - Zirkulierende Tumor-DNA als molekularer Marker der Wirksamkeit.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Das primäre Zielkriterium und der damit verbundene Endpunkt wurden von der durch ORR definierten Wirksamkeit in die durch PFS definierte Wirksamkeit geändert. Diese Änderung wurde vorgenommen, um mit der Phase-3-Studie CO-338-014 in Einklang zu stehen und eine HRD-Signatur in Verbindung mit dem Nutzen von Rucaparib zu bestimmen, die prospektiv auf die Primäranalyse in der Phase-3-Studie CO-338-014 angewendet würde, in der auch das PFS in HRD-Untergruppen bewertet wird. - Der primäre Endpunkt für die stark vorbehandelten Patientinnen, die in Teil 2 der Studie eingeschlossen wurden, war ORR in molekular definierten Untergruppen. - PFS und OS werden als sekundäre Endpunkte bewertet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant: - Teil 1: ca. 180 Patientinnen; - Teil 2: bis zu 300 Patientinnen für mindestens 80 Patientinnen in jeder HRD-Untergruppe. Analysiert: Insgesamt wurden 315 Patientinnen behandelt. - Teil 1: Insgesamt 204 Patientinnen erhielten mindestens 1 Dosis von Rucaparib, von denen 22 zum 29. Februar 2016 fortbestanden. - Teil 2: Insgesamt 111 Patientinnen erhielten mindestens 1 Dosis Rucaparib, von denen 27 zum 29. Februar fortbestanden. - Die Gesamtrekrutierung für diese Studie umfasste ungefähr 480 Patientinnen, von denen 180 Patientinnen in Teil 1 und bis zu 300 Patientinnen in Teil 2 zugeordnet wurden. Teil 1: Es wurde erwartet, dass ungefähr 180 Patientinnen benötigt würden, um sicherzustellen, dass jede Untergruppe von Patientinnen (BRCA, Nicht-BRCA / LOH + und nicht-BRCA / LOH-) eine angemessene Anzahl von Patientinnen enthält. Abgesehen von der Obergrenze für Patientinnen mit einer bekannten schädlichen gBRCA-Mutation (n = 15) gab es keine spezifische Anforderung eine definierte Anzahl von Patientinnen in jede geplante Untergruppe aufzunehmen. Die wahrscheinliche Größe jeder Untergruppe wurde geschätzt basierend auf:

		a.) Häufigkeiten von HRD-assoziierten genetischen Anomalien bei der anfänglichen Diagnose, und b.) der Hypothese, dass das Einschlusskriterium der Empfindlichkeit gegenüber der letzten Therapielinie der Platintherapie die Population für Patientinnen mit Tumoren bereichern würde, die Mutationen von HRD-Signalweg-Genen beherbergen (d.h., dass die Häufigkeit größer sein wird als bei der neu diagnostizierten Population beschrieben). Die Aufnahme von Patientinnen, bei denen <i>a priori</i> bekannt ist, dass sie eine gBRCA-Mutation vorweisen, die als schädlich (pathogen), verdächtig schädlich oder gesundheitsschädlich (oder die entsprechende Interpretation von diesen) bei der letzten Bewertung durch ein Testlabor eingestuft wurde, sollte auf 15 Patientinnen in Teil 1 begrenzt werden. Fünfzehn Patientinnen mit einer bekannten gBRCA-Mutation waren ausreichend, um festzustellen, dass die Häufigkeit von gBRCA-Mutationsreversionen niedrig war. Insbesondere, wenn bei keinem der 15 Patientinnen mit einer bekannten gBRCA-Mutation eine Reversion zwischen Archivierungsgewebe und Tumorgewebe beim Screening nachgewiesen wurde, war die Häufigkeit von gBRCA-Reversionen wahrscheinlich geringer als 20% (bei einer Obergrenze von 18 % des 90% KI). Zusätzliche Patientinnen, die zuvor nicht getestet oder getestet wurden und als gBRCA^{wt} identifiziert wurden, konnten mit einem positiven BRCA-Mutationsstatus im Tumorgewebe identifiziert werden, daher würde die BRCA-Untergruppe wahrscheinlich mindestens 40 Patientinnen enthalten. Teil 2: Das Ziel von Teil 2 war die Schätzung der ORR in jeder der HRD-Untergruppen in einer stärker vorbehandelten Patientenpopulation (mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapieschemata). Basierend auf der vielversprechenden Antwortrate in Teil 1 wurde die Overall Response Rate (ORR) als primärer Endpunkt mit folgender Annahme der Stichprobengröße ausgewählt. Bis zu 300 Patientinnen wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen, um mindestens 80 Patientinnen in jeder HRD-Untergruppe zu registrieren. Eine Gesamtzahl von 300 Patientinnen wäre ausreichend, wenn eine Aufteilung von 33,3% auf jede HRD-Untergruppe in der Registrierungsbevölkerung zugrunde gelegt wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine formelle Interimsanalyse zur Wirksamkeit oder Nutzlosigkeit durchgeführt. Für den Interims-Studienbericht wurde folgende Analysen noch nicht durchgeführt: Objektives Ansprechen

		gemäß unabhängiger radiologischer Begutachtung für Patientinnen in Teil 2, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben für Patientinnen in Teil 2, sowie verschiedene explorative Analysen. Diese genannten Analysen werden im finalen Studienbericht bei Studienanschluss enthalten sein.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zusammenfassende Tabellen wurden für jede behandelte Patientinnen getrennt von jedem Teil der Studie präsentiert und analysiert. Quantitative Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen für geeignete Kategorisierungen und unter Verwendung deskriptiver Statistiken (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um Zeit-zu-Ereignis-Variablen zusammenzufassen. Wenn schätzbar, wurde der 50. (Median) mit einem 95% Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit Ereignissen und die Anzahl der zensierten Patientinnen wurde ebenfalls dargestellt. Es gab keine Imputationen für fehlende Daten. Der

		Baseline-Wert wurde als letzte Messung am oder vor dem ersten Tag der Medikamentenverabreichung definiert. Patientendisposition, Protokollabweichungen, Demographie, klinische Ausgangsmerkmale, Anamnese, frühere und gleichzeitig verabreichte Medikamente sowie Studienmedikationsexposition und Compliance wurden zusammengefasst und in Listen aufgeführt. Teil 1: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt des progressionsfreien Überlebens wurde in der validierbaren Population in Teil 1 evaluiert. Das progressionsfreie Überleben basierte auf der Bewertung der Krankheitsprogression durch RECIST Version 1.1 oder Tod aufgrund einer Ursache und wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Cox Proportional Hazard Methode wurde verwendet, um PFS über molekular definierte HRD-Untergruppen zu vergleichen. Teil 2: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ORR wurde in der evaluierbaren Population für die Wirksamkeit in Teil 2 bewertet. ORR wurde als bestbestätigte Reaktion definiert, wie vom Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 bewertet und unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Darüber hinaus wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse für alle Patientinnen in der Sicherheitspopulation zusammengefasst, und die sekundären Endpunkte untersuchten den klinischen Nutzen von Rucaparib hinsichtlich der bei CA-125, PFS und DoR beobachteten Tumorantwort weiter. Die Dauer der Remission für Patientinnen in Teil 2 für alle bestätigten RECIST Version 1.1 CR oder PR wurde vom Datum der ersten Reaktion bis zum ersten Datum, an dem die progressive Erkrankung (PD) dokumentiert wurde, gemessen. Die Dauer der Antwort wurde als Zeit zu Ereignisvariable zusammengefasst. Bei Patientinnen, die die Behandlung nach der Progression fortsetzen, wurde das erste Datum der Progression für die Analyse verwendet. Alle Patientinnen mit einer anhaltenden Reaktion wurden zum Zeitpunkt des letzten Post-Baseline-Scans zensiert. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 18.1 klassifiziert. Die Schwere der Toxizitäten wurde, soweit möglich, nach der CTCAE-Version 4.03 bewertet. Die Inzidenzen aller therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (therapiebezogene UE) wurden zusammengefasst sowie nach CTCAE-Grad, Behandlungsbeziehung, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), UE die zum Tod führten, Absetzen und Dosisreduktion oder Unterbrechung und Zeit bis zum ersten UE und verwandte UE, die zu Tod, Absetzen und Dosisreduktion oder Unterbrechung führen. Die Zeit

		bis zu einer UE, die zu einer Dosisreduktion, Verzögerung, Unterbrechung oder Abbruch von Rucaparib führt, wurde ebenfalls durch die Kaplan-Meier-Methode bewertet (mit 95%-KI).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die objektive Ansprechrate (ORR) wurde in folgenden Subgruppen in Teil 1 und Teil 2 der Studie analysiert: - BRCA-Genmutation (BRCA1 und BRCA2). - BRCA-Mutationstyp (sBRCA, gBRCA). Die Sicherheit wurde zusätzlich in der Sicherheitspopulation für folgende Subgruppen evaluiert - Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre). - Rasse („weiß“, „nicht-weiß“).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Teil 1 (Safety Population): Insgesamt haben 182 (89,2 %) Patientinnen die Behandlung abgebrochen. Gründe dafür waren - das Fortschreiten der Krankheit (152 Patientinnen), - unerwünschte Ereignisse (15 Patientinnen), - Rücknahme der Studieneinverständniserklärung durch die Patientinnen (11 Patientinnen), - Entscheidung des Arztes (2 Patientinnen) und - sonstige Gründe (2 Patientinnen). Teil 2 (Safety Population): Insgesamt haben 84 (75,7 %) Patientinnen die Behandlung abgebrochen. Gründe dafür waren - das Fortschreiten der Krankheit (66 Patientinnen), - unerwünschte Ereignisse (10 Patientinnen), - Rücknahme der Studieneinverständniserklärung durch die Patientinnen (6 Patientinnen),

		- Entscheidung des Arztes (1 Patient) und - sonstige Gründe (1 Patientin).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneintritt der ersten Patientinnen war am 30. Oktober 2013. Die Studie ist fortlaufend. Die präsentierten Daten beschreiben alle bis zum 01. Oktober 2015 eingeschlossenen Patientinnen. Stichtag zum Datenschnitt war der 29. Februar 2016. Da Screening erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor Gabe der ersten Dosis Rucaparib, gefolgt von 28-tägigen Zyklen Rucaparib und 28±3 Tagen Nachbeobachtung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Fortlaufende Studie.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BID: zweimal täglich, CTCAE: Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse, CYP: Cytochrom P450, DLT: Dosislimitierende Toxizität, ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group, ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health, IEC: Independent Ethics Committee, IRB: Institutional Review Board, ORR: Objective Response Rate, OS, Overall Survival, PARP: Poly(adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase, PFS: Progression Free Survival, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis .		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

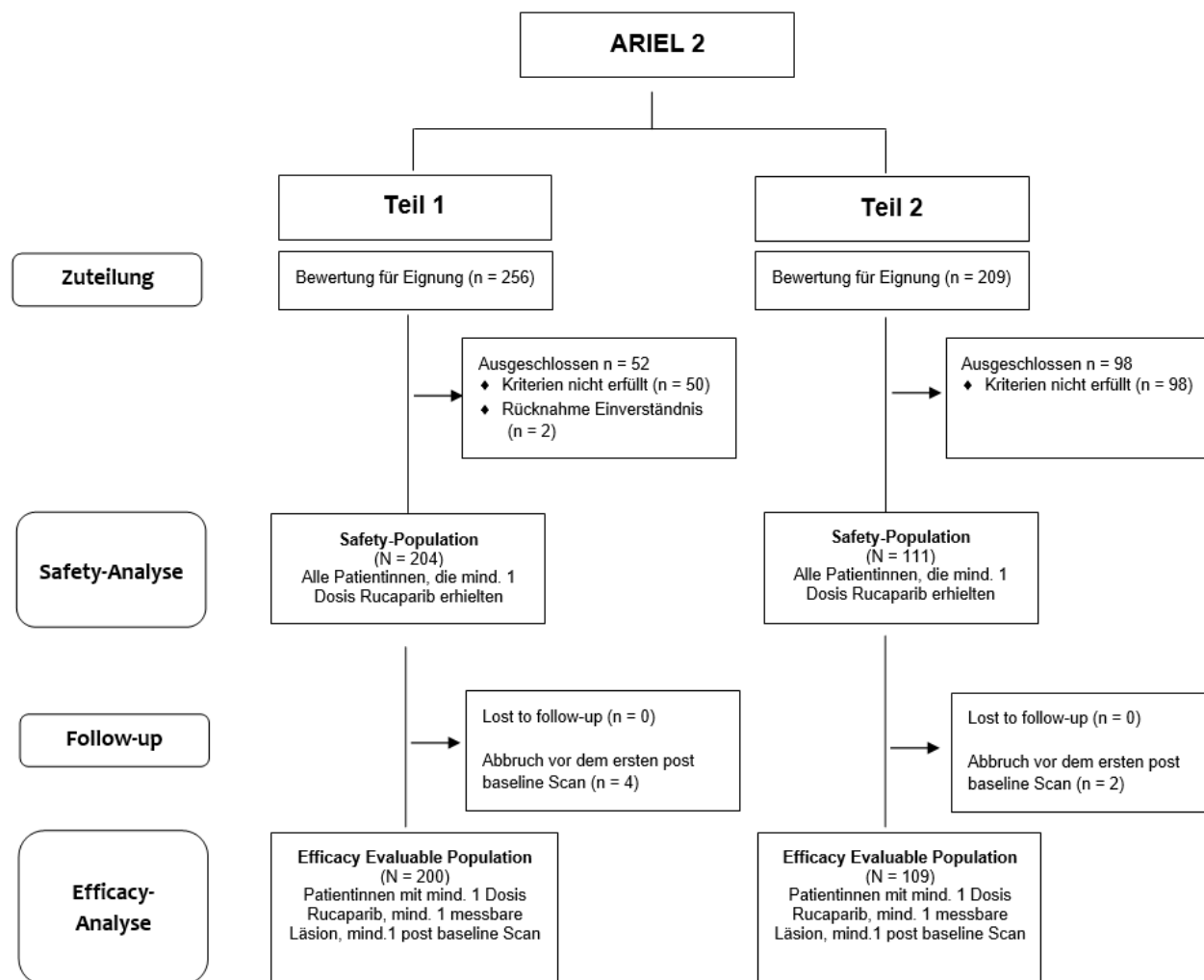


Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie ARIEL2.

