

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rucaparib (Rubraca®)

Clovis Oncology Germany GmbH

Modul 4B

Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
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	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	45
4.2.5.3 Meta-Analysen	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	85
4.3.1.4 Endpunkte– RCT	86
4.3.1.4.1 Gesamtüberleben – RCT	87
4.3.1.4.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	91
4.3.1.4.3 Folgetherapien – RCT	107
4.3.1.4.1.4 Gesundheitszustand – RCT	118
4.3.1.4.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	127

4.3.1.4.1.6	Sicherheit/ Verträglichkeit – RCT.....	140
4.3.1.4.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	172
4.3.1.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	195
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	202
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	202
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	202
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	202
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	203
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	203
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	205
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	206
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	206
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	206
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	207
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	208
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	210
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	216
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	228
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	228
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	228
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	228
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	229
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	229
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	231
4.7	Referenzliste.....	232
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	236
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	246
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	248
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	250

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 255
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 268

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie ARIEL3	24
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Rucaparib (Rubraca®) ...	36
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Rucaparib	72
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Krankheitscharakteristika - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Bisherige Anti-Krebs Therapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT	87
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (mediane Zeiten), RCR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – RCT.....	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 1, erhoben durch den Prüfarzt (invPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 1, Kontrolle durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (irrPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 2, erhoben durch den Prüfarzt (invPFS2), in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für invPFS1 für die ITT-Population , RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für invPFS1 für die ITT -Population aus der Sensitivitätsanalyse (Zensur: Einbeziehung aller Tumorscans und Todesfälle), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-23: Ergebnis für invPFS1 für die ITT-Population aus der Sensitivitätsanalyse (Einbeziehung klinischer Progressionen als Ereignis), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-24: Ergebnis für invPFS1 für die ITT-Population aus der Sensitivitätsanalyse (tatsächliche Randomisierungszuweisung), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-25: Ergebnis für irrPFS1 (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-26: Zusammenfassung statistischer Daten aus der ITT-Population des Endpunktes progressionsfreies Überleben 1 (invPFS und irrPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-27: Ergebnis für PFS2 (ITT-Population), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Folgetherapien – RCT	107
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Chemotherapiefreies Intervall, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	110
Tabelle 4-33 Übersicht über die angewandten Folgetherapien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Chemotherapiefreies Intervall (CFI), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	116
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS – RCT	118
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für die Erhebung des EQ-5D-VAS, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (Baseline, Status bei Behandlungsende, absolute Änderungen), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (prozentuale Änderungen und Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo im Vergleich zum Studieneintritt), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (7-Punkte-Reduktion), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	125
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT	127
Tabelle 4-43: Fragen aus dem FOSI-18-Instrument, aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Subskalen	127
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-45 FOSI-18-Rücklaufquoten (ITT-Population), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-46 FOSI-18: Ausgangswerte für die DRS-Subskalen (ITT-Population), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-47: Unterschiede in der FOSI-18 DSRP-Subskala zwischen Ausgangswert bei Studieneintritt und Ende der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 131	
Tabelle 4-48: Ergebnisse (Änderungen im Vergleich zum Studieneintritt, FOSI-18 DSRP-Subskala), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-49 FOSI-18: Zeit bis zur Verschlechterung der Ergebnisse der DSR-P-Subskala, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	132
Tabelle 4-50: FOSI-18-Gesamtergebnis: Ausgangswerte für das Gesamtergebnis (ITT-Population), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-51: Ergebnisse (Änderungen im Vergleich zum Studieneintritt, FOSI-18-Gesamtergebnis) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18-Gesamtergebnis) für die ITT-Population , RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Sicherheit/ Verträglichkeit - RCT	140
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE mit Todesfolge, UE des CTCAE-Grades \geq 3, UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation (UE nach SOC und PT) bei \geq 10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Sicherheitspopulation (UE nach SOC und PT) bei \geq 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades \geq 3 in der Sicherheitspopulation (UE nach SOC und PT) bei \geq 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit der Folge eines Studienabbruchs in der Sicherheitspopulation (UE nach SOC und PT) bei $\geq 2\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge in der Sicherheitspopulation (UE nach SOC und PT) in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstest der Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstest (Angabe der p-Werte) der jeweiligen Subgruppenanalyse zur Krankheitsschwere (Krankheitsschwere zur Baseline) und Genmutation und -typ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben (invPFS) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum progressionsfreien Überleben (irrPFS) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST) der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum chemotherapiefreien Intervall (CFI) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum FOSI-18-Gesamtergebnis für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität aus der ARIEL3 Studie, die zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden	200
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit/ Verträglichkeit aus der ARIEL3 Studie.....	201
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den indirekten Vergleich	203
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	203
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	204
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	205

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	207
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-81: Matrix der für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der ARIEL3 Studie mit Rucaparib.....	218
Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens pro patientenrelevanten Endpunkt der Studie ARIEL3 für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet	219
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	228
Tabelle 4-84: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-85: Liste der ausgeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARIEL3	255
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARIEL3	268

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib.....	70
Abbildung 4-2: Kurzübersicht des Studiendesigns	81
Abbildung 4-3: Kurzdarstellung der Studienarme und des Studienaufbaus (47).....	81
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben – ITT-Population	89
Abbildung 4-5: Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt aufgenommen (invPFS) – ITT-Population	98
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Berücksichtigung aller Tumorscans und Todesfälle zur Beurteilung des invPFS - ITT-Population	99
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Einbeziehung klinischer Progressionsereignisse zur Beurteilung des PFS - ITT-Population	100
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Berücksichtigung fehlerhafter Zuordnung von Patientinnen zur Beurteilung des PFS - ITT-Population	101
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (unabhängige radiologische Tumorbeurteilung, irrPFS) – ITT-Population	103
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben 2 (erhoben durch den Prüfarzt) – ITT-Population	105
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes TFST – ITT-Population	110
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes TSST – ITT-Population	114
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes CFI – ITT-Population	116
Abbildung 4-14: Vertikale Skala mit den Punkten 0-100 nach EQ-5D-VAS (51).....	119
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur Reduktion des EQ-5D-VAS um 7 Punkte (MCID 7) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Abbildung 4-16:Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um vier Punkte, FOSI-18 DRS-P-Subskala – ITT Population	133
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um vier Punkte, FOSI-18 DRS-P-Subskala (Sensitivitätsanalyse) – ITT Population	134
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um acht Punkte, FOSI-18 (Gesamtergebnis) – ITT Population	137
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um acht Punkte, FOSI-18 (Gesamtergebnis, Sensitivitätsanalyse) – ITT Population	138
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	145

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	145
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	146
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE) mit Todesfolge aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	146
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse mit Folge eines Therapieabbruchs aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	147
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AML) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	147
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (MDS) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo	148
Abbildung 4-27: Flow-Chart für die ITT-Population innerhalb der Studie ARIEL3	266
Abbildung 4-28: Flow-Chart für die ITT-Population - ARIEL3	267

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAG	Alpha-1 A Glykoprotein
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
BRCA	BRest CAncer associated gene (Brustkrebsgen)
BRCA1, BRCA2	BRest CAncer 1, BRest CAncer 2 (Brustkrebsgen 1, Brustkrebsgen 2)
CA-125	Tumormarker
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFI	Chemotherapy Free Intervall (chemotherapiefreies Intervall)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienreport)
CT	Computertomographie
CTA	Tumor Tissue Analysis
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRS-P	Disease-related symptoms subscale - physical
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EOC	Epithelial ovarian carcinoma (epitheliales Ovarialkarzinom)
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Fragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FM	Foundation Medicine, Inc.
FOSI	functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	Keimbahnmutation
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (Hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRD	Defizit in der homologen Rekombination
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee
inv	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irr	Independent radiology review (unabhängige radiologische Bewertung)
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LS (MW)	Least Square Mittelwert
LS / LS (Mean)	Least Square Mean (Quadratmittelwert)
LOH	Loss of heterozygosity (Verlust der Heterozygotität)

MCID	Minimal clinically important differences (minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NA	Nicht auswertbar
NE	Nicht evaluierbar
non-BRCA	Patientinnen ohne BRCA-Mutation
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFI	Progression Free Interval (progressionsfreies Intervall)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PLD	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin
PPE	palmar-plantare Erythrodyästhesie
PR	partial response (partiell Ansprechen)
PRO	patient reported outcomes (Patientenberichtetes Ergebnis)
PT	Preferred Term (bevorzugte Begriffe)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
sBRCA	Somatische BRCA-Mutation
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche

sNDA	Supplemental New Drug Application
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects (Surrogatschwelleneffekt)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tBRCA	Schädliche Tumorveränderung (beinhaltet BRCA1/2 sowie gBRCA und sBRCA)
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TFST	Time to First Subsequent anti-cancer Treatment (Zeit bis zur Initiierung einer ersten Anti-Krebs-Behandlung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent anti-cancer Treatment (Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Anti-Krebs-Behandlung)
TTE	Time To Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
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

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“?

Population

Es wurden ausschließlich Patientinnen betrachtet, welche gemäß zugelassener Indikation mit Rucaparib behandelt werden dürften. Dies sind Frauen mit platinempfindlichem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Intervention

In der ARIEL3 Studie nahmen Patientinnen Rucaparib zweimal täglich, möglichst im Abstand von 12 Stunden, in Tablettenform zu sich (2 x 600 mg, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg Rucaparib).

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 13. September 2018 wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Die Patientinnen wurden zu Beginn der ARIEL3 Studie in zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Patientinnen erhielten verblindet entweder Rucaparib oder Placebo als Studienmedikation. Die Gabe von Placebo als Medikation entspricht dabei der Definition von „Beobachtendem Abwarten“.

Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte ermöglichen die Quantifizierung des Zusatznutzens mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Rucaparib gegen die zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurden nachstehende Endpunkte in dem vorliegenden Nutzendossier herangezogen:

- *Mortalität*
 - Gesamtüberleben (OS)
- *Morbidität*
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)

- Progressionsfreies Überleben (PFS1)
 - invPFS
 - irrPFS
- Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)
- Folgetherapie
 - Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST)
 - Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie (TSST)
 - Chemotherapiefreies Intervall (CFI)
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D-VAS
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Es liegen keine bewertbaren Daten vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt)
- Sicherheit/ Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3
 - Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
 - Unerwünschte Ereignisse mit der Folge eines Therapieabbruchs
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Datenquellen

Die Identifizierung der zur Erstellung des vorliegenden Dossiers herangezogenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib erfolgte durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken. Die Suche erfolgte in den Datenbanken EMBASE (Excerpta Medica Database), Cochrane (Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) und MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Zusätzlich erfolgte eine systematische Suche in Studienregistern (PharmNet.Bund, EU-CTR

(European Union Clinical Trials Register), WHO-ICTRP (World Health Organization-International Clinical Trials Register) und clinicaltrials.gov).

Die Ergebnisse der Suchen ergaben eine vom pharmazeutischen Unternehmen beauftragte Studie (ARIEL3). Diese randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie wurde als Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Dossiers verwendet und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzen von Rucaparib herangezogen.

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. Um eine hohe Qualität und einen möglichst hohen Evidenzgrad zu gewährleisten, wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gesucht. Potenzielle Studien müssen die o.g. Population repräsentieren, eine Übereinstimmung im Bereich der Intervention und der Vergleichstherapie zeigen sowie mindestens einen der o.g. patientenrelevanten Endpunkte evaluieren und untersuchen. Der Vollständigkeit halber wurde mit gleichem Algorithmus nach nicht-kontrollierten Studien gesucht.

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

Die relevanten Studien wurden zur Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene vorgenommen. Die Bewertung der Verzerrungspotenziale erfolgte gemäß der Dossievorlage (vgl. Anhang 4-F) auf Basis der Studienberichte der identifizierten Studie ARIEL3 mit den Datenschnitten vom 15. April 2017 und 31. Dezember 2017, der Studienprotokolle, der Studienregistereinträge und der Volltextpublikationen.

Für die vorliegende Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Evaluierung anhand des FOSI-18-Fragebogens) und des Endpunktes „Gesundheitszustand“ (Evaluierung anhand des EQ-5D-VAS) ergab, dass aufgrund einer zu geringen Anzahl an Patientinnen (< 95% der Patientinnen zeigten einen Baseline-Wert) das Verzerrungspotenzial als „hoch“ einzustufen war. Bei allen übrigen erhobenen Endpunkten (Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS1, PFS2), Folgetherapien (TFST, TSST, CFI) sowie die Evaluierung der Sicherheit/ Verträglichkeit) wurde durch adäquate Umsetzung der Vorgaben das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.