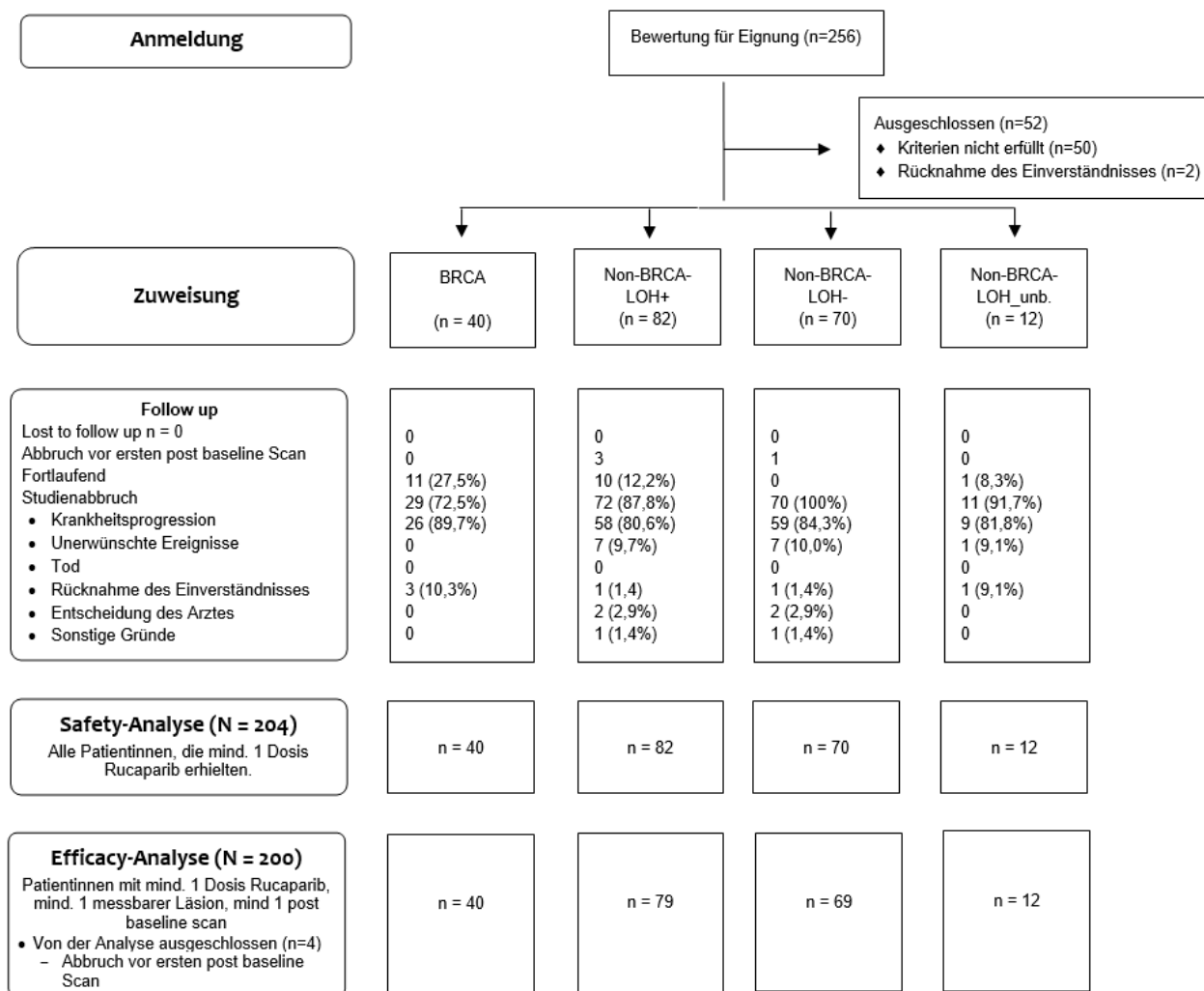


Abbildung 4-57: Flow-Chart der Studie ARIEL2, Teil 1.

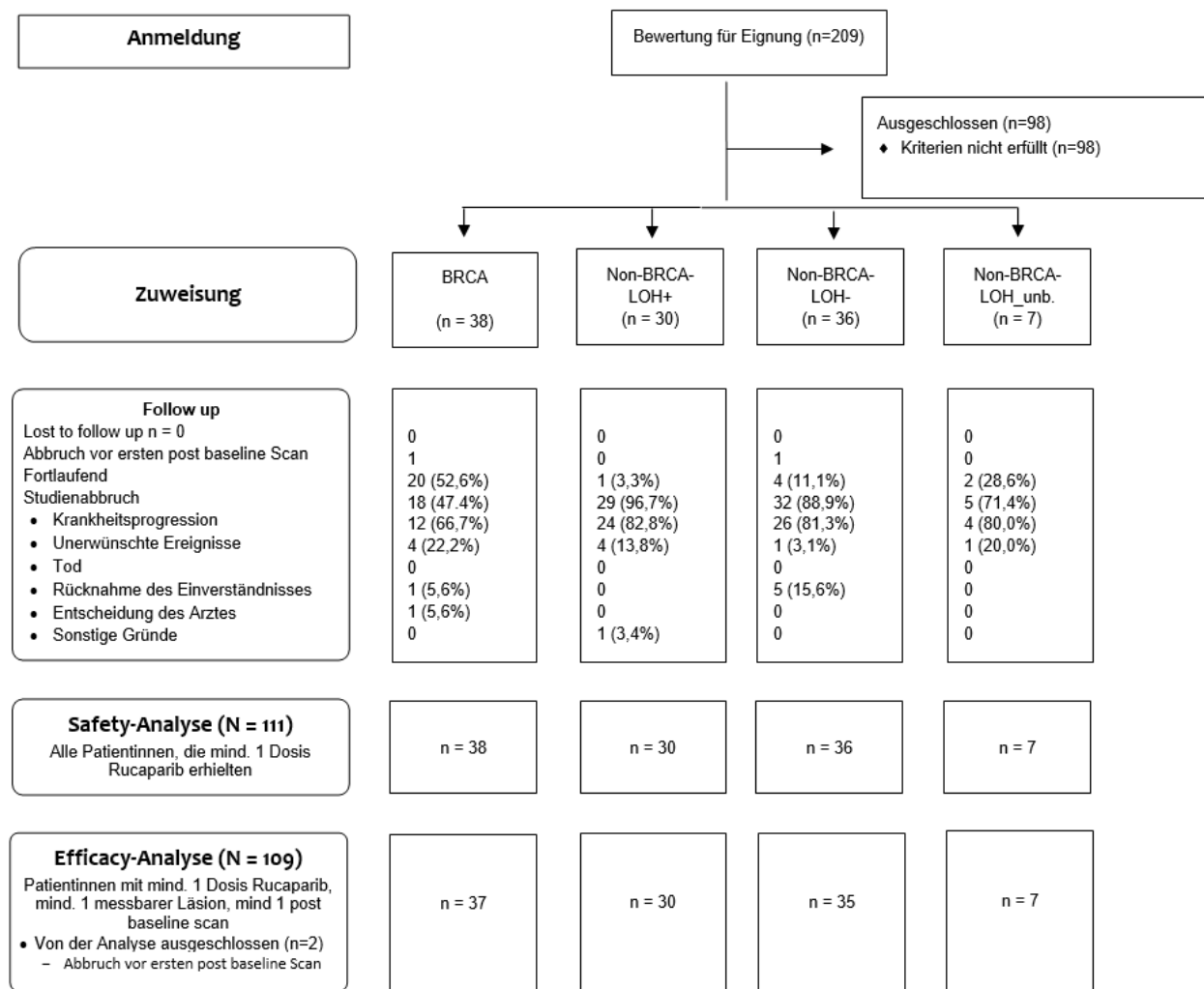


Abbildung 4-58: Flow-Chart der Studie ARIEL2, Teil 2.

Studie10

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib sowie die Untersuchung der Pharmakokinetik (Teil 1 und Teil 3). Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> serösem oder endometrioiden Epithel-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom und einer gBRCA-Mutation, die nach mindestens zwei, aber nicht mehr als vier früheren Therapien fortschritt (Teil 2A).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, dreiteilige, einarmige Phase-I/-II-Studie zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder anderen soliden Tumoren, die eine BRCA-Mutation (Keimbahn) tragen. Teil 1: Etwa 50-60 Patientinnen. Teil 2: bis zu 41 evaluierbare Patientinnen in Teil 2 A und 40 evaluierbare Patientinnen in Teil 2. Teil 3: etwa 20 evaluierbare Patientinnen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll ist auf den 27. September 2011 datiert und wurde sechs Mal verändert. Darüber hinaus wurden fünf Memoranden zur Klärung der Studienverfahren nach dem letzten Amendment eingereicht. Änderungen Amendment 1 (12.01.2012): - Ausschlusskriterien wurden überarbeitet, um Ausschlusskriterien für die Anamnese eines klinisch signifikanten anormalen EKG bei Patientinnen in beiden Teilen 1 und 2 der Studie anwenden zu können. Zuvor hatte dieser Ausschluss nur bei Patientinnen stattgefunden, die sich in Teil 1 der Studie eintrugen. Diese Änderung wurde zur Patientensicherheit implementiert. - Die Rückzugskriterien wurden überarbeitet, um eine absolute QTc-Messung > 500 msec als Grund für den Entzug zu berücksichtigen. Diese Änderung wurde zur Patientensicherheit implementiert. Änderungen Amendment 2 (23.04.2012): - Das Studiendesign wurde in Teil 2 der Studie so überarbeitet, dass es einen Ovarialkarzinom-Arm enthielt, die Studiengröße wurde entsprechend angepasst. Der PARP-Inhibitor Olaparib zeigte in

		mehreren Studien eine Aktivität bei Eierstockkrebs. Die Beurteilung von Rucaparib in dieser Indikation war daher angemessen. - Das zweistufige Simon-Design für den Brustkrebs-Arm für Teil 2 wurde überarbeitet, um das frühe Entwicklungsstadium von Rucaparib als Monotherapie und die gemischte Ansprechrate, die mit Olaparib in dieser Indikation beobachtet wurde, widerzuspiegeln. Der neue Eierstock-Arm hatte die gleichen statistischen Betrachtungen wie der Brustkrebsarm. - Die Einschlusskriterien für Teil-2-Patientinnen wurden überarbeitet, um sicherzustellen, dass die gBRCA-Tests in einem Labor durchgeführt worden sein müssen, welches international oder national akkreditiert ist. Diese Anforderung stellte sicher, dass alle gBRCA-Testergebnisse in einem Labor erzeugt wurden, das den regionalen Qualitätskontrollrichtlinien entspricht. - Einschlusskriterien wurden für Eierstockkrebs-Patientinnen in Teil 2 hinzugefügt. - Die Verwendung von chromogener in-situ-Hybridisierung (CISH) zur Bestimmung des HER2-Status wurde als Alternative zur Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) hinzugefügt. - Eine optionale Sammlung einer frischen oder archivierten Tumorgewebeprobe wurde für Patientinnen hinzugefügt, die zustimmen, eine Biopsieprobe bereitzustellen. Das Ziel dieser Analysen war es, den Zusammenhang zwischen Mutationen im Tumorgewebe und dem klinischen Ergebnis zu untersuchen. - Der Abschnitt über Begleitmedikation wurde überarbeitet: ○ Sicherstellung, dass prophylaktische Antiemetika in Zyklus 1 für Patientinnen in Teil 1 der Studie nicht erlaubt waren. Diese Überarbeitung war notwendig um sicherzustellen, dass die Patientinnen während dieses Behandlungszyklus für dosislimitierende Toxizitäten vollständig auswertbar waren. ○ Klärung der zulässigen Verwendung niedrig dosierter Antikoagulantien oder niedermolekularen Heparins zur Behandlung von tiefer Venenthrombose durch Zugabe einer INR-Grenze.

		○ Erläuterung der Leitlinien zu Arzneimitteln, die CYP450-Isoenzyme hemmen oder induzieren. - Nachbehandlungskriterien wurden hinzugefügt, um die Dosierung für Zyklus 2 und darüber hinaus sicherzustellen. - Die Expositionsspanne für Kardiotoxizität wurde überarbeitet, um den höchsten bisher bei Menschen beobachteten C_{max} widerzuspiegeln. Änderungen Amendment 3 (02.10.2012): - Der Dosissteigerungsplan wurde überarbeitet, um eine Bewertung der BID und möglicherweise der TID-Dosierung einzubeziehen, da keine DLTs, Myelosuppression, Herzanomalien oder andere klinisch signifikante Toxizitäten beobachtet wurden; potentielle Erhöhung der Rucaparib-Exposition im Steady-State; und um eine MTD zu erreichen. - Die Anzahl der Kohorten wurde erhöht, um die laufende Dosissteigerung und die Bewertung der BID- und TID-Dosierung widerzuspiegeln. - Die Studienpopulation für die RP2D-Erweiterungskohorte wurde überarbeitet, um Patientinnen mit einem soliden Tumor und einer schädlichen gBRCA-Mutation einzuschließen. Die Größe wurde auf bis zu 15 Patientinnen erhöht. Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Sicherheit und Verträglichkeit des RP2D spezifisch in einer gBRCA-Population zu bestätigen, bevor der Phase-2-Teil der Studie begonnen wurde. - Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde Teil 2 der Studie hinzugefügt. - Die Auswahlkriterien wurden folgendermaßen überarbeitet: ○ Patientinnen in der RP2D-Erweiterungskohorte müssen eine schädliche gBRCA-Mutation haben. ○ Entfernung den Ausschluss für die gleichzeitige Antikoagulans-Therapie. ○ Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Teil 2 ist es erlaubt eine vorherige Behandlung mit einer Nicht-Platin-Therapie erhalten zu haben. ○ Ausschluss von Patientinnen, die einen Magen-Defekt oder eine Störung hatten, die die Absorption von Rucaparib gestört hätte. - Die Fasten-Anforderung für Rucaparib wurde basierend auf PK-Daten für die Nahrungs-Wirkung aus der 40-mg-Dosis-Ebene entfernt