Die Durchführung und das Studiendesign sind entsprechend der Vorgaben (gemäß CONSORT) im Anhang 4-E des Moduls ausführlich dokumentiert. Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potenzieller Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren zu untersuchen.

Jeder der im Dossier beschriebenen Endpunkte wurde als patientenrelevant eingestuft. Die jeweiligen Ergebnisse wurden, gemäß der jeweiligen Operationalisierung, dargestellt. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Rucaparib als Monotherapie in der vorliegenden Indikation (Monotherapie als Erhaltungstherapie) mit denen der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Es wurden die Gesamtzahl (und die prozentualen Zahlen) an Patientinnen mit einem Ereignis in beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Bei „Time-to-event“-Variablen wurde der Median zusammen mit einem Konfidenzintervall (95%) angegeben. Der Vergleich zwischen Rucaparib und dem Komparator erfolgte mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests bzw. durch ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model (Hazard Ratio, 95%-Konfidenzintervall und p-Wert).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ARIEL3 identifiziert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

ARIEL3 ist eine fortlaufende, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Chemotherapie bei platinsensitiven Patientinnen mit *high-grade* serösem oder endometrischem, epithelialen Ovarial-, Eierleiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

Die Studie, die in 87 Zentren in Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Neuseeland, Spanien, UK und den USA durchgeführt wurde, enthielt 564 Probandinnen. Ein Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017, ein weiterer Datenschnitt für die Evaluierung der Zeit bis zu einem zweiten Progress (PFS2) und für die Evaluierung der Sicherheit/ Verträglichkeit erfolgte am 31. Dezember 2017, die Studie ist derzeit fortlaufend. Beide Datenschnitte waren prospektiv geplant. Von den 564 eingeschlossenen Patientinnen wurden 375 Patientinnen in den Rucaparib-Arm und 189 Patientinnen in den Placebo-Arm randomisiert. Die Behandlung mit Placebo stellt innerhalb dieser Studie die zVT „Beobachtendes Abwarten“, gemäß des G-BA Beratungsgesprächs vom September 2018, dar. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde im Studienprotokoll die Zeit bis zu einem ersten Krankheitsprogress, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1, gewählt. Als weitere Endpunkte wurden OS, irrPFS, PFS2, TFST, TSST, CFI, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Sicherheit/ Verträglichkeit definiert. Die Ergebnisse der Endpunkterhebungen sind nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben als Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Bestimmung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens war in der ITT-Population aufgrund der präliminären Daten und einer Mehrheit an zensierten Patientinnen nicht möglich, sodass zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch keine Aussage über mögliche Vor- bzw. Nachteile einer Erhaltungstherapie

mit Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ getroffen werden konnte. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15. April 2017 erfolgte die Auswertung eines zwischenzeitlichen Gesamtüberlebens. Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen unter Rucaparib betrug 29,6 Monate (95%-KI [28,6; NA]), für Patientinnen unter Placebo konnte noch keine mediane Überlebenszeit bestimmt werden. Es zeigte sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Rucaparib-Gruppe (HR 0,880; 95%-KI [0,604; 1,281]; $p = 0,5038$).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS1/ PFS2)

Das progressionsfreie Überleben (invPFS1) wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert und beschreibt den Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses, festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1, oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache.

62,4% der Patientinnen unter Rucaparib und 88,4% der Patientinnen unter Placebo erfuhren bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress betrug für Patientinnen unter Rucaparib 10,8 Monate (95%-KI [8,3; 11,4]) und 5,4 Monate (95%-KI [5,3; 5,5]) für mit Placebo behandelte Patientinnen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR 0,365; 95%-KI [0,296; 0,451]; $p < 0,0001$) und ging mit einer Risikoreduktion für eine Krankheitsprogression oder Tod von ca. 63% einher.

Ebenso wies die Beurteilung der Tumorscans durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (irrPFS) einen statistisch signifikanten Vorteil von Rucaparib (13,7 Monate; 95%-KI [11,0; 18,0]) gegenüber der zVT (5,4 Monate; 95%-KI [5,1; 5,5]) auf und zeigte die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und eine damit verbundene Risikoreduktion um 64% (HR 0,354; 95%-KI [0,278; 0,450]; $p < 0,0001$) im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Ebenso konnte eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Krankheitsprogresses oder Tod bei Patientinnen unter Rucaparib (21,0 Monate; 95%-KI [18,9; 23,6]) gegenüber Placebo (16,5 Monate; 95%-KI [15,2; 18,4]) um 21% (HR 0,656; 95%-KI [0,528; 0,816]; $p = 0,0002$) festgestellt werden. Neben der verlängerten medianen Zeit verringerte sich das Risiko eines Rezidivs oder Todes durch die Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo signifikant um 34%.

Folgetherapien (TFST, TSST, CFI)

Für die Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST) zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für die Patientinnen durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib (12,5 Monate; 95%-KI [11,5; 15,5]) im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (7,4 Monate; 95%-KI [6,5; 8,7]). Rucaparib verringert das Risiko einer vorzeitigen Initiierung einer notwendigen Folgetherapie um mehr als 50% (HR 0,432; 95%-KI [0,350; 0,533]; $p < 0,0001$). Gleiches gilt für die Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgebehandlung (TSST). Rucaparib verlängerte die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie gegenüber der zVT um ca. 3,5 Monate (Rucaparib: 22,2 Monate; 95%-KI [19,1; 24,5], Placebo: 18,6 Monate; 95%-KI [15,7; 21,0])

und verringerte das entsprechende Risiko um etwa 30% (HR 0,701; 95%-KI [0,543; 0,905]; $p = 0,0064$). Dieses Ergebnis macht deutlich, dass auch Patientinnen im weiterführenden Verlauf der Behandlung mit Rucaparib profitieren und eine Erhaltungstherapie auch in den höheren Therapielinien zu einem längeren behandlungsfreien Intervall führt. Für das chemotherapiefreie Intervall (CFI) konnte die Behandlung mit Rucaparib, wie auch bei TFST und TSST, die betreffende mediane Zeit im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ statistisch signifikant ($p < 0,0001$) verlängern (Rucaparib: 15,0 Monate; 95%-KI [13,2; 17,5], Placebo: 9,2 Monate; 95%-KI [8,1; 10,5]). Das CFI war für Patientinnen unter Rucaparib um etwa 38% gegenüber dem beobachtenden Abwarten verlängert.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Die Einnahme von Rucaparib wies keinen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber der Einnahme von Placebo als Studienmedikation auf.

Zu Studienbeginn waren die Ausgangswerte gemäß EQ-5D-VAS zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Rucaparib: 79,3 (13,49), Placebo: 77,8 (15,41)). Bei Behandlungsende verringerten sich die Werte um 8,9 Punkte (Rucaparib) bzw. um 6,7 Punkte (Placebo). Für eine Reduktion des EQ-5D-VAS um sieben Punkte (MCID 7) betrug die mediane Zeit für Patientinnen unter Rucaparib 2,3 Monate (95%-KI [1,9; 2,8]), bei Patientinnen unter Placebo waren es 3,7 Monate (95%-KI [2,8; 4,6]). Mit einem HR von 1,260 (95%-KI [0,994; 1,600]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten ($p = 0,0560$).

Nahezu gleichbleibende bzw. ein zum Teil nur geringfügiger Rückgang der Werte innerhalb des EQ-5D-VAS, in Verbindung mit den positiven Ergebnissen, die für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte gezeigt werden konnten, zeigen zusammenfassend, dass eine Monotherapie als Erhaltungstherapie mit Rucaparib den Erhalt des Gesundheitszustandes für die Patientinnen bewirkt. Statistisch signifikante Vorteile der Monotherapie mit Rucaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten in weiteren Wirksamkeitsendpunkten untermauern den positiven Effekt der Therapie auf den Gesundheitszustand der Patientinnen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der DSR-P-Subskala (4 Punkte) als auch für das Gesamtergebnis der FOSI-18-Erhebung (8 Punkte) eine verkürzte mediane Zeit für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die Placebo als Studienmedikation erhielten. Für eine 4-Punkte-Reduktion innerhalb der DSR-P-Subskala betrug die mediane Zeit für Patientinnen unter Rucaparib 1,9 Monate (95%-KI [1,8; 2,8]), für mit Placebo behandelte Patientinnen 6,4 Monate (95%-KI [4,6; 9,2]).

Für eine Reduktion des Gesamtergebnisses (8-Punkte Reduktion) betrug die mediane Zeit für Patientinnen unter Rucaparib 2,9 Monate (95%-KI [2,7; 3,7]), für Patientinnen unter Placebo 10,8 Monate (95%-KI [9,2; 17,5]).

Aufgrund der Gegenüberstellung der aktiven Rucaparib-Behandlung und der passiven, Nicht-Behandlung der Patientinnen ergibt sich in Bezug auf die wahrgenommene Lebensqualität (sowohl für das Gesamtergebnis, als auch innerhalb der DSR-P-Subskala) für die aktive Medikation Rucaparib ein statistisch signifikanter Nachteil ($p < 0,0001$ für 4- und 8-Punkte Reduktion). Durch die Behandlung mit einer aktiven Medikation ist mit einer erheblichen Überschneidung von unerwünschten Ereignissen und krankheitsbedingten Symptomen zu rechnen. Unerwünschte Ereignisse (v.a. Fatigue und gastrointestinale Erkrankungen) treten bei Gabe einer aktiven Medikation besonders häufig in der frühen Behandlungsphase bei den Patientinnen auf. Aufgrund dessen können Patientinnen, die diese frühen unerwünschten Ereignisse erfuhren, bereits zu Beginn deutlich verringerte Werte innerhalb der DSR-P-Subskala, aber auch im Gesamtergebnis, aufweisen. Durch die deutliche Überschneidung krankheitsbedingter Symptome und unerwünschter Ereignisse ist davon auszugehen, dass die Erhebung der Lebensqualität mittels des FOSI-18-Instruments hauptsächlich das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib abbildet und keine genaue Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome erlaubt, die Ergebnisse werden jedoch nicht zur Herleitung des Zusatznutzens von Rucaparib als Erhaltungstherapie herangezogen. Eine detaillierte Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgt ausführlich in Abschnitt 4.3.1.4.1.6 und im Folgenden.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Die Sicherheit/ Verträglichkeit von Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurde auf Basis der unerwünschten Ereignisse evaluiert.

Rucaparib als Erhaltungstherapie wurde von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert und das Nebenwirkungsprofil stellte sich als überschaubar und handhabbar dar. Sowohl in der Rucaparib- wie auch in der Placebo-Gruppe traten unerwünschte Ereignisse auf.

UE traten bei allen Patientinnen unter Rucaparib (100%) und bei nahezu allen Patientinnen unter Placebo (96,3%) auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der zVT (HR 1,97; 95%-KI [1,62; 2,39]; $p < 0,0001$). Es ist anzumerken, dass nahezu alle Patientinnen aus der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse erfuhren, obwohl keine pharmakologisch aktive Substanz verabreicht wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Therapie mit Rucaparib bei 22,3% und bei der Behandlung mit Placebo bei 10,6% der Patientinnen auf. Der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war statistisch nicht signifikant, womit sich kein Nachteil für eine Behandlung mit Rucaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich zur zVT (HR 1,45; 95%-KI [0,88; 2,40]; $p = 0,1433$) ergibt.

UE des CTCAE-Grades ≥ 3 traten bei Behandlung mit Rucaparib bei 59,7% der Patientinnen auf, im Placebo-Arm betrug die Inzidenz 15,9%. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Placebo (HR 4,33; 95%-KI [2,93; 6,40]; $p < 0,0001$). Im Allgemein zeigten sich

die Inzidenzen von Erkrankungen des CTCAE-Grades ≥ 3 mit deutlich geringeren Inzidenzen, dominierend waren die Schweregrade 1 und 2 (nach CTCAE) in beiden Behandlungsarmen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Evaluation der Sicherheit/ Verträglichkeit (31. Dezember 2017) verstarben sieben Patientinnen (1,9%) unter Rucaparib und zwei Patientinnen (1,1%) unter Placebo an den Folgen unerwünschter Ereignisse. Somit zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,83; 95%-KI [0,16; 4,26]; $p = 0,8213$).