		und konnte in Erwartung der Ergebnisse von zusätzlichen PK-Bewertungen der Nahrungsmittel-Wirkung überarbeitet werden. - In Teil 1 der Studie wurde die Option für eine Dosiserhöhung hinzugefügt, so dass die Patientinnen ihre Dosis potenziell auf ein therapeutisches Niveau erhöhen können. - Tumormarkermessungen wurden zu beiden Teilen des Protokolls hinzugefügt: ○ Tumormarkermessungen, die für den Tumortyp einer Patientin anwendbar waren, waren für Teil 1 optional und konnten rückwirkend für alle Patientinnen des Teil 1 gesammelt werden, die unter früheren Versionen des Protokolls aufgenommen wurden. ○ CA 15-3-Messungen waren für alle Brustkrebspatientinnen erforderlich und CA-125-Messungen waren für alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Teil 2 der Studie erforderlich. - Die Option zur Bereitstellung von Archiv- und/oder frischem Tumorgewebe (zum Screening und/oder zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression/ Behandlungsabbruch) wurde für alle Patientinnen in Teil 1 hinzugefügt. - Die pharmakodynamische Bewertung wurde überarbeitet, um die Entnahme von Proben zur PARP-Hemmung auszuschließen und die Sammlung von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) an Tag 1 und Tag 15 von Zyklus 1 hinzuzufügen. CTCs wurden auf Anzeichen von DNA-Reparaturdefizite, einschließlich RAD51-Foci-Bildung und anderer Marker für homologe Rekombinationsreparaturdefizite analysiert. - Der Besuch zu Studienende (End-of-Study Visit) wurde in zwei Besuche aufgeteilt. Nach Abschluss der Behandlung mit Rucaparib wurden am Ende der Behandlung Bewertungen durchgeführt. Ein Follow-up-Besuch (FU) fand 28 (± 3) Tage nach der letzten Rucaparib-Dosis statt. Patientinnen in Teil 1 wurden bei diesem FU-Besuch auf Nebenwirkungen untersucht. Patientinnen in Teil 2 wurden auf UE bewertet und erstellten bei diesem FU-Besuch einen Report (PRO). - Der Abschnitt "Begleitmedikationen" wurde überarbeitet, um die Einschränkung für gleichzeitig verabreichte niedrig dosierte Antikoagulanzen aufzuheben. - Nichtklinische Informationen wurden aktualisiert, um zusätzliche PK- und Toxikologiedaten aufzunehmen.

		- Aktualisierte Human-PK-Daten wurden der Einführung hinzugefügt. - Die Sicherheitsinformationen für die Studie A4991014 wurden aktualisiert, um die aktuellsten Informationen in der Investigator's Brochure zu berücksichtigen. Änderungen Amendment 4 (27.11.2013): <u>Allgemeine Änderungen:</u> - Das RP2D wurde basierend auf Sicherheits-, PK- und Wirksamkeitsdaten aus dem Phase-1-Teil der Studie zu 600 mg BID bestimmt. - Die nicht-klinischen und klinischen Hintergrundabschnitte wurden aktualisiert, um die aktuellsten verfügbaren Informationen zu Rucaparib wiederzugeben. - Geeignete Formulierungen für die Verwendung von Antiemetika wurden in beiden Teilen der Studie hinzugefügt. - Die Dosismodifikationskriterien wurden überarbeitet, um zusätzliche Rucaparib-Dosisreduktionsschritte zu ermöglichen. - Das Nachbehandlungskriterium für ANC wurde von $1,5$ auf $1,0 \times 10^9/L$ geändert, basierend auf einer Vereinbarung zwischen den klinischen Forschern und dem medizinischen Monitor des Sponsors, dass die erneute Behandlung nur für einen ANC 3. Grades oder höher verzögert werden sollte. <u>Änderungen in Teil 1 (Phase 1):</u> - Die Entnahme von PK-Trogproben wurde nach dem 9. Zyklus der Behandlung für jeden Patientinnen eingestellt, da dieser Zeitplan ausreichende PK-Daten liefern sollte. <u>Änderungen in Teil 2 (Phase 2):</u> - Der Brustkrebs-Arm wurde entfernt, um die Entwicklung von Rucaparib bei Ovarialkarzinompatientinnen zu priorisieren. Diese Änderung reduzierte die Anzahl der Patientinnen von 82 auf 41 und die Anzahl der Standorte von 25 auf 20. - <u>Einschlusskriterien:</u> - o Die Einschlusskriterien für Eierstockkrebs-Patientenpopulationen wurden so geändert, dass sie mit den anderen vom Sponsor durchgeführten Studien zu Eierstockkrebs der Phase 2 und 3 übereinstimmen. - o Das Bilirubineinschlusskriterium wurde überarbeitet, um Bilirubin von weniger als $2 \times ULN$ zu ermöglichen, wenn die Hyperbilirubinämie auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen war (im Vergleich zu $\leq 1,5 \times ULN$ bei allen anderen Patientinnen).

		○ Die Anforderung, eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) beim Screening mittels ECHO oder MUGA und dem zugehörigen ECHO/MUGA zu erhöhen, wurde entfernt, da die bisher erhaltenen Sicherheitsdaten keine nachteiligen Wirkungen von Rucaparib auf die Herzfunktion zeigten. - <u>Ausschlusskriterien:</u> ○ Die Patientinnen konnten weiterhin Hormontherapien erhalten, die bei früherem Brustkrebs, der kurativ behandelt wurde, durchgeführt wurden. ○ Das Kriterium für Bedingungen, die die Absorption von Rucaparib gestört haben könnten, wurde umformuliert, um weitere Klarheit zu schaffen. ○ Die EKG-Parameter-Ausschlusskriterien wurden modifiziert, um die Einschränkungen für PR- und QRS-Intervallmessungen zu entfernen. Diese Einschränkungen bestanden aufgrund der umfangreichen zentralen EKG-Überwachung, die in Phase 1 der Studie durchgeführt und nicht als notwendig für Patientinnen angesehen wurde, die sich für den Phase-2-Teil der Studie anmeldeten. Das abnormale QTc-Ausschlusskriterium bleibt bestehen, obwohl EKG- und Nebenwirkungen, die bis heute bei Patientinnen unter Monotherapie mit Rucaparib bei Dosen von bis zu 840 mg BID vorliegen, ein minimales Risiko einer QTc-Verlängerung vermuten lassen. - <u>Änderungen von Endpunkten und Prozeduren:</u> ○ Der Zusammenhang zwischen dem HR-Defizit in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und dem klinischen Ergebnis sollte nicht weiter bewertet werden, da dieser in einer größeren Phase-2-Biomarker-Studie mit Rucaparib umfassend getestet werden soll. ○ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mittels PRO und mit bei der Krebstherapie spezifisch angewandten Instrumenten wurde entfernt, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer großen,

		randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie evaluiert wird. ○ Die PK-Probensammlung wurde reduziert, da festgestellt wurde, dass weniger Zeitpunkte ausreichende PK-Daten liefern können. Änderungen Amendment 5 (02.02.2015): - Ein dritter Teil (Teil 3) wurde der Studie hinzugefügt, um die PK und die Wirkung von Nahrung auf Tabletten mit höherer Dosis am RP2D bei Patientinnen mit jedem fortgeschrittenen soliden Tumor, einschließlich Lymphom, mit dem Nachweis einer BRCA-Mutation weiter zu bewerten (Keimbahn oder somatisch). - Die Synopse wurde entsprechend den Änderungen im gesamten Protokoll überarbeitet. - Der klinische Teil der Einleitung wurde um neue Daten zur oralen Rucaparib-Monotherapie aktualisiert und spiegelt den Fokus des Entwicklungsprogramms auf die Monotherapie wider. <u>Änderungen und Klärung von Zielen und Endpunkten:</u> - Der explorative Endpunkt PFS in der Population mit Platin-sensitiven OC-Patientinnen wurde zu einem sekundären Endpunkt geändert (Teil 2). - Die Evaluierung der Antitumor-Aktivität von oral verabreichtem Rucaparib bei Patientinnen mit soliden Tumoren wurde modifiziert und in Teil 1 und 3 der Studie implementiert. - Die folgenden sekundären Ziele (und zugehörigen Endpunkte) wurden modifiziert und Teil 3 der Studie hinzugefügt: ○ Untersuchung des PK-Profiles einer Einzeldosis von oralem Rucaparib nach einem fetthaltigen Frühstück im Vergleich zur Verabreichung auf nüchternen Magen. <u>Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien:</u> - Klärung der zulässigen Therapien bei Eintritt und Definition des Behandlungsregimes. - Änderung der archivischen Gewebe- und Biopsieanforderungen (Teil 2 und Teil 3). - Eintritt eines beliebigen Tumortyps mit einer BRCA-Mutation (Teil 3). - Ermöglichung einer vorherigen Therapie mit PARP-Inhibitoren (einigen Einschränkungen, Teil 3). - Aufhebung der Anforderungen für minimale kardiale Kriterien bei der Aufnahme.

		- Präzisierte Kriterien für GI-Absorption und frühere maligne Erkrankung. - Die Sammlung von Archiv-Tumorgewebeproben (neu und zuvor aufgenommen) wurde in Teil 2 und Teil 3 hinzugefügt. - In Teil 2 und Teil 3 wurde eine Option zum Sammeln einer Biopsieprobe zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression/Absetzen der Behandlung hinzugefügt. - Tabletten mit neuer Dosierung (200 und 300 mg) für die orale Applikation von Rucaparib wurden hinzugefügt. - Die Anforderungen an das Management unerwünschter Ereignisse (Abschnitt 10) wurden zur Klarstellung in Übereinstimmung mit früheren Mitteilungen an die Prüfer und IRB/IEC überarbeitet. - o Reduzierung der Zuordnung von UE-Beziehungen zu „verwandt“ oder „nicht verwandt“ - o Entfernung von SAE-Kontaktdaten, um die direkte Berichterstattung an den Sponsor und neue SAE-Formulare zu implementieren (Kontaktdaten im SAE-Formular integriert). - Die statistischen Methoden (Abschnitt 11) wurden im Einklang mit den Änderungen im gesamten Protokoll überarbeitet. Änderungen Amendment 6 (27.04.2015): - Eine zusätzliche Kohorte von Patientinnen mit rezidiertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit Anzeichen einer schädlichen BRCA-Mutation (Keimbahn oder somatisch), die mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapieschemata erhalten haben, wurde in den Phase-2-Teil der Studie aufgenommen. Der erste Teil 2 wurde Teil 2A, und die neue Kohorte von Patientinnen wurde in Teil 2B aufgenommen. - Die Synopse wurde entsprechend den Änderungen im gesamten Protokoll überarbeitet. - Der klinische Teil der Einleitung wurde aktualisiert, um neue Daten für die orale Rucaparib-Monotherapie und die Begründung für Teil 2B aufzunehmen. - Die Beschreibung des Studiendesigns wurde überarbeitet, um Teil 2B einzubeziehen; Das Studienschema für Teil 2 wurde aktualisiert, um Teil 2B aufzunehmen. - Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden überarbeitet, um Bedingungen für die

		Einschreibung von Patientinnen in Teil 2B einzubeziehen. - Studienbehandlungen und Dosisanpassungen wurden überarbeitet, um Teil 2B aufzunehmen. - Die Studienverfahren und der Zeitplan für die Bewertungstabellen wurden überarbeitet, um Teil 2B aufzunehmen. - Die Anforderungen an das Management unerwünschter Ereignisse für Ereignisse oder Ergebnisse, die nicht als SUEs eingestuft wurden, wurden im Einklang mit den überarbeiteten Sponsor-UE-Überwachungs- und Berichterstattungsverfahren überarbeitet. - Die statistischen Methoden wurden im Einklang mit den Änderungen im gesamten Protokoll überarbeitet. <u>Änderung der Ziele und Endpunkte:</u> - Die primären und sekundären Endpunkte wurden verändert, sodass Patientinnen aus Teil 2A und 2B evaluiert werden konnten. - Der sekundäre Endpunkt OS wurde in den Studienteil 2B integriert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Probanden im Alter von mindestens 18 Jahren, die einen vom IRB/IEC genehmigten ICF verstanden und unterschrieben haben. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0-1. - Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. - Ausreichende hämatologische Funktion und Organfunktion (Knochen, Leber, Nieren), festgestellt maximal 14 Tage vor der ersten Dosis Rucaparib. - o $ANC \geq 1,5 \times 10^9$ 1/L, Thrombozyten $> 100 \times 10^9$ 1/L, Hämoglobin ≥ 9 g/dL. - o AST/ALT-Werte $\leq 3 \times$ ULN - o Bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN ($< 2 \times$ ULN, wenn Gilbert-Syndrom vorlag). - o Serum-Albumin ≥ 30 g/L (Teil 2B). - o Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$,ULN Teil 1 (Phase-I): - Histologisch und zytologisch bestätigter solider Tumor (eingeschlossen Lymphome), der lokal oder metastatisch rezidiert und nach Standardbehandlung fortschritt. - Linksventrikuläre Ausstoßfraktion oberhalb des unteren Grenzwerts.