16,4% der Patientinnen unter Rucaparib brachen die Therapie aufgrund von UE ab, innerhalb der Placebo-Gruppe waren es 2,1%. Der Unterschied war signifikant zugunsten von Placebo (HR 5,55; 95%-KI [2,00; 15,40]; $p = 0,0010$).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, epithelalem *high-grade* Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie im Remission sind (vollständig oder partiell) vom überwiegenden Teil der Patientinnen gut vertragen wurde und das Nebenwirkungsprofil als überschaubar und klinisch beherrschbar zu bezeichnen ist. Bei einer detaillierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl positive als auch negative Effekte (siehe Abschnitt 4.3.1.4.1.6) in der Erhaltungstherapie mit Rucaparib feststellen. Bei der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils ist zu bedenken, dass die Patientinnen bereits toxische Chemotherapien im Vorfeld erhalten haben. Auftretende unerwünschte Ereignisse konnten im Wesentlichen durch eingeleitete Therapien wirksam behandelt werden. Bis auf wenige Ausnahmen konnte kein statistisch signifikanter Nachteil bei der Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und somit zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ erkannt werden. Gleichermäßen zeigte sich bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse ebenso nur in wenigen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Rucaparib als Erhaltungstherapie.

Eine aktive Medikation nach einer Platin-basierter Chemotherapie führt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten zu einem, teils häufigeren, Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Jedoch zeigt ein Großteil der Wirksamkeitsendpunkte einen positiven Trend für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT. Ein vergleichbares Ergebnis liegt ebenfalls für die, bisher noch unreifen, Daten des Gesamtüberlebens vor. Unter Berücksichtigung des positiven Effektes der Erhaltungstherapie, der bei einem Großteil der Wirksamkeitsendpunkte festgestellt werden konnte, und aufgrund der präliminären Daten zum Gesamtüberleben, zeigte sich ein Trend zugunsten der Rucaparib-Erhaltungstherapie. Patientinnen profitieren trotz auftretender unerwünschter Ereignisse von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie.

Subgruppenanalysen

Die erhaltenen Ergebnisse aus den jeweiligen Endpunkten wurden hinsichtlich potenzieller klinischer Faktoren (Effektmodifikatoren) untersucht, um eine Effektbeeinflussung eingehend zu untersuchen. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden die Interaktionsterme der verschiedenen Subgruppen berechnet und dargestellt. Interaktionen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ wurden hinsichtlich ihrer Validität und hinsichtlich einer möglichen Einflussnahme auf die Gesamterhebung des betreffenden Endpunktes untersucht. Es zeigten sich 16 positive Interaktionsterme, die eine potenzielle Effektmodifikation bedeuten könnten. Die Auswertung der einzelnen Subpopulationen innerhalb der untersuchten Subgruppen zeigte jedoch, dass die Effekte innerhalb der Subgruppen gleichgerichtet waren, oder etwaige Effektmodifikationen aufgrund sehr geringer Ereigniszahlen nicht als fazitrelevant anzusehen waren.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie ARIEL3

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. beobachtendes Abwarten (Placebo) Behandlungseffekt HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität (ITT-Population)		
Gesamtüberleben (Interimsdaten)	Mediane Überlebenszeit: 29,6 vs. NA Monate HR= 0,880 [0,604; 1,281] p = 0,5031	Zusatznutzen noch nicht belegt (auf Basis der vorläufigen Ergebnisse)
Morbidität (ITT-Population)		
Progressionsfreies Überleben (invPFS1, Bewertung durch Prüfarzt)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 10,8 vs. 5,4 Monate HR= 0,365 [0,295; 0,451] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75

Progressionsfreies Überleben (irrPFS1, Bewertung durch einen unabhängigen radiologischen Review)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 13,7 vs. 5,4 Monate HR: 0,354 [0,278; 0,467] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Progressionsfreies Überleben 2 (invPFS2, Bewertung durch Prüfarzt)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 21,0 vs. 16,5 Monate HR: 0,656 [0,528; 0,816] p = 0,0002	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,90
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 12,5 vs. 7,4 Monate HR: 0,432 [0,350; 0,533] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 22,2 vs. 18,1 Monate HR: 0,701 [0,543; 0,905] p = 0,0064	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,90
Chemotherapiefreies Intervall (CFI)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 15,0 vs. 9,2 Monate HR: 0,443 [0,357; 0,548] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (absolute Veränderung zur Baseline)	Veränderung: -9,0 vs. -6,1 LS (MW) = -2,9 (2,52) 95%-KI [-7,9; 2,1] p = 0,2529	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (prozentuale Veränderung zur Baseline)	Veränderung: -10,9 (3,07) vs. -6,5 (3,31) LS (MW) = -4,4 (3,55) 95%-KI [-11,4; 2,5] p = 0,2113	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (Reduktion um 7 MCID)	Mediane Zeit bis zur Veränderung: 2,33 vs. 3,71 Monate HR: 1,2598 [0,9941; 1,5965] p = 0,0560	Zusatznutzen nicht belegt

Lebensqualität (ITT-Population, es liegen keine bewertbaren Daten vor)		
Sicherheit/ Verträglichkeit (Sicherheitspopulation)		
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 0,1 vs. 0,3 Monate HR= 1,97 [1,62; 2,39] p < 0,0001	Kein Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 1,45 [0,88; 2,40] p = 0,1433	
UEs, die zum Tod führten	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 0,83 [0,16; 4,26] p = 0,8213	
UEs der CTCAE-Grade ≥ 3	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 5,1 vs. 42,0 Monate HR= 4,33 [2,93; 6,40] p < 0,0001	
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 5,55 [2,00; 15,40] p = 0,0010	
UE von speziellem Interesse (AML, MSD)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR: NA [NA; NA] p = NA	
Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI _o , oberes Konfidenzintervall; CFI, Chemotherapiefreies Intervall; CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FOSI-18, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptoms Index 18; inv, erhoben durch den Prüfarzt; irr, erhoben durch ein unabhängiges radiologisches Komitee; LS (MW), Least Square Mittelwert; NA, Nicht auswertbar; PFS/PFS2, Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress oder Tod; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; TSST, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod; UE, Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung von Patientinnen in der vorgegebenen Indikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ bietet.

In der Kategorie Mortalität kann, aufgrund der noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben auf Basis des jüngsten Datenschnitts, bisher **noch kein Zusatznutzen belegt werden**. Eine

Auswertung des Gesamtüberlebens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib wird zum nächsten Datenschnitt erwartet.

Innerhalb der Kategorie **Morbidität** ergab sich für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (invPFS1, irrPFS1)“, „Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST)“ und für den Endpunkt „Chemotherapiefreies Intervall (CFI)“ ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“. Eine Verzögerung eines Rezidivs ist direkt mit einem zeitlichen Aufschub einer notwendigen Folgetherapie verbunden. Somit ist auch das Auftreten von möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen durch eine weitere Anti-Krebs-Behandlung sowie die psychische und physische Belastung der Patientinnen, mit besonderer Beachtung der Krankheitscharakteristika, zeitlich hinausgezögert.

Für den Endpunkt „Zeit bis zu einem zweiten Progress (PFS2)“ kann ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von ca. 34% ist ein Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib gegenüber der zVT auch über eine erste Folgetherapie hinaus zu erkennen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie (TSST)“ wurde eine statistisch signifikante Risikoreduktion von ca. 29% zugunsten von Rucaparib bestimmt. Gemäß den Vorgaben zur Einschätzung des Zusatznutzens wird für TSST ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gefunden.

Im Bereich des **Gesundheitszustandes** (nach EQ-5D-VAS) zeigen sich für die absolute Änderung der Werte im Vergleich zu Studieneintritt, die prozentuale Änderung der Werte im Vergleich zum Studieneintritt sowie für die Reduktion des EQ-5D-VAS um sieben Punkte (7 MCID) kein Vorteil für mit Rucaparib behandelte Patientinnen. Der Gesundheitszustand änderte sich in beiden Behandlungsarmen jedoch nur im geringen Maß, sowohl durch die Gabe einer pharmakologisch aktiven Substanz als auch durch die Gabe einer wirkstofffreien Medikation. In der besonderen Situation der Patientinnen, in der sie sich nach einer erst kürzlich abgeschlossenen toxischen Chemotherapie befinden, kann dies als positiver Effekt gewertet werden. Auf Basis der statistisch signifikanten Vorteile bei einem Großteil der Wirksamkeitsendpunkte und in Hinblick auf einen positiven Trend im (vorläufigen) Gesamtüberleben ergibt sich, unter Berücksichtigung ähnlicher Werte des EQ-5D-VAS in beiden Behandlungsgruppen, unterstützend ein positiver Effekt auf den Gesundheitszustand für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Durch die fehlende Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Es liegen **keine bewertbaren Daten** für den Bereich **Lebensqualität** vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt).

Bei der Betrachtung des Endpunktes **Sicherheit/ Verträglichkeit** zeigte sich, dass unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib Nebenwirkungen häufiger auftraten als in der Kontroll-Gruppe. Der Großteil dieser Nebenwirkungen war jedoch von geringem Schweregrad und nur ein geringer Teil der Nebenwirkungen führten zu einem Therapieabbruch. Auch zeigte sich in vielen Fällen kein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die meisten Nebenwirkungen waren von geringem

Schweregrad konnten durch die Einleitung einer Therapie gut kontrolliert werden, zudem sind auch die Nachwirkungen vorausgegangener toxischer Chemotherapien zu berücksichtigen. Letztlich zeigte die Auswertung, dass Rucaparib als Erhaltungstherapie in dem beschriebenen Anwendungsgebiet von den Patientinnen gut toleriert wurde, das Nebenwirkungsprofil überschaubar war und der Großteil der aufgetretenen UE gut handzuhaben war. Bei der detaillierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl positive als auch negative Effekte (Abschnitt 4.3.1.4.1.6) erkennen. Die Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Rucaparib und der zVT „Beobachtendes Abwarten“ zeigt, dass ein Großteil der aufgetretenen Ereignisse keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen aufwies. Die Anzahl von statistisch signifikanten Vorteilen auf Seiten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib ist jedoch gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ in der jeweiligen Häufigkeit vermindert. Eine aktive Medikation nach einer Platin-basierten Chemotherapie führt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten zu einem, teils häufigeren, Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Jedoch zeigt ein Großteil der Wirksamkeitsendpunkte einen positiven Trend für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT. Ein vergleichbares Ergebnis wird ebenfalls für die, bisher noch unreifen, Daten des Gesamtüberlebens gefunden. Die Berücksichtigung der positiven Effekte im überwiegenden Teil der Wirksamkeitsendpunkte und dem Trend eines Vorteils zugunsten Rucaparibs im Gesamtüberleben (vorläufige Daten) zeigt, dass die Patientinnen trotz auftretender unerwünschter Ereignisse von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie profitieren.

Die Gesamtschau zeigt, dass bei der Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Rucaparib und beobachtendem Abwarten in dieser Indikation für die Endpunktkategorie **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

Fazit

Der Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ in der vorliegenden Indikation basiert auf den dargestellten Effekten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/ Verträglichkeit. Die Daten zeigen auf, dass für Rucaparib in der überwiegenden Mehrheit der Morbiditätsendpunkte - progressionsfreies Überleben (invPFS, irrPFS1), Folgetherapien (TFST, CFI) - von einem **erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ ausgegangen werden kann. Bei der Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie (TSST) kann ein **geringer Zusatznutzen** und für die Zeit bis zu einem zweiten Progress oder Tod (PFS2) ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet werden. Aufgrund der mangelnden Signifikanz und dem Trend eines Vorteils für Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den patientenberichteten Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D-VAS, **nicht belegt werden**. In der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ lagen keine bewertbaren Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Für die Kategorie „Sicherheit/ Verträglichkeit“ konnte in der Gesamtschau der Ergebnisse **kein Zusatznutzen** für Rucaparib gezeigt werden.

In der Gesamtschau, vor allem durch die hoch signifikanten Verbesserungen innerhalb eines Großteils der Morbiditätsendpunkte zugunsten von Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, wird daher insgesamt von einem **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis der verfügbaren Evidenz in dem hier dargestellten Anwendungsgebiet des platinsensitiven, rezidierten, *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms ausgegangen.