		- Einverständnis zur Einnahme eines fettreichen Frühstücks an Tag 1 der Studie (nur für die PK Kohorte zur Ermittlung der Auswirkung von Nahrung). - Schädliche gBRCA-Mutation (gilt nur für die Expansions-Kohorte). Teil 2 (Phase-II – OC-Patientinnen): - Schädliche BRCA-Mutation (Keimbahn Teil 2A, Keimbahn oder somatische Mutation Teil 2B), bestätigt von einem lokalen Labor (mit länderspezifischer Zertifizierung des Qualitätsstandards). - Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 - Ausreichendes, Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe für geplante Analysen. Teil 2A (Phase-II): - Histologisch bestätigte Diagnose eines <i>high-grade</i> Ovarial-, Eileiter-, oder primären Peritonealkarzinoms (serös oder endometrisch). - o 50% des primären Tumors musste als <i>high-grade</i> serös oder endometrisch pathologisch bestätigt werden. - Zumindest zwei, jedoch maximal vier vorherige Chemotherapien. - o Die letzte Behandlung musste Platin-basiert sein und bei Patientinnen musste eine Platinsensitivität festgestellt worden sein. - o Maximal eine Behandlung durfte frei von Platin sein. Bei Patientinnen mit mehr als 4 vorausgegangenen Chemotherapien musste eine Behandlung frei von Platin sein. - o Eine vorherige kontinuierliche Therapie oder Erhaltungstherapie war zulässig. Teil 2B (Phase-II): - Histologisch bestätigte Diagnose eines <i>high-grade</i> Ovarial-, Eileiter-, oder primären Peritonealkarzinoms (serös oder endometrisch). - Patientinnen erhielten mindestens 3, aber nicht mehr als 4 vorherige Chemotherapien und zeigten ein radiologisch bestätigtes Rezidiv. - o Hormonelle Medikationen, antiangiogene Mittel und andere, Nicht-Chemotherapien als

		Einzelmedikationen wurden nicht als Chemotherapie gezählt. ○ Mittel zur Erhaltungstherapie wurden nicht als separate Regime betrachtet. Teil 3 (Phase-II): - Patientinnen hatten einen soliden Tumor (inkl. Lymphome). - Patientinnen zeigten eine pathogene BRCA-Mutation (Keimbahnmutation oder somatisch), festgestellt durch ein internationales oder länderspezifisches Labor mit Zertifizierung des Qualitätsstandards. - Radiologisch bestätigte messbare Erkrankung nach RECIST v1.1. - Patientinnen waren gewillt zu fasten und an Tag -7 oder Tag 1 ein fettreiches Frühstück einzunehmen. - Für geplante Analysen war genug archiviertes Tumorgewebe vorhanden. ○ Archivgewebe der letzten Biopsie sollte, falls vorhanden, bereitgestellt werden. Andernfalls hätte das nächstälteste entnommene Gewebe bis zur Vorlage einer geeigneten Probe untersucht werden müssen (mind. 20% Tumorgehalt mit mind. 80% keimhaltigen Zellgehalt). Ausschlusskriterien: Patientinnen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Sofern nicht anders angegebenen gelten die folgenden Kriterien für Patientinnen, die sich für alle drei Teile der Studie eingeschrieben haben: - Andere aktive Tumorerkrankung. - Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren (in Teil 1 und Teil 2, außer Iniparib). In Teil 3 war eine vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren erlaubt, wenn es Iniparib war, nicht die letzte Behandlung war und wenn die Behandlung sechs Monate vor der ersten geplanten Gabe von Rucaparib beendet wurde. - Symptomatische und/oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS). Patientinnen mit asymptomatischen ZNS-Metastasen wurden eingeschlossen, sofern sie seit mindestens vier Wochen als klinisch stabil beurteilt wurden. - Eingeschränkte Herzfunktion oder klinisch bedeutsame Herzerkrankung (dieses Kriterium wurde zuvor in Amendment 5 widerrufen).

		- Patientinnen mit HIV-, AIDS-Erkrankung sowie Patientinnen mit chronischer Hepatitis B und C wurden ausgeschlossen. - Krebsbehandlung (z.B. Chemo- oder Bestrahlungstherapie) innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis Rucaparib. - Vorbestehender Duodendalstent, klinisch bestätigte Malabsorption und/oder eine gastrointestinale Erkrankung oder Schäden, die nach Ansicht des Prüferarztes die Absorption von Rucaparib beeinträchtigen könnten. - Patientinnen, die 7 Tage oder weniger vor Behandlung mit Rucaparib starke Cytochrom P450-Inhibitoren erhalten haben. - Schwangere Patientinnen oder stillende Mütter waren von der Studie ausgeschlossen. - Fruchtbare Patientinnen, die es ablehnten während der Dauer der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis Rucaparib eine wirksame Verhütung anzuwenden. - Patientinnen mit einer schweren oder instabilen begleitenden systemischen Störung, die mit der klinischen Studie nicht vereinbar war, wurden ausgeschlossen. - Das Vorhandensein von anderen Bedingungen, die das mit der Teilnahme an einer Studie verbundene Risiko erhöht haben könnte, oder die Interpretation der Studie beeinträchtigen könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war: Clovis Oncology, Inc. 5500 Flatiron Parkway, Suite 100 Boulder, CO 80301 US. Insgesamt waren 13 Zentren in den USA, dem Vereinigten Königreich (UK), Spanien, Israel und Kanada beteiligt. Die Studie ist aktuell fortlaufend in sieben Zentren in den USA, UK und Israel.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfintervention: Alle Patientinnen innerhalb der Studie erhielten oral und unverblindet Rucaparib. Teil 1: Rucaparib in Tablettenform wurde den Patientinnen in Dosis-Kohorten von 40 bis 160 mg einmal täglich, gefolgt von 240 bis 840 mg zweimal täglich verabreicht. Patientinnen erhielten die Dosis ihrer Kohorte entsprechend, welche in folgenden Kohorten sequentiell erhöht wurde, um die maximal tolerierte Dosis und die empfohlene Phase-II Dosis zu ermitteln. Die Patientinnen konnten in der optionalen Extensionsperiode der Behandlung in Teil 1 ihre

		Anfangsdosis oder eine als sicher und tolerierbar erachtete, erhöhte Dosis für die darauffolgenden 21-tägigen Zyklen weiterführen. Teil 2A und Teil 3: Rucaparib wurde zur empfohlenen Phase-II Dosis von 600 mg zweimal täglich in 21-tägigen Zyklen angewendet. In Teil 3 erhielten die Patientinnen zudem eine einzelne Gabe von 600 mg Rucaparib an Tag -7 und Tag 1, um den Effekt von Nahrung auf die Pharmakokinetik zu untersuchen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Sicherheitsprofil steigender Dosen von kontinuierlich und täglich oral angewendetem Rucaparib sowie die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis und der empfohlenen Phase-II Dosis (Teil 1). - Pharmakokinetisches Profil bei oraler, kontinuierlicher und täglicher Gabe von Rucaparib (Teil 1 und Teil 3). - Objektives Ansprechen (ORR) (Teil 2). Sekundäre Endpunkte: - Pharmakokinetisches Profil der oralen Einzeldosis von Rucaparib nach fettreichem Frühstück im Vergleich zur nüchternen Einnahme (Teil 1 und Teil 3). - Auswirkung von oralem Rucaparib auf das QT/QTc Intervall (gemessen mittels EKG) (Teil 1). - Sicherheit und Tolerierbarkeit von oral angewendetem Rucaparib (Alle Teile). - Antineoplastische Aktivität von oral angewendetem Rucaparib bei verschiedenen soliden Tumoren (Teil 1) und progressionsfreies Überleben in der Population von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Teil 2). - Dauer des Ansprechens in der Population von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Teil 2). - Gesamtüberleben (Teil 2 B). Weitere Endpunkte: - Zusammenhang der Pharmakokinetik oral angewendeten Rucaparibs mit etwaigen Veränderungen im QT/QTc Intervall (Teil 1). - Profilierung zirkulierender Metabolite von oral angewendetem Rucaparib zum Zeitpunkt eines stabilen Zustands der empfohlenen Phase-II Dosis. - Assoziation zwischen genomischen Veränderungen im Tumorgewebe und dem klinischen Ergebnis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Sekundäre Ziele wurden überarbeitet, um ein Ziel für die Bewertung der Antitumoraktivität

		bei Patientinnen mit soliden Tumoren aufzunehmen, die in Teil 1 der Studie aufgenommen wurden. Die Wirksamkeitsanalysen wurden überarbeitet, um diesem zusätzlichen Ziel zu entsprechen. - Die Bewertung des Zusammenhangs zwischen HRD in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und klinischem Ansprechen wurde entfernt, da dies in einer größeren Phase-2-Biomarker-Studie mit Rucaparib ausführlich getestet werden wird. - Gesundheitsbezogene Analysen der Lebensqualität (HRQoL) unter Verwendung von PRO und krebsspezifischen Instrumenten wurden entfernt, da HRQoL in einer großen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Rucaparib evaluiert wird. - Der folgende explorative Endpunkt wurde in ein sekundäres Ziel und einen entsprechenden Endpunkt geändert: Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der platinsensitiven OC-Population (nur Teil 2). - Das folgende sekundäre Ziel (und der entsprechende Endpunkt) wurde modifiziert, um in Teil 3 eingeschlossen zu werden: Beurteilung Antitumoraktivität von oralem Rucaparib in verschiedenen soliden Tumoren (nur Teil 1 und Teil 3). - Das folgende sekundäre Ziel (und der entsprechende Endpunkt) wurde geändert, um Teil 3 einzubeziehen: Zur Charakterisierung des PK-Profiles wurde eine orale Rucaparib-Dosis nach einem fettreichen Frühstück im Vergleich zum nüchternen Zustand untersucht (nur Teil 1 und Teil 3). - Die primären und sekundären Ziele wurden soweit geändert, dass sowohl die Patientinnen aus Teil 2A als auch aus Teil 2B (z.B. die Patientenpopulation wurde geklärt) einbezogen wurden. - Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben OS wurde in Teil 2B hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Teil 1: Ungefähr 50 bis 60 Patientinnen waren geplant in Teil 1 aufgenommen zu werden, basierend auf geschätzten 6 bis 12 Dosis-Eskalations-Kohorten mit einem Minimum von 3 Patientinnen in jeder Kohorte und einer erweiterten Bewertung der RP2D bei bis zu 15 Patientinnen. Alle Dosisescalationen basierten auf der Bewertung der DLTs, der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit sowie der PK in jeder Kohorte und wurden zwischen den Prüfarzten und dem Sponsor vereinbart. Teil 2A:

		Bis zu 41 auswertbare Patientinnen mit platin sensitiven, rezidierten, <i>high-grade</i>, serösen oder endometrioiden epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen, die mit einer gBRCA-Mutation assoziiert waren, waren geplant, in Teil 2A mit einer ORR von 20% aufgenommen zu werden. Die Studie verwendete ein 2-stufiges Simon Design, um die Wirksamkeit zu bewerten. Zunächst waren 21 Patientinnen für die erste Phase der Studie geplant; Wenn 2 oder mehr Patientinnen in Stadium 1 eine objektive Remission (CR oder PR) hatten, wurden die verbleibenden 20 Patientinnen in Stadium 2 behandelt. Wenn weniger als 2 Patientinnen in Stadium 1 eine objektive Reaktion hatten, dann waren keine weiteren Patientinnen eingeschrieben. Das 2-stufige Simon Design beinhaltet: - 5% Wahrscheinlichkeit, ein schlechtes Medikament anzunehmen . - 90% Wahrscheinlichkeit, ein gutes Medikament anzunehmen. - ORR von 5% für ein schlechtes Medikament. - ORR von 20% für ein gutes Medikament . Ein vielversprechendes Medikament wird 5 oder mehr Patientinnen mit einer objektiven Reaktion (CR oder PR) von 41 Patientinnen am Ende von Phase 2 haben. Teil 2B: Ungefähr 40 Patientinnen sollten in Teil 2B aufgenommen werden. Die ORR und das damit verbundene 95%-KI unter der Annahme von 40 Patientinnen waren: - ORR 30% [17; 47]. - ORR 40% [25; 57]. - ORR 50% [34; 66]. Teil 3: Für Teil 3 wurde in der Studie ein randomisiertes Crossover-Design mit 2 Behandlungen und 2 Perioden verwendet, um die Wirkung von Lebensmitteln zu untersuchen. Anschließend erhielten die Patientinnen eine kontinuierliche BID-Dosierung, um die Steady-State-PK, die Sicherheit und Wirksamkeit zu bewerten. Etwa 20 auswertbare Patientinnen sollten in Teil 3 aufgenommen werden, um ausreichende Daten für die PK-Analyse bereitzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Rekrutierung von Patientinnen in Teil 1, 2A und 3 ist abgeschlossen und die Patientinnen sind im vorläufigen Studienbericht enthalten. Aufgrund der fortlaufenden Studie und dem derzeitigen Ausschluss von Teil 2B wurden folgenden Analysen bisher nicht vollzogen und werden erst nach Studienende durchgeführt: - Progressionsfreies Überleben.

		- Ansprechrates des Tumormarkers (CA-125) basierend auf den GCIG CA-125 Kriterien (Teil 2B u. 3). - Antineoplastische Aktivität. - Gesamtüberleben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zusammenfassende Tabellen wurden für jede behandelte Patientin getrennt von jedem Teil der Studie präsentiert und analysiert. Für Teil 1 wurden die Übersichtstabellen auch nach Dosisniveau zusammengefasst. Quantitative Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen für geeignete Kategorisierungen und unter Verwendung deskriptiver Statistiken (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um Zeit-zu-Ereignis-Variablen zusammenzufassen. Wenn schätzbar, wurde das 50. (Median) mit zugehörigem Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit Ereignissen und die Anzahl der zensierten Patientinnen wurden ebenfalls vorgestellt. Es gab keine Imputationen für fehlende Daten. Der Baseline-Wert wurde als letzte Messung am oder vor

	dem ersten Tag der Medikamentenverabreichung definiert. Die Patientendisposition, Protokollabweichungen, demographische Daten, klinische Ausgangsmerkmale, Anamnese, frühere und gleichzeitig verabreichte Medikationen sowie Studienmedikationsexposition wurden zusammengefasst und in Auflistungen bereitgestellt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde in der Efficacy Evaluable Population in Teil 2A der Studie evaluiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Teil 2A war ORR definiert als das am besten bestätigte Ansprechen, wie vom Prüfarzt bewertet, nach RECIST v1.1 und wurde unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Darüber hinaus wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse für alle Patientinnen in der Sicherheitspopulation zusammengefasst, und die sekundären Endpunkte untersuchten den klinischen Nutzen von Rucaparib hinsichtlich der bei CA-125 und DoR beobachteten Tumorantwort weiter. Das objektive Ansprechen per RECIST v1.1 für Patientinnen in den Teilen 1 und 3 beinhaltete keine formale statistische Analyse der Wirksamkeit. Für Patientinnen in der Wirksamkeitspopulation wurde das Ansprechen auf die Behandlung pro RECIST über eine deskriptive Statistik nach Dosisniveau berichtet. DoR für Patientinnen in Teil 2A für alle bestätigten RECIST Version 1.1, wurde CR oder PR vom Datum der ersten Reaktion bis zum ersten Datum, an dem die PD dokumentiert wurde, gemessen. DoR wurde als Zeit zu Ereignisvariable zusammengefasst. Bei Patientinnen, die die Behandlung nach der Progression fortsetzten, wurde das erste Datum der Progression für die Analyse verwendet. Alle Patientinnen mit einer anhaltenden Reaktion wurden zum Zeitpunkt des letzten Post-Baseline-Scans zensiert. - Als primärer Endpunkt in Teil 1 und Teil 3 für alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis Rucaparib erhielten und ausreichende PK-Bewertungen zur Bestimmung des PK-Profiles erhalten hatten, wurden die PK-Parameter mit nicht-kompartimentellen Methoden bestimmt. Die $AUC_{0-tlast}$ wurde unter Verwendung der Trapezregel berechnet. K_{el} wurde unter Verwendung einer logarithmischen linearen Regression am terminalen Teil der Konzentrationszeitkurve berechnet. $T_{1/2}$ und AUC_{0-inf} wurden aus dem geschätzten K_{el} berechnet. Andere bestimmte Parameter waren C_{max}, T_{max}, V_{ss}/F und CL/F. - Die Patientinnen in der/den PK-Evaluierungskohorte(n) für die Nahrungsmittelwirkung in Teil 1 wurden ohne weitere Vergleiche nach $AUC_{0-tlast}$, C_{max} und T_{max} zusammengefasst, da die Bewertung bei Dosen durchgeführt wurde, die viel niedriger waren als die angestrebte klinische Dosis. Patientinnen in Teil 3 PK mit Lebensmittelwirkung wurden durch C_{max} und

		AUC bewertet, die vor der Analyse logarithmisch transformiert und unter Verwendung eines linearen Mixed-Effects-Modells analysiert wurden. Für die Analyse von T_{max} wurde eine nicht-parametrische Analyse unter Verwendung eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt. - Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden mit MedDRA Version 18.1 klassifiziert. Die Schwere der Toxizitäten wurde, soweit möglich, nach der CTCAE-Version 4.03 bewertet. Die Inzidenzen aller therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) wurden nach Vorzugsbegriff sowie nach CTCAE-Grad, Behandlungsbeziehung, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs), TEAEs, die zum Tod führten, Absetzen, Dosisreduktion und/oder Unterbrechung und Zeit, zusammengefasst bis zur ersten TEAE und behandlungsbedingten TEAE, die zu einer Unterbrechung, Dosisreduktion und/oder Unterbrechung führen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die objektive Ansprechrate (ORR) wurde in folgenden Subgruppen evaluiert: - BRCA-Genmutation (BRCA1 oder BRCA2). - Progressionsfreies Intervall (≥ 6-12 Monate, > 12 Monate).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Teil 1 (Safety Population): Insgesamt haben 54 Patientinnen (96,4%) die Behandlung mit Rucaparib abgebrochen. Gründe dafür waren - ein Fortschreiten der Erkrankung (40 Patientinnen), - klinische Progression (10 Patientinnen), - eine Patientin mit einem UE, - Entscheidung des Arztes (1 Patientin), sonstige Gründe (1 Patientin) - und eine Protokollabweichung (1 Patientin). Teil 2A (Safety Population):

		Insgesamt haben 33 Patientinnen (78,6%) die Behandlung mit Rucaparib abgebrochen. Gründe dafür waren - ein Fortschreiten der Erkrankung (22 Patientinnen), - klinische Progression (4 Patientinnen), - UE (4 Patientinnen), - Entscheidung des Arztes (1 Patientin) und - sonstige Gründe (2 Patientinnen). Teil 3 (Safety Population): Insgesamt haben 15 Patientinnen (57,7%) die Behandlung mit Rucaparib abgebrochen. Gründe dafür waren - ein Fortschreiten der Erkrankung (8 Patientinnen), - klinische Progression (3 Patientinnen) und - das Auftreten von UE (4 Patientinnen).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 14. Dezember 2011 wurde die erste Patientin in die Studie eingebunden. Die Studie ist aktuell fortlaufend. Die Daten für Patientinnen in Phase-I (Teil 1) und Phase-II (Teil 2 A) wurden für einen Datenschnitt vom 30. November 2015, und in Phase 2 (Teil 3) für einen Datenschnitt vom 10. Dezember 2015 präsentiert. Daten für Patientinnen in Phase-II (Teil 2 B) wurden nicht vorgestellt, da sich die Studie zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichts in den anfänglichen Schritten der Rekrutierung befand. Teil 1: Während der Überprüfungsperiode der Dosisescalation erhielten Patientinnen jeder Dosisescalations-Kohorte ein- oder zweimal täglich Rucaparib während des 21-tägigen Zyklus 1. Patientinnen, welche in die optionale Behandlungs-Erweiterungsperiode übergingen, setzten die Behandlung mit Rucaparib von Tag 1 des Zyklus 2 an fort. Insgesamt erhielten die Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts zwischen einem und 55 Zyklen Rucaparib (wobei zwei Patientinnen weiterhin unter Behandlung standen). Teil 2A und 3: Patientinnen in Teil 2A oder Teil 3 erhielten zweimal täglich Rucaparib (600 mg, oral; entsprechend der in Phase-I ermittelten empfohlenen Phase-II Dosis) in kontinuierlichen 21-tägigen Zyklen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten die Patientinnen in Teil 2A zwischen einem und 30 Zyklen (wobei neun Patientinnen weiterhin unter Behandlung standen). Patientinnen in Teil 3 erhielten insgesamt zwischen einem und 11 Zyklen Rucaparib (wobei 11 Patientinnen die Behandlung weiter fortsetzten).

		Patientinnen in allen Teilen der Studie setzten die Behandlung bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch, Tod oder dem Studienende fort.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Fortlaufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

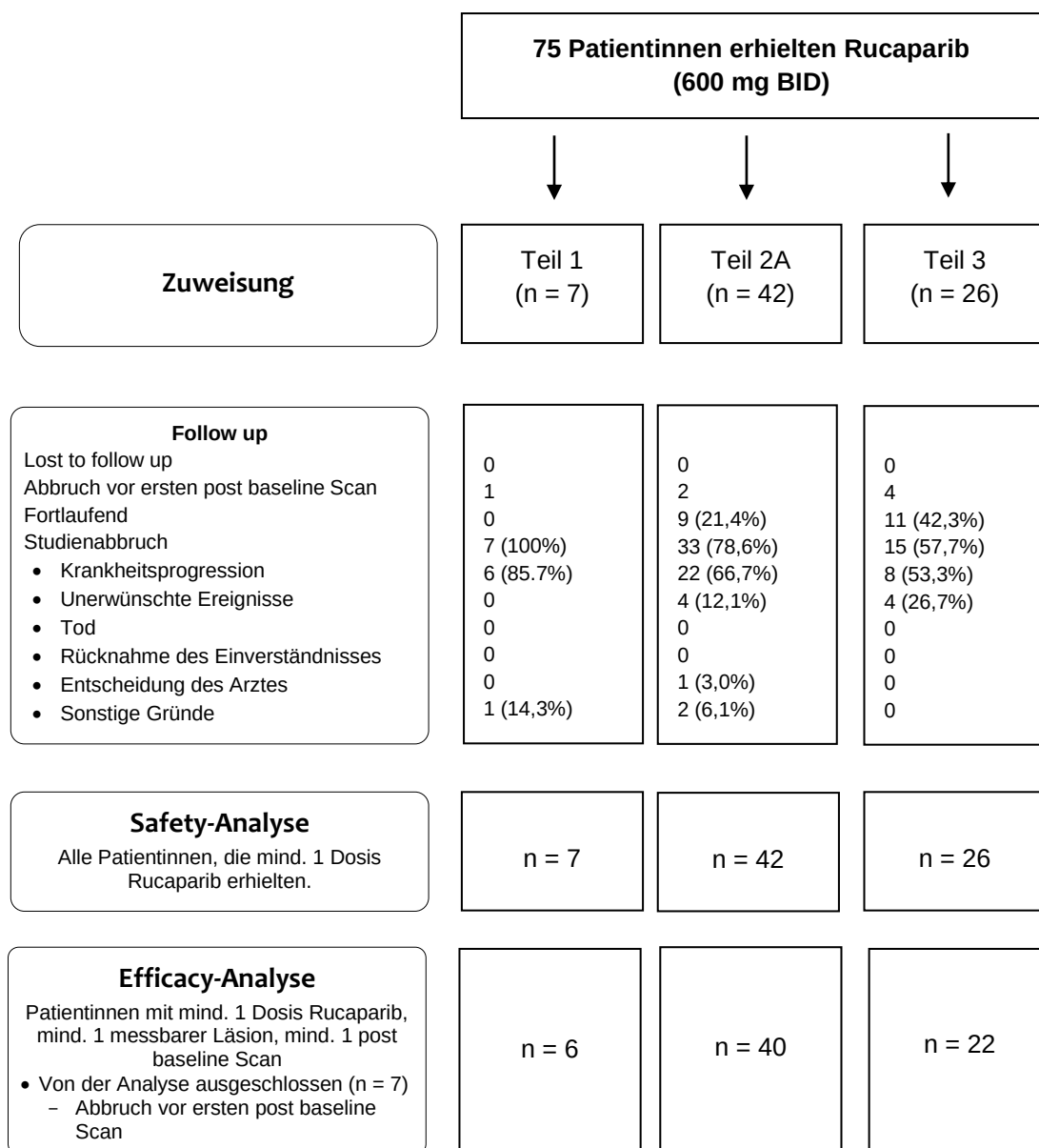


Abbildung 4-59: Flow-Chart Studie10 (Patientinnen, die 600 mg Rucaparib zweimal täglich erhielten).

Integrierte Wirksamkeitsanalyse (IEA)

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Integrierte Wirksamkeitsanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit von Rucaparib zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und schädlichen BRCA-mutierten Tumoren, welche mindestens zwei vorherige Chemotherapien erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Integrierte Wirksamkeitsanalyse von Rucaparib, bestehend aus Subpopulationen aus der Studie CO-338-010 Teil 2A und Studie CO-338-017 Teil 1 und Teil 2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Diagnose eines <i>high-grade</i> Ovarialkarzinoms (oder eines primären Peritonealkarzinoms oder Eileiterkarzinoms). - Mindestens zwei vorherige Chemotherapien (einschließlich mindestens zweier Platin-basierter Regime). - BRCA-Mutation (in der Keimbahn oder somatisch), bestätigt durch den „clinical trial assay“ (CTA) oder den Test eines lokalen Labors. - Teilnahme an Studie CO-338-010 oder CO-338-017, in welchen das objektive Ansprechen gemäß RECIST v1.1 primärer bzw. sekundärer Endpunkt war. - Erhalt mindestens einer Dosis Rucaparib (600 mg). Ausschlusskriterien: Nicht zutreffend.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gemäß CO-338-010 und CO-338-017.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfintervention: Rucaparib, 600 mg zweimal täglich (BID), oral, in kontinuierlichen 21- bzw. 28-tägige Zyklen (CO-338-010 bzw. CO-338-017).

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Objektives Ansprechen gemäß RECIST v.1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. - Supportiver primärer Endpunkt: Objektives Ansprechen gemäß RECIST v.1.1, beurteilt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung. Sekundäre Endpunkte: - Dauer des Ansprechens, beurteilt durch den Prüfarzt. - Dauer des Ansprechens, beurteilt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung. - Veränderung der Durchmesser der Zielläsionen unter Therapie mit Rucaparib im Vergleich zum Studienbeginn. - Objektives Ansprechen, beurteilt durch den Prüfarzt und unter Berücksichtigung der GCIG CA-125 Kriterien. - Progressionsfreies Überleben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studienpopulation der integrierten Analyse umfasste folgende Patientinnen: - Es wurden alle Patientinnen aus Studie CO-338-010 Teil 2A (N = 42) eingeschlossen. Alle Patientinnen waren Träger einer BRCA-Mutation und hatten zuvor zwei bis vier Behandlungsregime erhalten, wobei mindestens zwei Platin-basierte Therapien angewendet wurden. - Es wurden 24 Patientinnen aus Teil 1 der Studie CO-338-017 eingeschlossen. Diese trugen eine BRCA-Mutation und erhielten vor Beginn der Behandlung mit Rucaparib mindestens zwei Chemotherapien, wovon mindestens zwei auf Platin basierten. - Es wurden 40 Patientinnen aus Teil 2 der Studie CO-338-017 eingeschlossen. Diese Patientinnen entsprachen den Einschlusskriterien. Sie zeigten eine BRCA-Mutation (nach CTA oder einer lokalen Laboranalyse) und erhielten 3-4 vorherige Chemotherapien, inkl.

		mindestens zwei Platin-basierte Therapien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß CO-3380-010 und CO-338-017.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Wirksamkeitsanalyse, die von Interesse ist, ist die Objektive Ansprechrate (ORR), wobei die Reaktionen vom Prüfarzt bewertet wurden. Die bestätigte Ansprechrate nach RECIST v1.1 ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit einer bestätigten CR oder PR bei einer nachfolgenden Tumoruntersuchung mindestens 28 Tage nach der Erstantwortdokumentation. ORR wurde unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Dauer des Ansprechens von Patientinnen mit vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen wurde durch den Prüfarzt bewertet. Um die Dauer des Ansprechens zusammenzufassen, wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Es wurde der Median zusammen mit einem Konfidenzintervall von 95% präsentiert. Die ORR wurde zusätzlich durch zwei unabhängige Radiologen bewertet. Die Veränderung der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zu Studienbeginn

		wurde durch den Prüfarzt (durch RECIST v1.1) bewertet und mittels eines Wasserfalldiagramms dargestellt. Das progressionsfreie Überleben wurde durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1-Kriterien evaluiert. Es wurde der Median zusammen mit einem Konfidenzintervall von 95% präsentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) wurde in folgenden Subgruppen analysiert: - Alter (< 65 Jahre, 65-74 Jahre, 75-86 Jahre). - Rasse (weiß, nicht-weiß). - Region (EU vs. Nicht-EU). - BRCA-Mutation (FMI Companion Test). - BRCA-Genmutation (BRCA1 und BRCA2). - BRCA-Mutationstyp (sBRCA, gBRCA). - Anzahl vorausgegangener Chemotherapien (1, 2, $\geq$ 2). - Progressionsfreies Intervall nach der letzten Chemotherapie (< 6, $\geq$ 6-12, > 12 Monate). - Platinstatus (sensitiv, resistent, refraktär) nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie. - ECOG Performance Status (0,1). Die Dauer des Ansprechens (DoR) wurde durch den Prüfarzt (invDoR) und zusätzlich durch zwei unabhängige Radiologen (irrDoR) ermittelt. Die Evaluierung der ORR wurde vom Prüfarzt und mittels einer unabhängigen radiologischen Begutachtung durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde durch den Prüfarzt in folgenden Subgruppen analysiert: - BRCA-Mutationstyp (sBRCA, gBRCA). - Progressionsfreies Intervall (< 6, $\geq$ 6-12, > 12 Monate). - Platinstatus (sensitiv, resistent, refraktär) nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt haben 95 Patientinnen (89,6%) die Studie abgebrochen. Gründe für einen Studienabbruch ^b waren: - Krankheitsprogression (89,6%). - Klinische Progression (9,5%). - Unerwünschte Ereignisse (11,6%). - Rücknahme des Einverständnisses (4,2%). - Entscheidung des Arztes (2,1%). - Sonstige Gründe (2,1%).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Gemäß CO-3380-010 und CO-338-017. Der Datenschnitt erfolgte für die Integrierte Wirksamkeitsanalyse am 10. April 2017.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Gemäß CO-3380-010 und CO-338-017.
a: nach CONSORT 2010. ^b Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patientinnen, die die Studie abgebrochen haben.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