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 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

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 „Beobachtendes Abwarten“ (1).

Kurze Einleitung in das Indikationsgebiet

Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Eierstöcke und die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebsart (2). Dennoch gilt das Ovarialkarzinom als seltene Erkrankung, die nur 3,5 % aller malignen Neoplasien bei Frauen betrifft. Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation weisen dabei ein erhöhtes Krankheitsrisiko auf (3-5). 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 (6). Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit per Definition unheilbar. Zirka 5,6 % der deutschen Frauen versterben an Eierstockkrebs (7). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 30 - 40 % (2, 7).

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) Toxizität, Hypersensitivität und einen stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit limitiert (8-10). 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 (11). Trotz der jüngsten Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in der Indikation B (Erhaltungstherapie) noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit geringerer Toxizität und tolerierbaren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit.

In der Erhaltungstherapie steht die Vermeidung einer frühen Krankheitsprogression und damit die Verlängerung der progressionsfreien Intervalle zwischen verschiedenen Therapie-Regimen als therapeutisches Ziel im Vordergrund.

Rucaparib zeigt einen zytotoxischen Effekt bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus und ist folglich eine geeignete Therapie für Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation. Dies wurde durch die klinische Studie ARIEL3 bestätigt. Die orale Gabe von Rucaparib als PARP-Inhibitor stellt zudem einen maßgeblichen Vorteil gegenüber bisherigen Therapien dar. Während Chemotherapien und Angiogenese-Hemmer wie Bevacizumab intravenös verabreicht werden und wiederholte Klinikaufenthalte erfordern, erfolgt die orale Einnahme von Rucaparib von Zuhause aus, ohne die alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen weiter zu beeinträchtigen. Dies führt zudem zu einer Reduktion der Versorgungskosten (z.B. reduzierte Anzahl der Krankenhausaufenthalte). In der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms sind die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib bereits für Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation, die mindestens zwei vorherige Chemotherapie-Regime erhalten haben, zugelassen und weisen eine gute klinische Wirksamkeit sowie eine angemessene Tolerierbarkeit/ Sicherheit auf. Rucaparib stellt eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar.

Ovarialkarzinome sind selten, und Rubraca® wurde von der EMA initial am 10. Oktober 2012 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen (12). Diese wurde im Dezember 2018 aufgehoben, woraufhin die Nutzenbewertung nun auf einem Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht. Neben der Zulassung von Rucaparib in der Indikation als „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, 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.“ (Indikation A), wurde bei der EMA ein Änderungsantrag („Type 2 Variation“) zur bestehenden Zulassung für Rucaparib als Erhaltungstherapie (Indikation B) eingereicht. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Erhaltungstherapie erfolgte in der Phase-III-Studie ARIEL3 (13). Basierend auf den Ergebnissen der ARIEL3 Studie, erfolgte am 23. Januar 2019 die Erweiterung der Zulassung von Rucaparib bei der EMA. Neben der Zulassung für Indikation A als Monotherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, wurde die Zulassung um die Indikation B als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ erweitert.

Patientenpopulation

Rucaparib (Rubraca®) ist zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“ Der Zusatznutzen von Rucaparib wird für diese Patientenpopulation als Zielpopulation bestimmt.

Intervention

Rucaparib ist eine Erhaltungstherapie, die nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist und von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden muss, 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 im Abstand von 12h, 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 Patientinnen sollten die Behandlung spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen (Toxizität, Tod, Schwangerschaft und weiteren Abbruchgründen) fortgeführt werden.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs, stattgefunden am 13. September 2018 (2018-B-137), hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) benannt (1). Clovis Oncology folgt dieser Entscheidung und stellt den Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ dar.

Endpunkte

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

Morbidität

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben:

- Progressionsfreies Überleben (PFS1)
 - invPFS
 - irrPFS
- Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)
- Folgetherapien
 - Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST)
 - Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie (TSST)
 - Chemotherapiefreies Intervall (CFI)
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D-VAS

Lebensqualität

- Es liegen keine bewertbaren Daten vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt)

▪ *Sicherheit/ Verträglichkeit*

- Alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - UE mit Todesfolge
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
 - Akute Myelische Leukämie (AML)

Studientypen

Die Darstellung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ erfolgt auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ARIEL3 (Datenschnitt 15. April und 31. Dezember 2017). Detaillierte Informationen zu der Studie sind in Abschnitt 4.3.1.1.1 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 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie im Remission sind (vollständig oder partiell)“ eingesetzt wird, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten ARIEL3 Studie beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch neben der Zulassungsstudie sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA 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 einem platinsensitiven, rezidivierten, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Intervention

Die empfohlene Dosis der Erhaltungstherapie von Rucaparib beträgt zweimal täglich 600 mg in einem Intervall von 12h. Dies entspricht einer absoluten Tagesdosis von 1.200 mg.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Rucaparib gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde (14).

Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Rucaparib wird für dieses Dossier im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Der G-BA definierte in der G-BA Beratung vom 13. September 2018 „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib. In der Zulassungsstudie ARIEL3 erhielten Patientinnen verblindet Rucaparib oder Placebo. Weitere medizinische Interventionen während und nach Abschluss der Studientherapie wurden symptomorientiert verabreicht. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm der Definition von „Beobachtendes Abwarten“, weshalb eine Placebo-Kontrolle als adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ angesehen werden kann.

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 (15).

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 am besten geeignet, da diese einen hohen Evidenzgrad und die geringste Ergebnisunsicherheit besitzen. Für die Beurteilung des Nutzens von Rucaparib wurde demnach ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign herangezogen.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner direkten Einschränkung, eine adäquate Auswertung des progressionsfreien Überlebens als primärer Endpunkt von ARIEL3 sollte im Rahmen der Studiendauer jedoch möglich sein.

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 Rucaparib (Rubraca®)

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
	E0	A0
Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
	E1	A1
Patientenpopulation	Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Abweichende Patientenpopulation.
	E2	A2
Intervention	Monotherapie als Erhaltungstherapie mit Rucaparib in der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 600 mg.	Abweichende Intervention und Dosierung.
	E3	A3

Vergleichstherapie	<i>Beobachtendes Abwarten</i> (bei verblindeten Studien: Placebo-kontrolle).	Abweichende Vergleichstherapie.
	E4	A4
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/ Verträglichkeit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben.
	E5	A5
Studientyp	Klinische Studien vom Typ RCT, Beobachtungsstudien am Menschen	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> • Tierexperimentelle Studien, • <i>in vitro</i>-Studien, Fallstudie, • nicht systematische Reviews, • keine RCT
	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 durchgeführt wurden. Daher beinhaltete die Suche publizierte Ergebnisse mit Rucaparib und „Beobachtendem Abwarten“, die auf Basis von RCTs für die Beurteilung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogen wurden. Die primäre Recherche erfolgte am 15.10.2018, eine der initialen Suchstrategie äquivalente Aktualisierung erfolgte am 17.01.2019. Nach Maßgabe der Dossievorlage des G-BAs 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 die zwei Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (16) verwendet. Bei MEDLINE wurde zusätzlich der Filter für RCTs nach Cochrane 2008 verwendet (17).

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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BAs durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 17.12.2018 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 mit Rucaparib auf Basis von RCT mit der benannten zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Die detaillierten Suchstrategien der jeweiligen Studienregister sowie die Ergebnisse der einzelnen Studienregister sind Anhang 4-B dokumentiert. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind in 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 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 werden alle relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien dokumentiert und die ausgeschlossenen Studien 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 werden 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 Studie 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 die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Zulassung zugrunde liegenden Studie abzuschätzen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienbasis und für jeden einzelnen

patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten, dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan oder weiteren relevanten Dokumenten des pU.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials 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 (für randomisierte Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (für randomisierte Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (für nicht randomisierte Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (für nicht randomisierte Studien)
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden bzw. weiterbehandelnden 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

Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurde die Studie im Einzelnen evaluiert.

Bei der Beurteilung wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial 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“ ergaben, 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 Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte dennoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus der Nutzendarstellung. 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.

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.

Die ARIEL3 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Chemotherapie bei Patientinnen mit platin sensitivem, *high-grade* serösem oder endometrischem epitheliale Ovarial-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom.

Informationen hinsichtlich des Designs und der Methodik der relevanten eingeschlossenen Studie wurden, sofern vorhanden aus dem Studienprotokoll und Studienbericht der Studie bzw. den Primärpublikationen extrahiert und in den jeweiligen Abschnitten unter 4.3.1 beschrieben. Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für RCTs gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements

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.

(siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

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.

Direkt vergleichende Studien

Zur Nutzenbewertung von Rucaparib (Rubraca®) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ wurde eine RCT Studie von Rucaparib herangezogen. Dabei handelt es sich um die ARIEL3 Studie, eine fortlaufende, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie von Rucaparib (Datenschnitt vom 15. April und 31. Dezember 2017).

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der zu untersuchenden Patientenpopulation werden folgende Patientencharakteristika der ARIEL3 Studie zu Studienbeginn erhoben und entsprechend der oben genannten Vorgaben im Dossier betrachtet:

- **Demografische Charakteristika**

- Alter/ Altersgruppen (in Jahren) (Altersgruppen: ≤ 50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, > 90)

- Rasse (Indianer oder Einheimische Alaskas, Asiaten, Schwarze oder Afroamerikaner, Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner, Weiße, andere, fehlende Informationen)
- Geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/ Neuseeland, Israel)
- Body Mass Index (kg/m²)
- ECOG Performance Status zu Baseline (0, 1)

- **Klinische Charakteristika**
 - tBRCA und LOH-Subgruppen basierend auf dem „clinical trial assay“ (CTA)
 - tBRCA
 - Non-tBRCA-LOH+
 - Non-tBRCA-LOH-
 - Non-tBRCA-LOH unbekannt
 - tBRCA Mutation basierend auf der CTA
 - BRCA1
 - BRCA2
 - Keine tBRCA-Mutation
 - Unbekannt
 - Fehlend
 - Herkunft BRCA Mutation basierend auf den Ergebnissen der CTA und eines Zentrallabors
 - Keimbahn
 - Somatisch
 - Unbekannt
 - Fehlend

- **Krankheitscharakteristika**
 - Zeit seit Diagnose des Karzinoms (in Monaten) (>12 – 24, >24)
 - Typ des Ovarialkarzinoms (epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, Peritonealkarzinom, andere)
 - Histologische Klassifikation (serös, endometrisch, gemischt, andere)
 - Histologischer Grad (*high-grade*)
 - FIGO Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose (FIGO Stadium IA, FIGO Stadium IB, FIGO Stadium IC, FIGO Stadium IIA, FIGO Stadium IIB, FIGO Stadium IIC, FIGO Stadium IIIA, FIGO Stadium IIIB, FIGO Stadium IIIC, FIGO Stadium IV, anderes Stadium, fehlend)
 - Krankheitsschwere

- Messbare Erkrankung festgestellt durch den Prüfarzt (ja, nein)
- Anzahl der Zielläsionen festgestellt durch den Prüfarzt
- Summe der Durchmesser der Zielläsionen festgestellt durch den Prüfarzt (in Millimeter)
- Schwere Läsionen (Läsionen >20mm) per unabhängiger Begutachtung (ja, nein)
- Vorherige Therapien zur Behandlung von Karzinomen
- Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime (2, 3, 4, 5, >5)
- Anzahl vorheriger Platin-Regime (2, 3, >3)
- Progressionsfreies Intervall zur vorletzten Platinbehandlung (in Monaten) ($\geq 6 - 12$, $>12 - 24$, >24)
- Bestes Ansprechen der vorherigen Platin-basierten Therapie (RECIST CR, RECIST CA-125 PR, stabile Erkrankung)

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 und Erhebungen im Fachbereich der Onkologie und werden demnach für den Einsatz in dieser Studie als angemessen erachtet. Die im Dossier dargestellten Endpunkte werden bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
 - Progressionsfreies Überleben (bestätigter erster Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache)
 - invPFS
(erhoben durch den Prüfarzt; investigator assessed progression-free survival 1)
 - irrPFS
(erhoben durch einen unabhängige radiologischen Review, progression-free survival assessed by independent radiologic review)
 - Zeit bis zum zweiten Progress
(bestätigter zweiter Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache)
- Folgetherapien

- Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie
- Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie
- Chemotherapiefreies Intervall
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D-VAS

Lebensqualität

- Es liegen keine bewertbaren Daten vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt)

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen
 - Alle UE
 - SUE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - UE mit Todesfolge
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UESI
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
 - Akute Myelische Leukämie (AML)

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) 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 sowie Darstellung finden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung. Zur Bewertung der einzelnen Endpunkte wurde eine Hauptanalyse sowie Sensitivitäts- bzw. ergänzende Analysen durchgeführt. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert maßgeblich auf der Hauptanalyse, deren Ergebnissicherheit durch Sensitivitätsanalysen bzw. ergänzende Analysen gestützt wird.

Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben drückt Mortalität adäquat aus und stellt einen validen Endpunkt dar. Die Verlängerung des Überlebens, operationalisiert bis zum Zeitpunkt des Versterbens der Studienteilnehmerinnen, ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der unter anderem auch in Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BAs 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

Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)

In ARIEL3 wurde das progressionsfreie Überleben vom Prüfarzt (invPFS1) festgestellt und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (+ 1 Tag) gemäß der RECIST v1.1-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Scans oder Todesfälle, die vor dem Beginn der Folgetherapie oder innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Studienbehandlung datiert waren. Patientinnen ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten (radiologischen) Tumorbeurteilung zensiert. Patientinnen, die aus der Studie ausgetreten sind, ohne eine Progression erfahren zu haben, oder Patientinnen ohne eine radiologische post-Baseline Tumorbeurteilung, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zum Vergleich des PFS zwischen Rucaparib und Placebo (Beobachtendes Abwarten) in der ARIEL3 Studie wurde ein stratifizierter Log-Rank Test durchgeführt. Zudem wurde ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zur Berechnung des Hazard Ratios zwischen den Behandlungsgruppen angewandt. Bei der Randomisierung wurden folgende Strata zur Bestimmung des Behandlungseffekts eingesetzt:

- HRD-Klassifikation gemäß des CTA (BRCA-Mutation im Tumorgewebe oder non-BRCA HRD-Mutation oder Biomarker-negativ),
- Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Platin-basierten Regimes und der Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder mehr als 12 Monate) sowie
- das beste Ansprechen auf das unmittelbar vor Einleitung der Erhaltungstherapie mit Rucaparib erhaltene Platin-basierte Regime (vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß RECIST und/ oder GCIG CA-125).

Als zusätzliche Analysen wurden der Einfluss von klinischen Progressionen als ein Ereignis, der Einfluss von Zensierungen und der Einfluss der Stratifizierung in unterschiedliche Behandlungsgruppen untersucht und präsentiert. Zudem wurde PFS in der Studie ARIEL3

durch eine unabhängige radiologische Tumorbeurteilung (independent radiologic review, IRR) analysiert. Die Zeit bis zu einem Progress wurde berechnet als Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (+ 1 Tag), bestätigt durch das IRR oder den Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Für irrPFS wurden die gleichen statistischen Tests wie zur Erhebung des invPFS angewandt.

Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)

Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Ereignis einer Krankheitsprogression, festgestellt durch den Prüfarzt oder bedingt durch den Tod aufgrund jeglicher Ursache. Dieses zweite Ereignis von PFS konnte anhand der RECIST Richtlinien oder eines Ereignisses symptomatischer/ klinischer oder CA-125 Progression dokumentiert werden.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe PFS1 und PFS2

Für die 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 (18). Aufgrund ethischer Notwendigkeit muss den Studienteilnehmerinnen die Möglichkeit gegeben werden, nach Erfahren 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 sequentiell 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 (19). 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 (20, 21). 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 Initiierung einer Folgetherapie ebenso der symptomatische Krankheitszustand betrachtet wird, ist der Beginn 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 Erkrankung 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).

In der Bewertung von Olaparib erkannte der G-BA den Endpunkt TFST (time to first subsequent therapy, Zeit bis zur ersten Folgetherapie) als patientenrelevant an, „weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patienten von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist“(22). Diese Kriterien zur Patientenrelevanz treffen ebenso auf das PFS bei rezidiertem Ovarialkarzinom zu, da der radiologisch bestätigte Progress von zwingender Notwendigkeit für die therapeutische Entscheidung über eine Folgetherapie ist 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 (23).

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 nach Ansicht 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 (24-26), 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.

Die Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) stellt einen unterstützenden Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS1 dar und erlaubt festzustellen, ob der therapeutische Nutzen von fortwährender Bedeutung über die erste Progression hinaus bis hin zu nachfolgenden Therapielinien ist. Entsprechend gibt die Größe auch einen Hinweis auf mögliche Auswirkungen der Studienmedikation auf die nachfolgenden Therapien. Zeigt ein Vergleich der Differenz aus PFS2 und PFS1 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Rucaparib versus Placebo), deutet dies darauf hin, dass die Behandlung keine negativen Auswirkungen auf die progressionsfreie Überlebenszeit der nachfolgenden Therapien hat. Ein solches Ergebnis ist auch mit einer positiven Prognose für das Gesamtüberleben verbunden. Denn solange die Erkrankung ein Ansprechen zeigt, werden rezidierte Patientinnen während des Krankheitsverlaufs meist immer wieder mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt. Die Dauer der progressionsfreien Zeit nimmt allerdings mit zunehmender Anzahl an erhaltenen Platin-basierten Behandlungen unweigerlich ab, bis die Patientinnen letztlich nicht mehr auf Platin ansprechen (9, 10). Entsprechend wird PFS2 als klinisch bedeutsamer intermediärer Endpunkt betrachtet, welcher einen Zusammenhang zwischen PFS, der Prognose und dem Gesamtüberleben herstellen kann. PFS2 wird weitreichend zur regulatorischen Zulassung in Betracht gezogen und als relevanter prognostischer Faktor bewertet (27).

Zusammenfassend sind PFS1 und PFS2 aufgrund 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, 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, entsprechend, einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Folgetherapie

Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST)

In der zulassungsrelevanten Studie ARIEL3 war die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der ersten nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn einer auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der

letzten verfügbaren Messung zensiert. Für den Vergleich von Placebo (Beobachtendes Abwarten) und Rucaparib wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle verwendet.

Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie (TSST)

Die Zeit bis zum Beginn einer zweiten Folgetherapie nach Erhalt der Studienmedikation in ARIEL3 war definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der zweiten nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn einer zweiten, auf die Studienmedikation folgenden, Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Für den Vergleich von Placebo (Beobachtendes Abwarten) und Rucaparib wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle verwendet.

Chemotherapiefreies Intervall (CFI)

Das chemotherapiefreie Intervall war definiert als die Zeit (in Monaten) seit der letzten Dosis des jüngsten Chemotherapie-Regimes bis zum Datum der ersten Dosis der auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn einer auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert. Für den Vergleich von Placebo (Beobachtendes Abwarten) und Rucaparib wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle verwendet.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Folgetherapien

Die Endpunkte der Gruppe „Folgetherapien“ sind therapeutisch- und patientenrelevante Parameter, die das Intervall, in dem die Patientinnen eine Stabilisierung der Erkrankung erfahren und von der Therapie profitieren, quantifizierbar machen. Während bei der Erhebung des PFS1 vornehmlich objektive, radiologische Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsprogression verwendet werden, beschreiben die Endpunkte TFST, TSST und CFI die mit einer klinischen Bestätigung der Progression assoziierte Einleitung einer Folgetherapie. In der Versorgungsrealität (wie auch in ARIEL3) entscheidet der Arzt gemeinsam mit der Patientin über die Folgetherapie. Da diese Entscheidung auf verschiedenen objektiven sowie subjektiven Kriterien beruht, stellen die Endpunkte TFST, TSST und CFI zudem ein Abbild der individuellen Heterogenität der Patientensituation dar. Wie bereits beschrieben, ist der Beginn einer erneuten Chemotherapie, in Form einer meist hoch zytotoxischen Kombinationstherapie, für die Patientinnen mit einer abermaligen Belastung durch teilstationäre Infusionsbehandlungen, die Notwendigkeit von Voruntersuchungen und vor allem mit assoziierten Nebenwirkungen verbunden. Entsprechend sind die in der Gruppe „Folgetherapien“ aufgeführten Endpunkte eindeutig als patientenrelevant zu erachten.

So wurde, wie zuvor beschrieben, in der Nutzenbewertung von Olaparib der Endpunkt TFST vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (22). Auch wenn die Anwendung wiederholter Chemotherapien dem aktuellen Kenntnisstand der Forschung nach für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unumgänglich ist, sind ebenso die resultierenden Nachteile

für die Patientin offensichtlich und von medizinischen Experten anerkannt. Speziell im Indikationsgebiet des rezidierten Ovarialkarzinoms ist auch die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie von besonderem Interesse, da im Verlauf der Erkrankung Rezidive nach immer kürzerer Zeit aufeinander folgen und therapiefreie Intervalle sich stetig verkürzen. Daher ist eine Verlängerung der chemotherapiefreien Intervalle und eine Verzögerung der Zeit bis eine Folgetherapie unumgänglich wird unmittelbar relevant für das (Über-)Leben der Patientinnen.

Gesundheitszustand

EQ-5D-VAS

Der Fragebogen „European Quality of Life-Five Dimensions“ EQ-5D-5L ist ein validiertes und anerkanntes Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht (28, 29), der krankheitsübergreifend und auch in onkologischen Indikationen eingesetzt wird (30). Er wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (29).

Der EQ-5D-5L besteht aus fünf Dimensionen und Fragen, welche sich auf die Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten (Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- und Freizeitaktivitäten), Schmerzen/ Beschwerden und Angst/ Depression beziehen. Die visuelle Analogskala (VAS, visual analogue scale) als Komponente des EQ-5D-5L ermöglicht die Erfassung des aktuellen Gesundheitszustands unabhängig von der Beantwortung der fünf Fragedimensionen des EQ-5D. Die VAS stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patientinnen dar. Die Patientinnen waren dazu angehalten auf der 20 cm langen, vertikalen Skala mit den Endpunkten 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand), ihren Krankheitsstatus am Tag des Interviews zu markieren. In der Studie ARIEL3 wurde der EQ-5D-VAS am Tag der Erstuntersuchung, an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei Behandlungsabbruch sowie während der 28-tägigen Nachverfolgung angewandt. Die Patientinnen bearbeiteten die Fragen/ Aufgaben der Instrumente elektronisch zu Beginn der Visite, bevor jede andere Studienuntersuchung durchgeführt wurde oder gegebenenfalls eine Studiendosis verabreicht wurde.

Änderungen zur Baseline (absolut oder prozentual) wurden für jede geplante post-Baseline-Visite analysiert, sowie für die VAS zum Zeitpunkt der finalen Visite. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde eine ANCOVA durchgeführt. Im Bereich der Onkologie und entsprechend in der vorliegenden Indikation des Ovarialkarzinoms wird ein Unterschied zwischen dem analysierten Wert und dem Anfangswert der Patientin zu Baseline von sieben bis zehn Punkten auf der VAS als klinisch relevant angesehen (30). Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS wird daher die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um den geringsten klinisch relevanten Unterschied (minimally important difference, MID) von 7 Punkten als Hauptanalyse dargestellt.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Gesundheitszustand

Der EQ-5D ist ein in onkologischen und nicht-onkologischen Studien häufig verwendetes, generisches Bewertungsmaß, dessen Validität und Verlässlichkeit für verschiedene gesundheitliche Zustände berichtet wurde (31).

Der EQ-5D wurde in einer Querschnittsuntersuchung von Pickard et al. (2007), welche 534 Krebspatienten (einschließlich Patientinnen mit Ovarialkarzinom) betrachtete, validiert (30). Die Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, sowie der VAS von 7 bzw. 10 Punkten wird indikationsübergreifend als geringster klinisch relevanter Unterschied (MID) betrachtet (30). Im Speziellen wird die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS vom IQWiG als patientenrelevant angesehen (32).