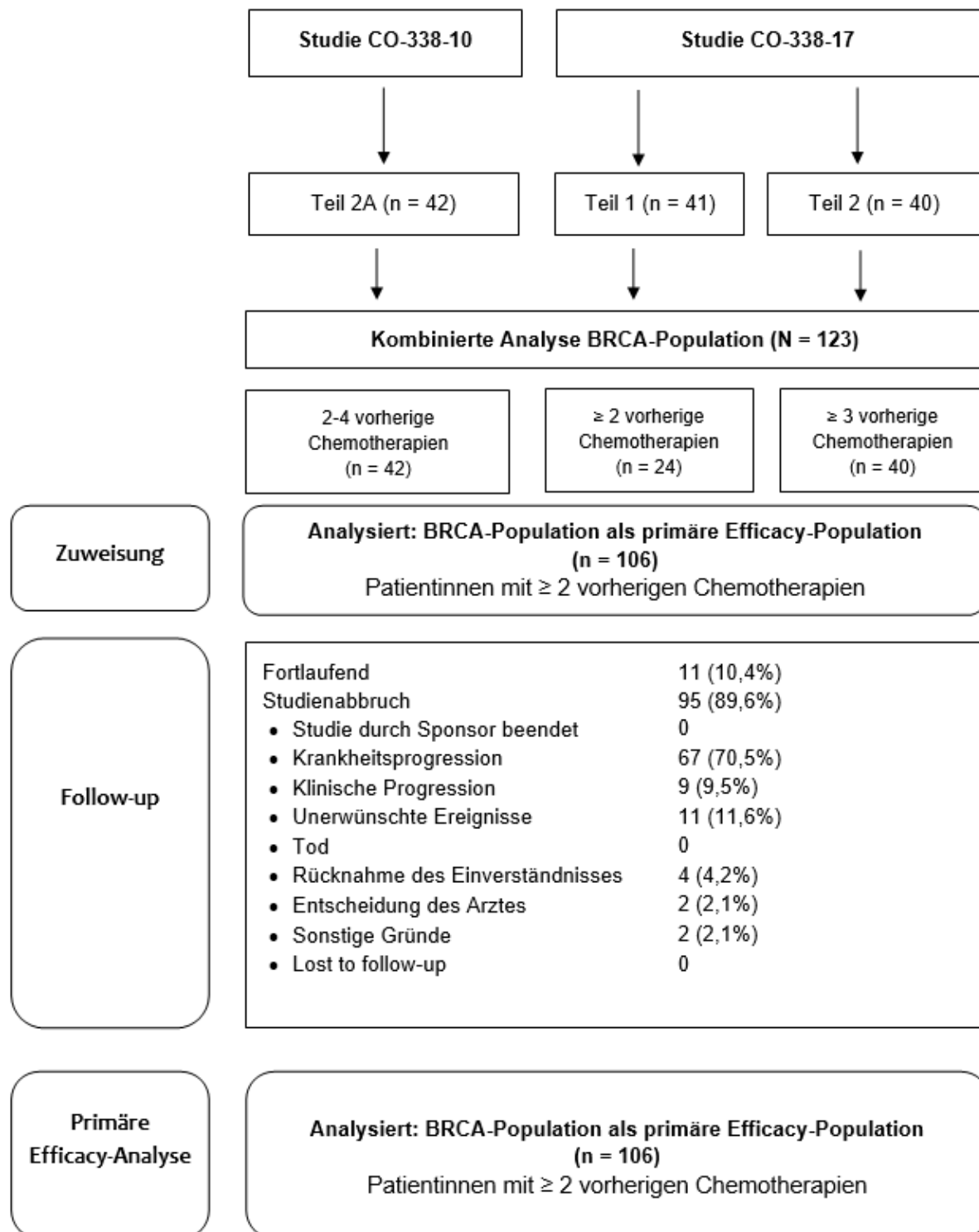


Abbildung 4-60: Flow-Chart Integrierte Wirksamkeitsanalyse.

Publikationen zum deskriptiven Vergleich:**Kaye et al. 2012**

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Publikation von Kaye et al. (2012)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib und PLD bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem rezidivierendem Eierstock-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom mit einer oder mehreren messbaren Läsionen gemäß RECIST-Kriterien. Es wurde zusätzlich die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosierungen von Olaparib (200 mg bzw. 400 mg zweimal täglich) untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von zweimal täglich verabreichtem Olaparib (200mg vs. 400 mg) oder intravenös appliziertem PLD (50 mg/m ²) alle 28 Tage (Arm 1: Olaparib, 200 mg zweimal täglich; Arm 2: Olaparib, 400 mg zweimal täglich; Arm 3: PLD, 50 mg/m ² alle 28 Tage).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Patientinnen, die ein schriftliches Einverständnis gegeben haben. - Patientinnen ≥ 18 Jahre mit histologisch oder zytologisch bestätigtem rezidivierendem Eierstock-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom und einer oder mehrerer messbarer Läsionen. - Patientinnen wiesen eine bestätigte Keimbahnmutation (BRCA1, BRCA 2) auf. - Die Erkrankung rezidierte oder schritt innerhalb von 12 Monaten

		nach der jüngsten Platin-basierten Chemotherapie fort. - Patientinnen wiesen einen ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2 auf. - Patientinnen mit einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 16 Wochen wurden eingeschlossen. - Weitere Eignungskriterien waren adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktionen. Ausschlusskriterien: - Patientinnen, die zuvor mit Anthrazyklinen oder PARP-Inhibitoren (aufgrund von Ovarialkarzinomen) behandelt wurden, waren nicht teilnahmeberechtigt. - Bekanntes Vorhandensein von Hirnmetastasen. - Weitere, aktive bösartige Erkrankung in der medizinischen Vorgeschichte innerhalb der letzten fünf Jahre. - Vorhandensein anhaltender aktiver toxischer Wirkungen der vorherigen Behandlung. - Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50%. - Bei Patientinnen, die eine nicht-PLD haltige Therapie oder Epirubicin zur Behandlung von Brustkrebs im Vorfeld erhielten, war eine kumulative Anthrazyklindosis von mehr als 240 mg/m² bzw. 480 mg/m² nicht erlaubt. - Der Erhalt anderer Chemotherapien, hormoneller oder biologischer Therapien, oder hochdosierte Strahlentherapien während der Studie bzw. bis zu 28 Tage vor Beginn der Studie führten zum Ausschluss.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch durchgeführte Studie in Europa, den USA und Australien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfintervention: Arm 1:Olaparib (oral, 200 mg zweimal täglich) in einem Abstand von 12 Stunden. Arm 2: Olaparib (oral, 400 mg zweimal täglich) in einem Abstand von 12 Stunden. Arm 3: PLD (intravenös, 50 mg/m²) alle 28 Tage.

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Progressionsfreies Überleben, erhoben durch den Prüfarzt und bewertet nach RECIST-Kriterien. PFS war definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit (nach RECIST-Kriterien) oder bis zum Zeitpunkt des Todes. Die Krankheitsbewertung erfolgte zum Studieneintritt und fortlaufend alle acht Wochen bis zur Feststellung eines Progresses. Es wurden radiologische Methoden (CT und/oder MRT) sowie Labormessungen (CA-125-Messungen) angewendet. - Supportiver primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß RECIST, beurteilt durch eine unabhängige radiologische Überprüfung. Sekundäre Endpunkte: - Objektive Ansprechrates. Vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien. - Dauer des Ansprechens für jeden Behandlungsarm. - Tumorgroße. Änderung der Tumorgroße in Prozent im Vergleich zum Studieneintritt. - Gesamtüberleben. Bestimmung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des Datenschnitts. - Gesundheitsbezogene Lebensqualität. HRQoL wurde mittels des FACT-O-Fragebogens (3 Dimensionen – Symptom Index, Trial Outcome Index, Total Score) ermittelt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 125 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Von diesen 125 Patientinnen wurden letztlich 97 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Von den ursprünglich 125 Patientinnen wurden 28 nicht in die Behandlungsarme

		randomisiert. 21 der 28 Patientinnen wurden falsch eingeschrieben, zwei Patientinnen beendeten die Studie freiwillig vor Zuweisung der Studiengruppe und fünf weitere Patientinnen brachen die Studie vor Beginn aus anderen Gründen ab. Die verbliebenen 97 Patientinnen wurden in die drei Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Patientinnen (PLD-Gruppe) brach die Studie vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation ab.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Endpunkte, bis auf das Gesamtüberleben, wurden mit den Daten des Datenschnitts vom 15. September 2019 analysiert. Am 30. April 2010 erfolgte der Datenschnitt und die Auswertung des Gesamtüberlebens.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip unter Verwendung eines „Interactive Voice Response System“ sequentiell den Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Zuordnungsliste wurde mittels des „Global Randomization System“ (Grand; AstraZeneca) computergeneriert erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Zuweisung in Form einer Blockrandomisierung wurde verwendet, um die Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsgruppen zuzuordnen. Die Minimierung eines Ungleichgewichts erfolgte durch die Nutzung der gleichen Liste. Die Patientinnen wurden gemäß ihres BRCA1-, BRCA2- und ihres Platinstatus stratifiziert. Ein Übergang von PLD zu Olaparib war nach zentraler Erfassung eines Fortschreitens der Erkrankung zulässig.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuweisung erfolgte mittels des „Interactive Voice Response System“.
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?	Die Randomisierung erfolgte computerbasiert (Global Randomization System – Grand; AstraZeneca).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie. Weder die behandelnden oder

	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	weiterbehandelnden Ärzte noch die Patientinnen waren hinsichtlich der verabreichten Studienmedikationen verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ein vielversprechender Unterschied zugunsten von Olaparib lag vor, wenn die Hazard-Ratio für die kombinierten Olaparib-Gruppen (Kombination von Arm 1 und Arm 2) einen Wert von 0,55 annahm. Dafür waren insgesamt 57 Progressionsereignisse notwendig. Alle Analysen wurden in den ITT-Population durchgeführt. PFS-Kurven wurden mittels der Kaplan-Meier Methode abgeleitet. Der Vergleich zwischen Olaparib und PLD erfolgte mit Hilfe des Cox Proportional Hazard Model. Ein Vergleich erfolgte ebenfalls zwischen Patientinnen mit BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und zwischen Patientinnen mit unterschiedlichem Platinstatus (platinsensitiv vs. platinresistent/ platinrefraktär) mittels gleicher Methodik. Im Fall einer Nichtsignifikanz des Vergleichs der kombinierten Olaparib-Arme wurde ein getrennter Vergleich zwischen Olaparib (200 mg bzw. 400 mg) mit PLD durchgeführt. Die objektive Ansprechrare (ORR) wurde zwischen Olaparib (kombinierte Analyse und einzelne Analysen abhängig von der verabreichten Dosis) und PLD mittels logistischer Regression analysiert. Der Behandlungseffekt wurde mit Hilfe von „Odds Ratio“ geschätzt. Für das Gesamtüberleben wurde ein Vergleich mittels des Cox Proportional Hazard Model vorgenommen. Ein Vergleich der Ergebnisse aus den FACT-O-Fragebögen erfolgte mittels logistischer Regression.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens (PFS), der objektiven Ansprechrare (ORR) und des Gesamtüberlebens (OS) erfolgte in der ITT-Population und zusätzlich in folgenden Subgruppen: - BRCA-Status (BRCA1, BRCA2).

		- Platinstatus (platinsensitiv, platinresistent).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Das nachstehende Flow-Chart stellt die Verteilung der Patientinnen in die verschiedenen Behandlungsgruppen dar. a.) Es wurden insgesamt 97 Patientinnen in die drei Behandlungs-Arme randomisiert. b.) Alle randomisierten Patientinnen, bis auf eine, erhielten mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikationen. c.) Für die Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle Patientinnen der ITT-Population berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 97 randomisierten Patientinnen haben insgesamt 82 Patientinnen (84,5%) die Studie abgebrochen. <u>Olaparib (200 mg zweimal täglich):</u> - Abbruchzahl gesamt (n = 27). - Unerwünschte Ereignisse (n = 1). - Verschlechterung des Zustandes (n = 24). - Freiwilliger Abbruch (n = 2). - Andere Gründe (n = 1). <u>Olaparib (400 mg zweimal täglich):</u> - Abbruchzahl gesamt (n = 26). - Unerwünschte Ereignisse (n = 2). - Verschlechterung des Zustandes (n = 21). - Freiwilliger Abbruch (n = 2). - Andere Gründe (n = 1) ^a . <u>PLD:</u> - Gesamt-Abbruch (n = 29). - Unerwünschte Ereignisse (n = 3) - Verschlechterung des Zustandes (n = 14). - Freiwilliger Abbruch (n = 1). - Andere Gründe (n = 6) ^b . - Unbekannt (n = 5). ^a Klinische Verschlechterung, Schmerzen, Beinödem, CA-125-Bewertungen.