Speziell in der Versorgung von Patientinnen mit *high-grade* rezidiviertem Ovarialkarzinom, für welche nach aktuellem Stand der Forschung keine Heilung erreicht werden kann, stellt die Erfassung der Krankheitssymptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine wichtige Reflexion ihres Gesundheitszustands und damit indirekt des therapeutischen Erfolgs dar. Das IQWiG Methodenpapier definiert, als patientenrelevant sei zu verstehen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt. Die Endpunktgruppe „Gesundheitszustand“ erlaubt eine detaillierte Feststellung der ersten drei Aspekte und ist entsprechend von eindeutiger Patientenrelevanz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FOSI-18

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit Hilfe des Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptoms Index 18 (FOSI-18) dargestellt, dieser ist repräsentiert durch 18 Items zur Messung symptomatischer Reaktionen auf die Behandlung des Ovarialkarzinoms. Die 18 Items sind in vier Subskalen unterteilt, welche das emotionale und funktionale Wohlergehen sowie krankheitsbezogene Symptome und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen erfassen. Der FOSI-18 erlaubt eine validierte Beurteilung der Lebensqualität für Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Operationalisiert wurde die Erhebung mittels des FOSI-18 wie folgt: Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamtergebnisses war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Verminderung des Gesamtergebnisses um acht Punkte (entsprechend einer etwa zehn prozentigen Verringerung des maximal möglichen Gesamtergebnisses bei einer Maximalpunktzahl von 72). Patientinnen, die keine Verschlechterung um acht Punkte aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Evaluation ihrer selbstberichteten Therapiebeurteilung zensiert. Zusätzlich zur Darstellung des Gesamtergebnisses erfolgt die Darstellung der Subskala DSR-P- Die Subskala DSR-P besteht aus 9 Items bezogen auf die krankheitsbezogenen Symptome der Erkrankung wie Bauchkrämpfe, Verstopfung und Erschöpfung. Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde für diese Subskala als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Verschlechterung um vier Punkte definiert. Es liegen keine bewertbaren Daten vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt). Zum Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo (Beobachtendes Abwarten) wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Hazard Modelle (zur Ermittlung des Hazard-Ratios) verwendet. Eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes für mit Rucaparib bzw. mit Placebo (zVT „Beobachtendes Abwarten“) behandelte Patientinnen erfolgt in dem hier vorliegenden Dossier auf vollumfängliche Weise.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die 18 Items des FOSI-18 stellen einen Teil des Fragebogens FACT-O dar. FACT-O wurde krankheitsspezifisch für Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelt und ist ein in der Indikation Ovarialkarzinom verwendetes Instrument (33-36). Für eine spezifischere Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie zusätzlich zur Beurteilung des Gesamtergebnisses das Ergebnis der Subskala DSR-P herangezogen. Diese Subskala erfasst speziell die für die Indikation typischen Symptome.

Generell ist der Einschluss von Therapiebeurteilungen aus Patientensicht (einschließlich der krankheitsbezogenen Lebensqualität) als patientenrelevant anzusehen. Die prospektive Untersuchung der subjektiven Erfahrung der Patientinnen mit der Medikation ist ein kritischer Bestandteil fundierter klinischer Entscheidungen. Speziell in der Versorgung von Patientinnen mit *high-grade* rezidiviertem Ovarialkarzinom, für welche nach aktuellem Stand der Forschung keine Heilung erreicht werden kann, stellt die Erfassung der Krankheitssymptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine wichtige Reflexion ihres Gesundheitszustands und damit indirekt des therapeutischen Erfolgs dar. Für die vorliegende Patientinnengruppe ist das FOSI-18-Instrument als ein eigenständiger Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bisher nicht vollständig validiert. Gleiches gilt auch für den FOSI-8, welcher in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren für eine jeweilig spezifische Patientinnengruppe vom G-BA und IQWiG als nicht ausreichend validiert angesehen wurde. Entsprechendes ist folglich auch für eine Punktereduktion (time to worsening) um 8 (Gesamtergebnis) bzw. 4 Punkte (DSR-P-Subskala) anzunehmen. Daher wird der FOSI-18 im vorliegenden Dossier aufgrund der fraglichen Validierung nur deskriptiv dargestellt und nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden mit Hilfe des Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) Klassifikationssystems Version 19.1 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 per Definition als therapiebedingt gilt. MedDRA PTs wurden für die folgenden Begriffe zusammengefasst:

- Asthenie/ Fatigue,
- Erhöhte Alanin Aminotransferase (ALT)/ Aspartat Aminotransferase (AST),
- Anämie und/ oder niedriges/ reduziertes Hämoglobin,

- Thrombozytopenie und/ oder niedrige/ reduzierte Plättchen,
- Neutropenie und/ oder niedrige/ reduzierte absolute Anzahl an Neutrophilen (ANC).

Von den zusammengefassten UEs sind insbesondere Asthenie/ Fatigue relevante UEs. Da es sich bei den weiteren UEs um reine Laborparameter handelt, werden diese erst ab einem CTCAE-Grad von 3 oder höher relevant. Darüber hinaus wird die Analyse von kombinierten Begriffen für Anämie als Zeit bis zur ersten Ereignisanalyse wie oben beschrieben untersucht. Transfusionen (Blut oder Plasma) und begleitende Medikamente/ Wachstumsfaktoren werden in Patientenlisten angeboten. Die Anzahl der Transfusionen und die Zeit bis zur ersten Transfusion wird ebenfalls zusammengefasst.

Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) sind Akute Myeloische Leukämie (AML) und Myelodysplastisches Syndrom (MSD) definiert, diese werden gesondert untersucht.

Anhand des MedDRA wurden die erlittenen UE nach der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT) kategorisiert und die Anzahl und der Prozentsatz an betroffenen Patientinnen präsentiert.

- Unerwünschte Ereignisse
 - Alle UE
 - SUE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - UE mit Todesfolge
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UESI
 - Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
 - Akute Myeloische Leukämie (AML)

Wenn eine Patientin mehrere Vorkommnisse der gleichen UEs mit unterschiedlichen Toxizitätsgraden aufweist, wird die Patientin einmal für den maximalen (schwersten) Toxizitätsgrad gezählt. UEs mit einem fehlenden Toxizitätsgrad 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 zu einem 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 ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses. Die kumulative Inzidenz wird in einem Kaplan-

Meier Diagramm nur für die Patientinnen mit einem Ereignis dargestellt und die mediane Zeit bis zum Beginn wird zusammen mit dem 95%-igen Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung sowie der Darstellung befinden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung.

Betrachtung der Patientenrelevanz für die Endpunktgruppe Sicherheit/ Verträglichkeit

Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit/ Verträglichkeit gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung durch den G-BA und werden *per se* als patientenrelevant eingestuft. Ihre Erfassung und Auswertung sind erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einschätzen zu können. Häufigkeit und Schwere der beobachteten UEs 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 Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtstudienpopulation, die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Für die statistische Auswertung wurden die Patientinnen dem ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet.

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

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-Werte dargestellt. Variablen, die mittels einer kontinuierlichen Skala erhoben werden, werden wie folgt 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 werden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.

Time-to-Event-(TTE)-Analysen wurden mit einem Cox Proportional Hazard Model durchgeführt. Dieses Model dient zur Quantifizierung des Behandlungseffekts unter Angabe des jeweiligen Hazard Ratios und des zugehörigen Konfidenzintervalls (95%-KI), bei stetigen Endpunkten wurde die Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um die jeweilige minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf einem stratifizierten Log-Rank Test dargestellt. In dem Modell wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt. Die Anzahl der zensierten Patientinnen wurde ebenfalls dargestellt. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier Kurven, um die TTE-Analysen zusammenzufassen.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend.

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.

Zur Überprüfung der Robustheit der in der ARIEL3 Studie erhaltenen Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Nachfolgend werden die durchgeführten Sensitivitätsanalysen kurz beschrieben:

- Progressionsfreies Überleben (invPFS)
 - Stratifizierung
 - Zensur der Verteilung
 - Patientinnen, die die Studie aufgrund einer klinischen Progression abbrechen, wurden als Patientinnen mit einem PFS-Ereignis gewertet.
 - Interaktion zwischen Behandlung und HRD-Status
- Zeit bis zur Verschlechterung der FOSI-18 DRS-P Subskala (um 4 Punkte)
 - Fehlende Ausgangswerte wurden mittels der FOSI-18-Bewertung berechnet, die der Randomisierung zeitlich am nächsten war (bis Zyklus 2 Tag 1)
- Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses (um 8 Punkte)
 - Fehlende Ausgangswerte wurden mittels der FOSI-18-Bewertung berechnet, die der Randomisierung zeitlich am nächsten war (bis Zyklus 2 Tag 1)

Progressionsfreies Überleben

Stratifizierung

Alle Wirksamkeitsanalysen basierten auf der Randomisierung zum Zeitpunkt der Zuordnung, ergänzend wurde eine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes invPFS anhand der tatsächlichen Randomisierung (finale Einträge in eCRF) vorgenommen, da es vorkam, dass Patientinnen der falschen Randomisierungsgruppe zugeordnet wurden.

Zensur der Verteilung

Sensitivitätsanalysen für invPFS wurden durchgeführt, um die Wirkung von zensierten Patientinnen zu untersuchen und zu bewerten. Hierfür wurden Kaplan-Meier Analysen und ein stratifizierter Log-Rank Test (Cox Proportional Hazard Model) verwendet. Die folgenden Analysen wurden durchgeführt:

- Nach dem Studienprotokoll sollten bei Patientinnen, die ohne ein dokumentiertes Krankheitsverlaufsereignis durch RECIST v1.1 die Studie abgebrochen haben, weiterhin Tumorscans durchgeführt werden. So wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Tumorscans oder Todesfälle zur Beurteilung des PFS herangezogen wurden, auch wenn die Patientin die Studienbehandlung abbrach oder eine nachfolgende Anti-Krebs-Therapie einleitete.
- Patientinnen, die die Studie aufgrund des klinischen Fortschritts abgebrochen haben, wurden mit einem PFS-Ereignis am Tag der letzten Dosis der Behandlung dokumentiert.

Interaktion zwischen Behandlung und HRD-Status

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse von invPFS für alle BRCA-Patientinnen durchgeführt, einschließlich derjenigen, die vom CTA oder einem lokalen oder zentralen BRCA-Test als BRCA-Trägerinnen identifiziert wurden. Hierzu wurde ein stratifizierter Log-Rank Test (Cox Proportional Hazard Model) verwendet, um die Interaktion der Behandlung und dem HRD-Status (tBRCA, non-t-BRCA-LOH+, non-tBRCA-LOH-) zu untersuchen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur Verschlechterung der DRS-P Subskala des FOSI-18

Sensitivitätsanalysen erfolgten zudem für die Zeit bis zur Verschlechterung der DRS-P Subskala des FOSI-18, in der die fehlenden Baseline Werte mittels des FOSI-18 zeitnah zum Zeitpunkt der Randomisierung imputiert wurden (Berechnung unter Zuhilfenahme der FOSI-18-Bewertung, die dem Zeitpunkt der Randomisierung am nächsten kam). Dies konnte bis einschließlich Zyklus 2 Tag 1 durchgeführte Untersuchungen umfassen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die fehlenden Werte keinen substantiellen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses

Die Sensitivitätsanalyse wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses durchgeführt, wobei fehlende Basiswerte mit Hilfe der FOSI-18-Bewertung berechnet und imputiert wurden, die bis zum Zyklus 2 Tag 1 erfasst wurden. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

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 **ITT-Population**. Es werden dabei sowohl die *a priori* geplanten Subgruppen- als auch *post hoc* geplante Subgruppenanalysen dargestellt. Ziel ist es, potenzielle Effektmodifikationen durch spezifische Patientencharakteristika oder klinische Charakteristika zu analysieren. Die Untersuchung wurde mit Hilfe von Interaktionstests durchgeführt und bewertet. Entsprechend der Vorgaben des G-BAs wurden die Interaktionstests aus Regressionsanalysen oder Subgruppenanalysen berechnet. Entsprechende p-Werte wurden jeweils berechnet, wenn die Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse auftraten (37). Wurde ein p-Wert $< 0,05$ erreicht, so stellte das untersuchte Charakteristikum einen potenziellen Effektmodifikator dar und wurde nähergehend betrachtet, um eine abschließende Bewertung der Relevanz des Effektmodifikators vornehmen zu können. In diesem Fall wird die subgruppenspezifische Analyse und alle Einzelergebnisse dieses potenziellen Effektmodifikators über alle Subgruppen hinweg präsentiert.

Präspezifiziert waren in der ARIEL3 die folgenden Subgruppen für den primären Endpunkt invPFS (38):

- Mutationsstatus: tBRCA, HRD (non-tBRCA, nbHRD) oder Biomarker-negative Gruppe durch CTA,
- Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes einer Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder >12 Monate),
- Bestes Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen nach RECIST [und/ oder GCIG-CA 125]) auf die letzte vor Studienmedikation erhaltene Platin-basierte Chemotherapie,
- Alter (<65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Rasse (weiß, nicht weiß, unbekannt),
- Krankheitsschwere zur Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, schwere Läsionen ≥ 20 mm, keine schweren Läsionen <20 mm),
- HRD-Definition (tBRCA, non-tBRCA LOH+, non-tBRCA LOH-, non-tBRCA LOH unbekannt),
- Genmutation und -typ:
 - BRCA Mutation (BRCA1, BRCA2),
 - Herkunft BRCA Mutation (Keimbahn, somatisch, unbekannt),
 - Kombination der somatischen tBRCA-Subgruppe mit der non-tBRCA-LOH+-Subgruppe,
 - ITT (ohne keimbahnmutierte tBRCA).

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“ wurde in dieser Indikation verzichtet, da in der Studienpopulation nur weibliche Probandinnen inkludiert waren. Aufgrund der zum Teil zu geringen Anzahl an Probandinnen auf Zentrums- und Länderebene wurden die Subgruppen zusammengefasst und in Form des Faktors „Geographische Region“ analysiert.

Insgesamt ergaben sich damit für die Nutzenbewertung die folgenden relevanten Subgruppen:

- Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/ Neuseeland und Israel),
- Alter (< 65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Krankheitsschwere:
 - Bestes Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen nach RECIST) auf die erhaltene Platin-basierte Chemotherapie vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Rucaparib,
 - Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes einer Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder >12 Monate),
 - Krankheitsschwere zu Baseline (messbare Erkrankung, keine Erkrankung, keine schweren Läsionen).

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 möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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. (39-42) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Genauere 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.

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
ARIEL3 CO-338-014 NCT01968213	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 07. April 2014 Datenschnitt: 15. April 2017 und 31. Dezember 2017 Datum Report: 14. September 2017 Voraussichtliches Studienende: Juni 2020	Rucaparib und Placebo
Quelle: CSR ARIEL3 (38); Clinicaltrials.gov Der Studienbeginn ist definiert als das Datum, an dem die erste Patientin eingeschrieben wurde.					

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.

Aufgelistet sind alle randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs) 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 26.02.2019.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
In der Indikation sind keine weiteren RCTs vorhanden, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten.	
a: Studien des pharmazeutischen Unternehmers.	

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.

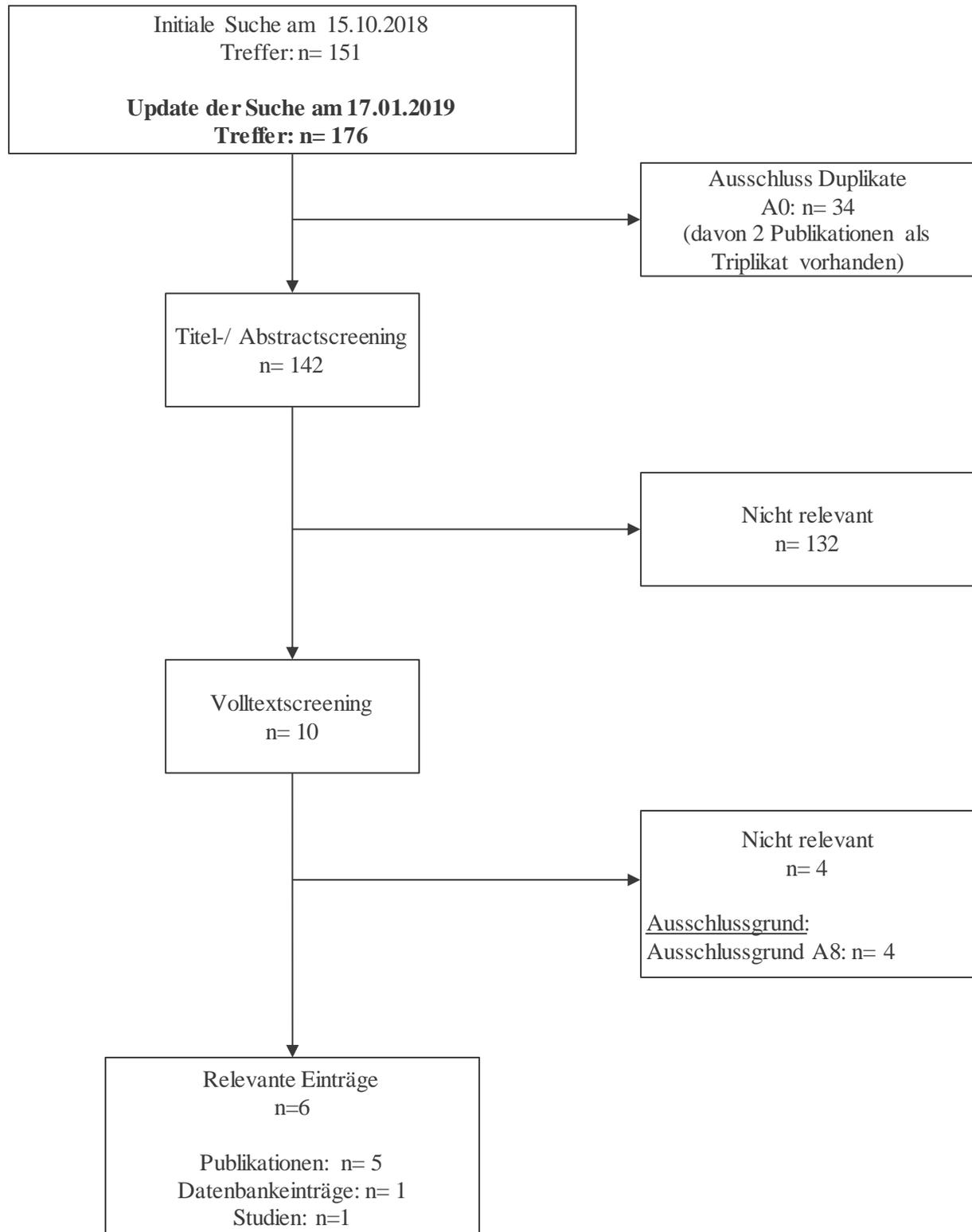


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde initial am 15.10.2018 und äquivalent dazu eine Aktualisierung am 17.01.2019 in MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. 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 zehn Einträge, die im Volltext gesichtet wurden. Davon stellten sich vier Einträge nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnten somit über die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel fünf relevante Volltextpublikationen und ein relevanter Treffer aus einem Studienregister identifiziert werden, wobei auf eine einzelne Studie Bezug genommen wird.

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 Rucaparib

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)
ARIEL3 CO-338-014 NCT01968213	clinicaltrials.gov (43) ICTRP (44) EU-CTR (45) PharmNet.Bund (46)	ja	ja (13)	laufend
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.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 17.12.2018 für alle Register durchgeführt. Es wurden drei RCTs mit Rucaparib gefunden, wovon eine relevante Studie dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet von Rucaparib entsprach.

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						
ARIEL3, CO-338-014, NCT01968213	ja	ja	nein	ja (38)	ja (43-46)	ja (13)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es liegt keine aktivkontrollierte RCT Studie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung vor.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARIEL3	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Frauen ≥ 18 Jahre, <i>high-grade</i> seröses oder Grad 2/3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom	<p><u>ITT-Population - Randomisierte Patientinnen n=564</u></p> <p>Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1</p> <p><u>Rucaparib (n= 375):</u> Rucaparib, Startdosis 600 mg, 2x täglich im Abstand von ca. 12h, Einnahme in 28-tägigen Zyklen</p> <p><u>Placebo (n= 189):</u> Placebo, 2x täglich im Abstand von ca. 12h, Einnahme in 28-tägigen Zyklen</p>	<p><u>Doppelt-verblindete Behandlungsphase:</u> Durchgehende 28-tägige Behandlungszyklen</p> <p><u>Screening:</u> 120 Tage vor Randomisierung</p> <p><u>Nachbeobachtung (Sicherheit):</u> bis zu 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Nacherhebung (Überleben, Folgetherapien, Sekundärerkrankungen):</u> alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zum Tod, Verlust der Nachverfolgung, Rückzug der Einwilligung oder dem Studienende</p>	<p><u>Ort:</u> 87 Zentren weltweit (u.a. Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Frankreich, USA, UK)</p> <p><u>Zeitraum:</u> Erste Patientin eingeschlossen 07.04.2014; fortlaufende Studie; Datenschnittpunkt 15.04.2017</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> invPFS;</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS (irrPFS, PFS2), Lebensqualität (DRS-P, FOSI-18), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Gesamtüberleben, Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit, Folgetherapie (CFI, TFST, TSST)</p>
<p>Quellen: (38, 47)</p> <p>PFS, Progressionsfreies Überleben; invPFS, PFS durch den Prüfarzt ermittelt; irrPFS, PFS durch ein unabhängiges Committee ermittelt; DoR, Dauer des Ansprechens; ORR, Objektive Ansprechrare; RTL, Ansprechen der Zielläsionen; UE, Unerwünschte Ereignisse; CFI, Chemotherapiefreies Intervall; TFST, Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie; TSST, Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie</p>						

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

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

Studie	Rucaparib	Placebo	Vorbehandlung
ARIEL3	Rucaparib 600 mg (Startdosis), 2x täglich, im Abstand von 12h	Placebo, 2x täglich, im Abstand von 12h	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 vorherige Platin-basierte Behandlung • Platinsensitiv (Rückfall nach mehr als 6 Monaten nach der letzten Platin-basierten Therapie)
Quellen: (38)			

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

Studie Gruppe	Rucaparib N= 375	Placebo N= 189
ARIEL3		
Alter (in Jahren) Mittelwert (SD)	60,5 (9,28)	60,7 (9,71)
Geschlecht w/m (%)	375/ 0 (100/ 0)	189/ 0 (100/ 0)
Altersgruppe, n (%)		
<65 Jahre	237 (63,2)	117 (61,9)
65 - 74 Jahre	113 (30,1)	64 (33,9)
75 - 85 Jahre	25 (6,7)	8 (4,2)
Rasse, n (%)		
Indianer oder indigene Völker Alaskas	3 (0,8)	1 (0,5)
Asiatisch	14 (3,7)	7 (3,7)
Schwarz/ Afro-Amerikaner	6 (1,6)	2 (1,1)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0
Weiß	302 (80,5)	149 (78,8)
Andere	3 (0,8)	3 (1,6)
Fehlt	47 (12,5)	27 (14,3)
Geographische Region, n (%)		
Nordamerika	132 (35,2)	70 (37,0)
Westeuropa	183 (48,8)	94 (49,7)
Australien/ Neuseeland	46 (12,3)	20 (10,6)
Israel	14 (3,7)	5 (2,6)
BMI (kg/m²)		
n	373	187
Mittelwert (SD)	27,9 (7,31)	26,6 (5,18)
Median	26,6	25,8
Min; Max	14,6; 113,1	16,2; 50,5
ECOG Status zur Baseline (%)		
0	280 (74,7)	136 (72,0)
1	95 (25,3)	53 (28,0)

Quellen: (38)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Krankheitscharakteristika - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Rucaparib N= 375	Placebo N= 189
ARIEL3		
Zeit seit Krebsdiagnose (Monate)		
Mittelwert (SD)	48,3 (32,31)	46,4 (28,39)
Median	37,3	38,4
Min; Max	15,4; 265,2	15,0; 249,9
Zeit seit Krebsdiagnose Gruppe, n (%)		
>12 - 24 Monate	52 (13,9)	25 (13,2)
>24 Monate	323 (86,1)	164 (86,8)
Klassifizierung des Ovarialkarzinoms, n (%)		
Epitheliales Ovarialkarzinom	312 (83,2)	159 (84,1)
Eileiterkrebs	32 (8,5)	10 (5,3)
Primäres Peritonealkarzinom	31 (8,3)	19 (10,1)
Sonstige	0	1 (0,5)
Histologische Klassifikation, n (%)		
Serös	357 (95,2)	179 (94,7)
Endometrisch	16 (4,3)	7 (3,7)
Gemischt	1 (0,3)	3 (1,6)
Andere	1 (0,3)	0
Histologischer Grad (zweigeteilt), n (%)		
<i>high-grade</i>	375 (100,0)	189 (100,0)
FIGO Stadium zur Baseline, n (%)		
Stadium IA	0	2 (1,1)
Stadium IB	1 (0,3)	1 (0,5)
Stadium IC	11 (2,9)	4 (2,1)
Stadium IIA	5 (1,3)	2 (1,1)
Stadium IIB	7 (1,9)	1 (0,5)
Stadium IIC	14 (3,7)	10 (5,3)
Stadium IIIA	14 (3,7)	2 (1,1)
Stadium IIIB	24 (6,4)	12 (6,3)
Stadium IIIC	238 (63,5)	120 (63,5)
Stadium IV	54 (14,4)	30 (15,9)
Andere	4 (1,1)	2 (1,1)
Fehlend	3 (0,8)	3 (1,6)