		^b Jeweils eine Patientin beendete die Studie aufgrund der Entscheidung des Arztes, aufgrund des Erreichens der Maximaldosis PLD, aufgrund einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression (die betreffende Patientin wechselte in den Olaparib-Arm (400 mg)) und aufgrund eines fraglichen Vorteils der Behandlung. Zwei weitere Patientinnen beendeten die Studie aufgrund des Erhalts von 6 Zyklen (vollständige Behandlungsdosis gemäß des lokalen Behandlungsprotokolls). Eine Patientin aus der PLD-Gruppe beendete die Studie vor Erhalt einer ersten Dosis der Studienmedikation freiwillig.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Es erfolgten zwei Datenschnitte. Der erste Datenschnitt erfolgte am 15. September 2009 für die Evaluierung des progressionsfreien Überlebens. Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 30. April 2010 für die Auswertung des Gesamtüberlebens. Nach dem ersten Datenschnitt wurden die Patientinnen weiterhin bezüglich Überleben und zur Bewertung der Sicherheit beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

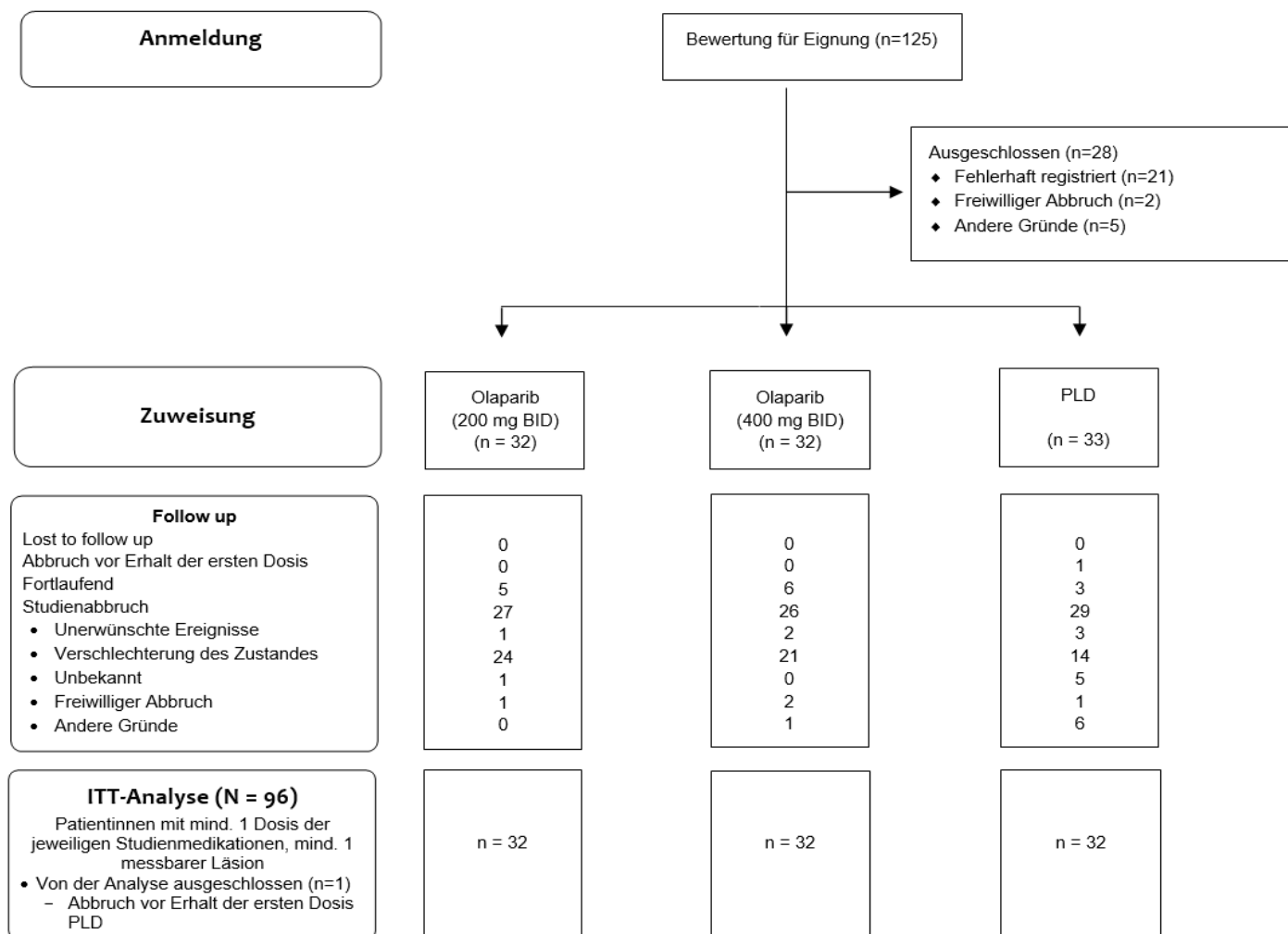
Kaye et al. 2012

Abbildung 4-61: Flow-Chart Kaye et al. (2012)

Gordon et al. 2001

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Publikation von Gordon et al. (2001).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) und Topotecan bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem epitheliale Eierstockkrebs, deren Krankheit rezidierte oder nicht auf eine Platin-haltige Erstlinientherapie ansprach.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, open-label, vergleichende Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von PLD und Topotecan. Geeignete Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert (Arm 1: intravenöse Applikation von PLD in Form von Infusionen mit 50 mg/m ² über eine Stunde alle 28 Tage. Arm 2: Intravenöse Applikation von Topotecan in Form von 30-minütigen Infusionen mit 1,5 mg/m ² an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle 21 Tage). Die Behandlungen erfolgten parallel.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Patientinnen ≥ 18 Jahre mit messbarer oder bewertbarer Erkrankung. - Die Erkrankung musste nach einer Platin-haltigen Erstlinientherapie rezidivieren bzw. nicht auf diese angesprochen haben. - Adäquate Knochenmarkfunktion - o Plättchenzahl ≥ 100.000 /mm³. - Hämoglobinwerte - o Hämoglobin ≥ 9 g/dL. - Neutrophilenzahl - o Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 Zellen/mm³. - Nierenfunktion

		○ Serum-Kreatininwert $\leq 2,5$ mg/dL. - Leberfunktion ○ AST $\leq 2 \times$ ULN ○ Alkalische Phosphatase $\leq 2 \times$ ULN ○ Bilirubinwert $\leq$ ULN - Herzfunktion ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$. - Karnofsky performance status $\geq 60\%$ - Krankheitsfreie Periode von mehr als 5 Jahren bezüglich vorheriger Malignome (außer kurativ behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Zervixkarzinom). Ausschlusskriterien: - Schwangere und stillende Patientinnen wurden ausgeschlossen. - Lebenserwartung von ≤ 3 Monaten. - Patientinnen, die vorherige Strahlentherapien erhielten (...) - Medizinische Vorgeschichte von Herzerkrankungen (New York State Heart Association Classification class ≥ 2). - Unkontrollierte systemische Infektion. - Erhalt von Versuchsmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Einnahme der jeweiligen Studienmedikationen. - Erhalt vorheriger PLD- bzw. Topotecan-Therapien. - Erhalt einer Chemotherapie innerhalb von 29 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (oder innerhalb von 42 Tagen, falls betreffende Patientinnen Nitrosurea- oder Mitomycinpräparate erhielten). - Während der Studie war keine gleichzeitige Behandlung mit investigativen oder antineoplastischen Mitteln erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch durchgeführte Studie in 104 Zentren in Europa und den USA.

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfintervention: Patientinnen erhielten PLD oder Topotecan. Arm 1: Patientinnen erhielten PLD (50 mg/m²) mittels einstündiger Infusion alle 28 Tage. Arm 2: Patientinnen erhielten Topotecan (1,5 mg/m²) mittels 30-minütiger Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle 21 Tage, zu Studienbeginn und an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus. Trat kein Krankheitsfortschritt auf, konnten die Behandlungen mit beiden Medikationen bis zu einem Jahr fortgeführt werden. Die Behandlung konnte ebenfalls fortgeführt werden, wenn auf einen nachhaltigen klinischen Nutzen erkannt werden konnte. Patientinnen, die nach sechs Monaten (sechs Zyklen PLD, 8 Zyklen Topotecan) die Behandlung abbrachen, galten gemäß des Protokolls als Patientinnen, die die Studie abgeschlossen haben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Progressionsfreies Überleben. PFS war definiert als das Zeitintervall vom Tag der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation bis zum dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Zeitpunkt des Todes (während der laufenden Studie oder während der Langzeitnachverfolgung). Tumorscans (Thoraxröntgen, CT- oder MRT-Messungen) wurden binnen 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt, um die Erkrankung zum Zeitpunkt des Studieneintritts zu bewerten. Binnen sieben Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikationen wurde die medizinische Krankheitsgeschichte erhoben und körperliche Untersuchungen, inklusive Laboranalysen (Hämatologie, Serum-Chemie, CA-125-Analysen, Urinanalysen, Schwangerschaftstest für Patientinnen im gebärfähigem Alter), durchgeführt. Die körperlichen Untersuchungen, die Serum-Chemie und CA-125-Analysen wurden zu Beginn eines jeden Zyklus wiederholt. Radiologische Begutachtungen wurden alle acht Wochen

		durchgeführt (es wurden dieselben Methoden angewendet die bei Studieneintritt). Sekundäre Endpunkte: - Objektive Ansprechrate. Vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen. Patientinnen, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten, wurden nach vier Wochen einer weiteren radiologischen Untersuchung unterzogen, um das zuvor detektierte Ansprechen zu bestätigen. - Dauer des Ansprechens. - Sicherheit und Toxizitäten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zwischen Mai 1997 und März 199 wurden 481 Patientinnen randomisiert. Sieben Patientinnen erhielten nach der Randomisierung keine Studienmedikation. 474 randomisierte Patientinnen erhielten mindestens eine (partielle) Dosis PLD (239 Patientinnen) oder Topotecan (235 Patientinnen). Die Analyse der Wirksamkeit und der Sicherheit erfolgte mittels dieser 474 Patientinnen, die die ITT-Population bildeten. Zum Zeitpunkt der Analyse waren noch 189 Patientinnen (PLD: 103, Topotecan: 86) am Leben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts führten insgesamt fünf Patientinnen (PLD: 4, Topotecan: 1) die Studie fort.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert. Patientinnen in Arm 1 erhielten PLD, Patientinnen in Arm 2 Topotecan. Die Patientinnen wurden prospektiv nach zwei Kriterien stratifiziert. - Platinsensitivität. - An- bzw. Anwesenheit einer schweren Erkrankung („bulky disease“).

		Patientinnen wurden als platinsensitiv klassifiziert, wenn das progressionsfreie Intervall nach Beendigung einer Platin-basierten Erstlinientherapie länger als sechs Monate war. Patientinnen, die während der vorherigen Platin-basierten Chemotherapie ein Rezidiv erfuhr, eine stabile Erkrankung (SD) aufwies oder binnen sechs Monaten nach Beendigung der vorherigen Platin-basierten Therapie ein Rezidiv erlitten, wurden als platinrefraktär eingestuft. Patientinnen mit einer Tumormasse von mehr als 5 cm wurden als Patientinnen mit einer schweren Erkrankung („bulky disease“) stratifiziert.
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	Zentrale Randomisierung, keine Informationen bzgl. Geheimhaltung der Behandlungsfolge.
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?	Keine Angabe.
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 handelt sich um eine multizentrische, open-label, Phase-III-Studie. Weder die behandelnden oder weiterbehandelnden Ärzte noch die Patientinnen waren hinsichtlich der angewendeten Medikation verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden zwei Patientenpopulationen definiert. Die ITT-Population enthielt alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine (partielle) Dosis der jeweiligen Studienmedikationen erhielten. Eine zweite Population (Assessable Population) bestand aus allen Patientinnen, die mindestens zwei Zyklen der Therapie erhielten. Die Erhebung und Auswertung aller Endpunkte erfolgte in der ITT-Population. Die Ergebnisse der „Assessable Population“ waren vergleichbar und wurden in der vorliegenden Publikation nicht diskutiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation bis zum Zeitpunkt einer

		bestätigten Progression oder bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Die Unterschiede der kategorischen Daten zum Zeitpunkt des Studieneintritts wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel Tests analysiert, wobei Platinsensitivität und die Schwere der Erkrankung berücksichtigt wurden. Die Daten des PFS wurden für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der letzten Evaluation noch am Leben waren, zensiert. Die Analyse des PFS erfolgte mittels der Kaplan-Meier Methode. PLD und Topotecan wurden mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests untereinander verglichen. Für die Evaluierung des Gesamtüberlebens wurde, wie beim PFS, die Kaplan-Meier Methode verwendet. Der Vergleich zwischen Topotecan und PLD erfolgte ebenfalls, wie beim PFS, mittels eines stratifizierten Log-Rank Test. Die Stratifizierung erfolge nach dem Platinstatus bzw. der An-/ Abwesenheit einer schweren Erkrankung. Die objektiven Ansprechraten (CR und PR) von Patientinnen unter PLD bzw. Topotecan wurden mit Hilfe einer Cochran-Mantel-Haenszel Analyse verglichen und nach dem Platinstatus bzw. der An-/Abwesenheit einer schweren Erkrankung stratifiziert. Die Evaluierung der Sicherheit wurde in der ITT-Population durchgeführt. Die Toxizität wurde anhand der „National Cancer Institute common toxicity criteria“ eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der folgenden Skala bewertet (Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwerwiegend, Grad 4: lebensbedrohlich).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a.) Insgesamt wurden zwischen Mai 1997 und März 199 481 Patientinnen randomisiert. b.) Sieben der randomisierten Patientinnen erhielten keine Dosis der jeweiligen Studienmedikationen. 474 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten mindestens eine partielle Dosis der jeweiligen Studienmedikation (239 Patientinnen

		erhielten PLD, 235 Patientinnen erhielten Topotecan). c.) Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde mittels dieser 474 Patientinnen (ITT-Population) evaluiert.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den zunächst 481 randomisierten Patientinnen erhielten letztlich 474 randomisierte Patientinnen mindestens eine partielle Dosis der jeweiligen Studienmedikation. 7 zunächst randomisierte Patientinnen erhielten keine Dosis der jeweiligen Studienmedikation. Die Gründe wurden in der vorliegenden Publikation nicht genannt. Zum Zeitpunkt der Analyse (der Zeitpunkt wurde in der Publikation nicht spezifiziert) waren noch 189 Patientinnen aus der ITT-Population (103 Patientinnen, die PLD und 86 Patientinnen, die Topotecan erhielten) am Leben. Vier mit PLD-behandelte und eine mit Topotecan behandelte Patientin führten die Behandlung weiterhin fort. - 9 Patientinnen erfüllen die Einschlusskriterien nicht. - 13 Patientinnen unter Topotecan brachen die Studie aufgrund von klinisch signifikanter Veränderung im LVEF ab. - 82 Patientinnen setzten die Studie nach einem bestätigtem klinischen Progress fort. - Patientinnen, die weniger als acht Behandlungszyklen erhielten, galten laut Protokoll als Patientinnen, die die Studien abgeschlossen haben (20 Patientinnen unter Topotecan).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen Mai 1997 und März 1999 wurden 481 Patientinnen randomisiert. 474 Patientinnen erhielten nach der Randomisierung mindestens eine partielle Dosis von PLD oder Topotecan. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 189 Patientinnen am Leben, fünf Patientinnen wurden weiter behandelt (PLD: 4 Patientinnen, Topotecan: 1 Patientin).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Gordon et al. (2012)