Krankheitsschwere		
Messbare Krankheit durch Prüfarzt, n (%)		
Ja	141 (37,6)	66 (34,9)
Nein	234 (62,4)	123 (65,1)
Anzahl von Zielläsionen durch Prüfarzt		
n	141	66
Mittelwert (SD)	1,7 (0,88)	1,6 (0,94)
Median	1,0	1,0
Min, Max	1,0; 5,0	1,0; 5,0
Summe der Durchmesser der Zielläsionen durch Prüfarzt		
n	141	66
Mittelwert	22,6 (29,71)	33,1 (28,0)
Median	26,0	24,0
Min, Max	10,0; 221,0	10,0; 150,0
Große Läsionen (>20 mm), n (%)		
Ja	71 (18,9)	29 (15,3)
Nein	304 (81,1)	160 (84,7)
Quellen: (38)		
Abkürzungen: SD, Standardabweichung;		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Bisherige Anti-Krebs Therapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Rucaparib N= 375	Placebo N= 189
ARIEL3		
Anzahl bisheriger Chemotherapien		
Mittelwert (SD)	2,5 (0,78)	2,5 (0,81)
Median	2,0	2,0
Min; Max	2,0; 6,0	2,0; 6,0
Anzahl bisheriger Chemotherapien, n (%)		
2	231 (61,6)	124 (65,6)
3	108 (28,8)	42 (22,2)
4	23 (6,1)	17 (9,0)
5	11 (2,9)	5 (2,6)
>5	2 (0,5)	1 (0,5)
Anzahl bisheriger Platin-basierter Chemotherapien		
Mittelwert (SD)	2,5 (0,71)	2,4 (0,66)
Median		

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

Min; Max	2,0 2,0; 6,0	2,0 2,0; 5,0
Anzahl bisheriger Platin-basierter Chemotherapien, n (%)		
2	236 (62,9)	126 (66,7)
3	109 (29,1)	47 (24,9)
>3	30 (8,0)	16 (8,5)
Vorletztes progressionsfreies Intervall nach der letzten Platin-Dosis (Monate)		
Mittelwert (SD)	18,9 (15,69)	21,0 (21,79)
Median	13,8	14,6
Min; Max	5,8, 120,0	6,0, 238,5
Vorletztes progressionsfreies Intervall nach der letzten Platin-Dosis, n (%)		
≥ 6 - 12 Monate	153 (40,8)	68 (36,0)
>12 - 24 Monate	140 (37,3)	74 (39,2)
>24 Monate	82 (21,9)	47 (24,9)
Bestes Ansprechen nach der letzten Platin-basierten Therapie, n (%)		
RECIST CR	122 (32,5)	60 (31,7)
RECIST/ CA125 PR	252 (67,2)	129 (68,3)
Stabile Erkrankung	1 (0,3)	0
Stratifizierte Randomisierung: Bestes Ansprechen der vorherigen Platin-basierten Therapie, n (%)		
RECIST CR	126 (33,6)	64 (33,9)
RECIST/ CA125 PR	249 (66,4)	125 (66,1)
Stratifizierte Randomisierung: Vorletztes progressionsfreies Intervall, n (%)		
6 - 12 Monate	151 (40,3)	76 (40,2)
>12 Monate	224 (59,7)	113 (59,8)
Quelle: (38)		
Abkürzungen: SD, Standardabweichung;		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei der Studie ARIEL3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Chemotherapie bei platin sensitiven Patientinnen mit *high-grade* serösem oder endometrischem, epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, welche ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie zeigen (38).

Studiendesign und Studiendurchführung

In die Studie wurden weibliche Patientinnen ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, die ein histologisch bestätigtes *high-grade* seröses oder Grad 2/ 3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder ein primäres Peritonealkarzinom aufweisen mussten. Weitere Merkmale, die für den Einschluss der Patientinnen notwendig waren, sind u.a. ein ECOG Status von 0 bis 1 sowie Patientinnen mit einer vorangegangenen Platin-basierten Behandlung sowie einer nachgewiesenen Platinsensitivität. Dabei war die Mehrheit der Patientinnen jünger als 65 Jahre und hatte einen ECOG Status von 0. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen war weiß und über 75% der Patientinnen stammten aus Westeuropa und Nordamerika.

Die Vorbehandlung der Patientinnen war von großer Bedeutung für den Einschluss in die Studie, sodass die Patientinnen mindestens zwei vorherige Chemotherapie-Regime mit einem nachgewiesenen progressionsfreien Intervall von mehr als sechs Monaten nach dem ersten Chemotherapie-Regime aufweisen mussten.

Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie geführt haben, waren u.a. der Erhalt einer Chemotherapie, Bestrahlung, Antikörpertherapie oder Immuntherapie, Gentherapie, Impfung, Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren oder experimentellen Medikamenten bis zu 14 Tage vor Behandlungsbeginn sowie der Erhalt von PARP-Inhibitoren (mit Ausnahme von Iniparib). Die in Frage kommenden Patientinnen sollten zudem eine ausreichende Organfunktion ohne vorherige Erkrankungen vorweisen, d. h. kein bekannter HI-Virus (HIV) oder eine andere mit dem erworbenen Immunschwächesyndrom (AIDS) in Verbindung stehende Krankheit oder eine Vorgeschichte von chronischer Hepatitis B oder C. Weitere Ausnahmen waren symptomatische und/ oder unbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems sowie das Vorliegen eines Duodenalstents und/ oder jede gastrointestinale Störung, die mit der Absorption des Studienmedikaments interferieren könnte.

Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit/ Verträglichkeit von Rucaparib gegenüber Placebo zu vergleichen. Alle Patientinnen wurden 120 Tage vor Randomisierung einem Screening unterzogen. Entsprechend des Screenings geeignete Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Rucaparib oder Placebo randomisiert. Während der Randomisierung wurden die Patientinnen in eine von drei HRD-Subgruppen stratifiziert, die anhand des von Foundation Medicine, Inc. (FM) entwickelten klinischen Tests ermittelt wurden, der den HRD-Status anhand der im Tumorgewebe vorliegenden Mutationen in mit homologer Rekombination assoziierten Genen analysiert:

- HRD-Klassifizierung (tBRCA (Mutation von BRCA1 oder BRCA2 im Tumorgewebe, einschließlich Keimbahn oder somatischer BRCA-Mutation), non-tBRCA HRD, und Biomarker-negativ).

Weitere Stratifizierungsfaktoren waren folgende:

- Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Platin-basierten Regimes und der Krankheitsprogression (6 bis 12 oder >12 Monate) gemäß radiologischer Bewertung,
- Bestes Ansprechen (CR oder PR) auf ein Platin-basiertes Regime, welches unmittelbar vor Erhalt der Erhaltungstherapie gegeben wurde (CA-125 < ULN).

In insgesamt 87 Zentren wurden 564 Patientinnen in die ARIEL3 Studie rekrutiert. In Studienzentren der nachfolgenden Länder ist die Studie noch fortlaufend: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Neuseeland, Spanien, UK und USA. Dabei wurden 375 Patientinnen in den Rucaparib-Arm und 189 Patientinnen in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung in den Studienbehandlungsarm musste innerhalb von acht Wochen nach der letzten Dosis mit Platin-basierter Chemotherapie erfolgt sein. Des Weiteren musste die Behandlung mit Rucaparib innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung begonnen werden.

Die Startdosis in dieser Studie betrug 600 mg Rucaparib (bid) bzw. Placebo. Sofern die Verträglichkeit bei dieser Dosis nicht gegeben war, konnte diese auf 480 mg (bid) bzw. 360 mg (bid) reduziert werden. Jede Dosis musste mit mindestens 240 ml Wasser genommen werden. Die Tabletten mussten im Ganzen eingenommen werden und nach Möglichkeit alle 12 Stunden zu einer gleichbleibenden Zeit.

Die doppelt-verblindete Behandlungsphase umfasste kontinuierliche 28-tägige Behandlungszyklen. Während dieser Zyklen wurden die Patientinnen hinsichtlich Sicherheit/Verträglichkeit und Wirksamkeit überwacht. Die klinische Beurteilung umfasste die Untersuchung folgender Parameter: Nebenwirkungen, physischer Zustand, Vitalparameter und Gewicht, Hämatologie, Serumchemie (einschließlich der Analyse von saurem Alpha-1 A Glykoprotein (AAG) am Tag der Blutprobenentnahme zur Bestimmung der Pharmakokinetik und CA-125 Messungen), Serum-Schwangerschaft bei Frauen in gebärfähigem Alter, Begleitmedikationen, Krankheitszustand, Einnahme der Studienmedikation und Dokumentation sowie die Therapiebeurteilung aus Sicht der Patientinnen. Elektrokardiogramme und Urinalysen wurden durchgeführt falls klinisch indiziert.

Der Erkrankungsstatus der Patientinnen gemäß RECIST v1.1 wurde alle 12 Wochen (maximal eine Woche früher) seit Beginn der Studienmedikation an Tag 1 von Zyklus 1 an durchgeführt. Patientinnen mit Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1, wie durch den Prüfarzt festgestellt, wurden der Behandlung entzogen und gingen in die Nachfolgeuntersuchungen ein. Alle CT-Scans (und Resultate anderer, angemessener bildgebender Verfahren), welche während der Behandlungsphase und bei deren Beendigung erstellt worden waren, wurden für die Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch ein unabhängiges radiologisches Komitee aufbewahrt.

Nach Beendigung der Behandlung, unabhängig aus welchem Grund, wurden alle Patientinnen einer Abschlussvisite unterzogen. Nachfolgend wurden bei allen Patientinnen für 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation etwaige Nebenwirkungen aufgezeichnet. Bei Einwilligung wurde eine optionale Tumorbiopsie von Patientinnen mit Krankheitsprogression gesichert. Eine Nachverfolgung des Überlebens, der Folgetherapien und der Entwicklung von

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

Sekundärerkrankungen fand alle 12 Wochen (\pm 14 Tage) bis zum Tod, zum Nichterscheinen zur Nachsorge, zum Rückzug der Einwilligung oder zum Studienende statt. Patientinnen, welche die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression beendet hatten, wurden von Tag 1 des Zyklus 1 (oder innerhalb einer Woche zuvor) bis zur festgestellten Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 (erhoben durch den Prüfarzt) alle 12 Wochen weiteren Tumorscans unterzogen. Die Studie wurde auf fortlaufender Basis durch das multidisziplinär repräsentierte IDMC (Independent Data Monitoring Committee) überwacht. Das IDMC evaluierte unverblindete Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, überwachte die Größe der BRCA-Subgruppe sowie die Anzahl an PFS Events, welche für den primären Endpunkt gemäß der IDMC-Satzung erforderlich war.

Übersicht der Studienphasen und Studienpopulation

Die Studie bestand aus einer Screeningphase zu Studieneinschluss, einer Randomisierungsphase, der Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase (nach Progress):

Studieneinschluss	Randomisierung	Behandlungsphase	Progress	Nachbeobachtungsphase
<ul style="list-style-type: none"> • 564 Patientinnen • Screening 120 Tage vor Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • 2:1 Randomisierung • Doppelt-verblindet 	<ul style="list-style-type: none"> • 28-Tages Zyklen • 600mg Rucaparib (n=375); Placebo (n=189) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsstop bei Progress (RECIST v1.1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 28-Tage: Nebenwirkungen • Langzeit-Beobachtung: Überleben, sekundäre Malignome, Folgetherapien

Abbildung 4-2: Kurzübersicht des Studiendesigns