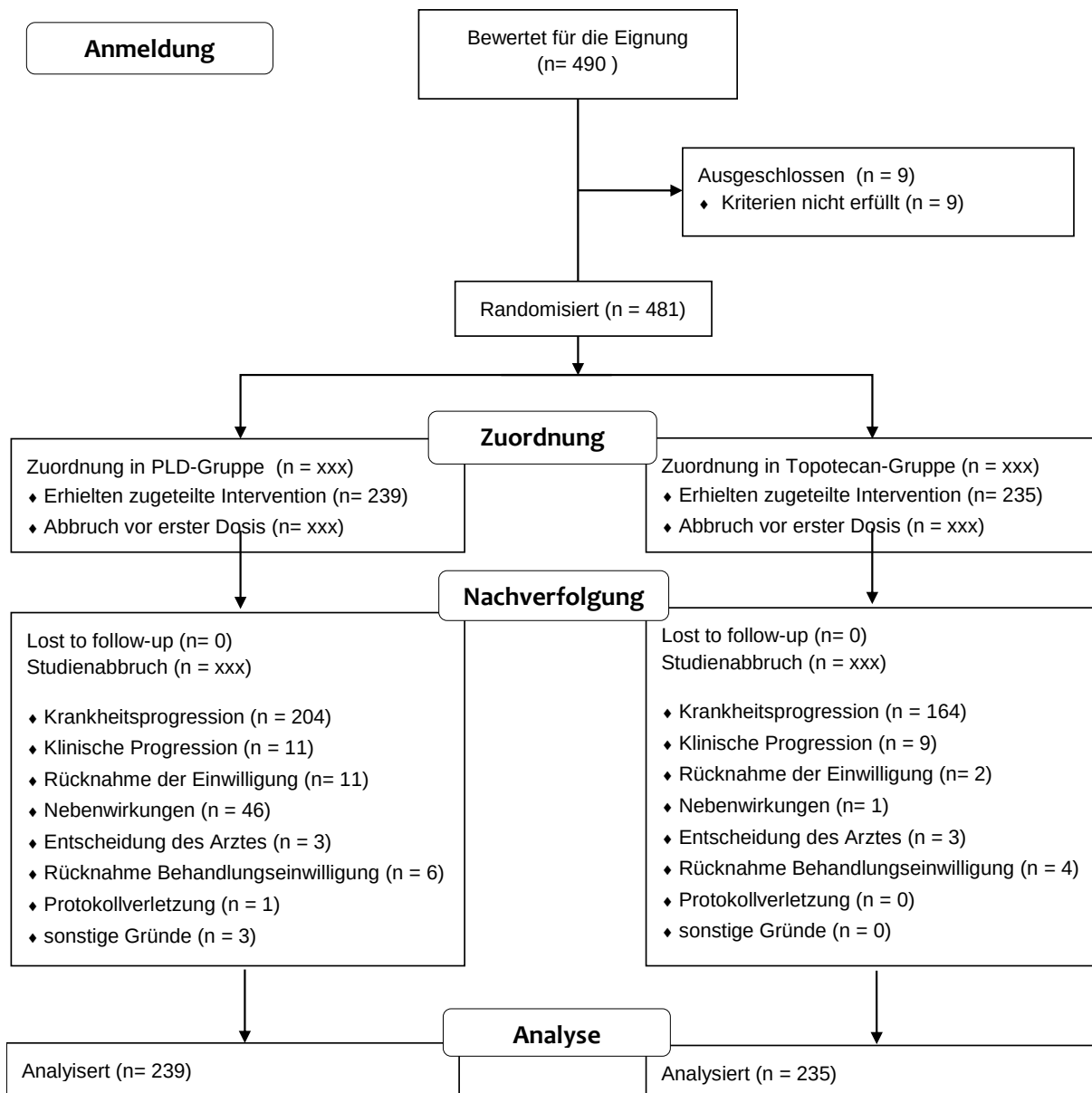


Abbildung 4-62: Flow-Chart Gordon et al (2001).

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. Quellspezifische 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 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARIEL2

Studie: ARIEL2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report CO-338-017 v1.0. A PHASE 2, OPEN-LABEL STUDY OF RUCAPARIB IN PATIENTS WITH PLATINUM-SENSITIVE, RELAPSED, HIGH-GRADE EPITHELIAL OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, OR PRIMARY PERITONEAL CANCER. 3. Juni 2016.	A(37)
Clinical Study Protocol CO-338-017. A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. 7. Mai 2013	B(49)
Clinical Study Protocol CO-338-017. A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Amendment 4, 19. Dezember 2014.	C(51)
Statistical Analysis Plan (SAP) A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer 02. Juni 2016	D(52)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der ARIEL2 Studie handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign, bei der keine Randomisierung in unterschiedliche Behandlungsgruppen erfolgte.

A, B, C, D

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:

Die Studienpopulationen wurden zeitgleich analysiert.

A

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der ARIEL2 handelt es sich um eine unverblindete, open-label Studie. Die Probandinnen waren der Behandlung gegenüber nicht verblindet.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der ARIEL2 handelt es sich um eine unverblindete, open-label Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren der Behandlung gegenüber nicht verblindet.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS 1)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen lag vor.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumorsprechen (Objektive Ansprechrates – Objective Response Rate ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver
Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das
Verzerrungspotenzial beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumorsprechen (Dauer des Ansprechens – Duration of Response DoR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver
Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das
Verzerrungspotenzial beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumorsprechen (Ansprechen der Zielläsionen – Response Target Lesion)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumorsprechen (Zeit bis zum ersten Ansprechen – Time to First Response TFR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer lag vor.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die ARIEL2 Studie keine randomisierte Studie ist.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für STUDIE 10 Teil 2A

Studie: Studie 10 Teil 2 A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report CO-338-010. PHASE 1/2, OPEN-LABEL, SAFETY, PHARMACOKINETIC, AND PRELIMINARY EFFICACY STUDY OF ORAL RUCAPARIB IN PATIENTS WITH gBRCA MUTATION OVARIAN CANCER OR OTHER SOLID TUMOR 24. Mai 2016	A(36)
Clinical Study Protocol CO-338-010. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer or Other Solid Tumor 29. September 2011	B(50)
Clinical Study Protocol CO-338-010. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer or Other Solid Tumor. Amendment 6, 27. April 2015	C(53)
Statistical Analyses Plan CO-338-010. A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Ovarian Cancer or Other Solid Tumor 02. Mai 2016	D(54)

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:

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:

Die Studienpopulationen wurden zeitgleich analysiert.

A

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist eine einarmige Studie, eine Verblindung der Teilnehmer ist nicht erfolgt.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist eine armige Studie, eine Verblindung von behandelnden und weiterbehandelnden Personen ist nicht erfolgt.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS 1)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates – Objective Response Rate ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens – Duration of Response DoR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumorsprechen (Ansprechen der Zielläsionen – Response Target Lesion)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Tumoransprechen (Zeit bis zum ersten Ansprechen – Time to First Response TFR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Endpunkt: Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmerinnen lag vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ohne Bewertung, da die Studie¹⁰ keine randomisierte Studie ist.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Publikation von Kaye et al. 2012

Kaye et al. 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Kaye et al. (2012) Stan B. Kaye et al. Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With BRCA1 or BRCA2 Mutations and Recurrent Ovarian Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2012, Vol. 30(4), 372-379.	A(19)
Lawrie et al. (2013) TA Lawrie et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, Issue 7.	B(1)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Phase-II-Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Randomisierung erfolgte computergeneriert (Blockrandomisierung). Patientinnen wurden gemäß des BRCA- und Platinstatus stratifiziert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Angaben zu einer zeitlichen Parallelität gemacht.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels „Interactive Voice Response System“.

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:

A, B. Es handelt sich um eine open-label Studie. Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Studie ist eine open-label Studie, eine Verblindung von behandelnden und weiterbehandelnden Personen ist nicht erfolgt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es wurden alle erwarteten Ergebnisse berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Randomisierung erfolgte computerbasiert, die Gruppenzuteilung war verdeckt (Interactive Voice Response System). Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für die erhobenen Endpunkte. Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz einer fehlenden Verblindung der Patientinnen, der Prüfarzte, behandelnden und weiterbehandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Anzahl RECIST-definierten Progressionsereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe dokumentiert und berichtet. Die Ergebnisse der Tumorscans wurden mittels einer unabhängigen radiologischen Bewertung überprüft. Diese Ergebnisse waren im Allgemeinen konsistent mit den durch den Prüfarzt ermittelten Ergebnissen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt. Eine unabhängige radiologische Überprüfung konnte die Ergebnisse i.A. bestätigen. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (Olaparib (200 mg), Olaparib (400 mg) und PLD) erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Ansprechen der Zielläsionen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die objektiven Ansprechraten wurden in jeder Behandlungsgruppe nach RECIST-, GCIG CA-125- und kombinierten RECIST-/ GCIG CA 125-Kriterien ermittelt, dokumentiert und berichtet. Die Dauer des Ansprechens wurde ebenfalls in allen Behandlungsgruppen ermittelt, dokumentiert und berichtet. Die Darstellung des Rückgangs der Durchmesser der Zielläsionen erfolgte mittels Wasserfalldiagrammen für alle Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung des BRCA-Status.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Darstellung aller Ergebnisse (Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen). Ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren (Odds Ratio). Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 15. April 2010.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patientinnen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde für alle Behandlungsarme dokumentiert und berichtet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Sicherheit“ wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Publikation von Gordon et al. (2001)

Gordon et al. (2001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
AN Gordon et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan, Journal of Clinical Oncology, 2001 , Vol. 19, Issue 14, 3312-3322.	A(18)
Lawrie et al. (2013) TA Lawrie et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 , Issue 7.	B(1)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B. Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, open-label, vergleichende Phase-III-Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Randomisierung erfolgte zentral. Patientinnen wurden nach der Schwere der Erkrankung und ihrem Platinstatus stratifiziert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Angaben zu einer zeitlichen Parallelität gemacht.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es wurde nicht beschrieben, wie die Gruppenzuteilung erfolgte.

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:

A, B. Es handelt sich um eine open-label Studie. Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Studie ist eine open-label Studie, eine Verblindung von behandelnden und weiterbehandelnden Personen ist nicht erfolgt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es wurden alle erwarteten Ergebnisse berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Randomisierung erfolgte zentral, eine Beschreibung der Art, wie die Gruppenzuteilung erfolgte, gab es jedoch nicht. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für die erhobenen Endpunkte. Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz einer fehlenden Verblindung der Patientinnen, der Prüfarzte, behandelnden und weiterbehandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Anzahl definierter Progressionsereignisse wurden für jede Behandlungsgruppe dokumentiert und berichtet. Eine Ergebnisdarstellung erfolgte ebenfalls nach dem Platinstatus und dem Vorhandensein einer schweren Erkrankung. Die Ergebnisse der Tumorscans basierten auf einer Bewertung durch eine unabhängige radiologische Begutachtung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des PFS erfolgte durch die Beurteilung der Tumorscans durch einen unabhängigen radiologischen Review. Der Vergleich zwischen Patientinnen, die Topotecan oder PLD erhielten, erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren. Ein Vergleich zwischen Topotecan und PLD wurde

ebenfalls unter Berücksichtigung der Stratifizierungsvariablen durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die objektiven Ansprechrates wurden in jeder Behandlungsgruppe ermittelt, dokumentiert und berichtet. Ein Vergleich zwischen Topotecan und PLD erfolgte mittels adäquater statistischer Methoden. Zusätzlich wurden die Ansprechrates bei Patientinnen unter Berücksichtigung des Platinstatus und der Anwesenheit einer schweren Erkrankung ermittelt und mittels adäquater statistischer Methoden verglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Darstellung aller Ergebnisse in der ITT-Population und in den Subgruppen gemäß des Platinstatus und der Anwesenheit einer schweren Erkrankung. Ein Vergleich zwischen Topotecan und

PLD erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die ermittelten medianen Zeiten des Überlebens wurden in der ITT-Population und in Subgruppen gemäß Platinstatus und der Anwesenheit einer schweren Erkrankung dokumentiert und dargestellt. Der Vergleich zwischen Topotecan und PLD erfolgte durch adäquate statistische Methoden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Vergleich zwischen den Medikationen erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patienten aufgetreten. Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patientinnen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die mediane Zeit des Gesamtüberlebens wurde in der ITT-Population und auch in den Subgruppen gemäß Platinstatus und der Anwesenheit einer schweren Erkrankung ermittelt. Innerhalb der Gruppen erfolgte der Vergleich von Topotecan und PLD mittels adäquater statistischer Methoden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde für alle Behandlungsarme dokumentiert und berichtet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Sicherheit“ wird als niedrig eingestuft.

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (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:
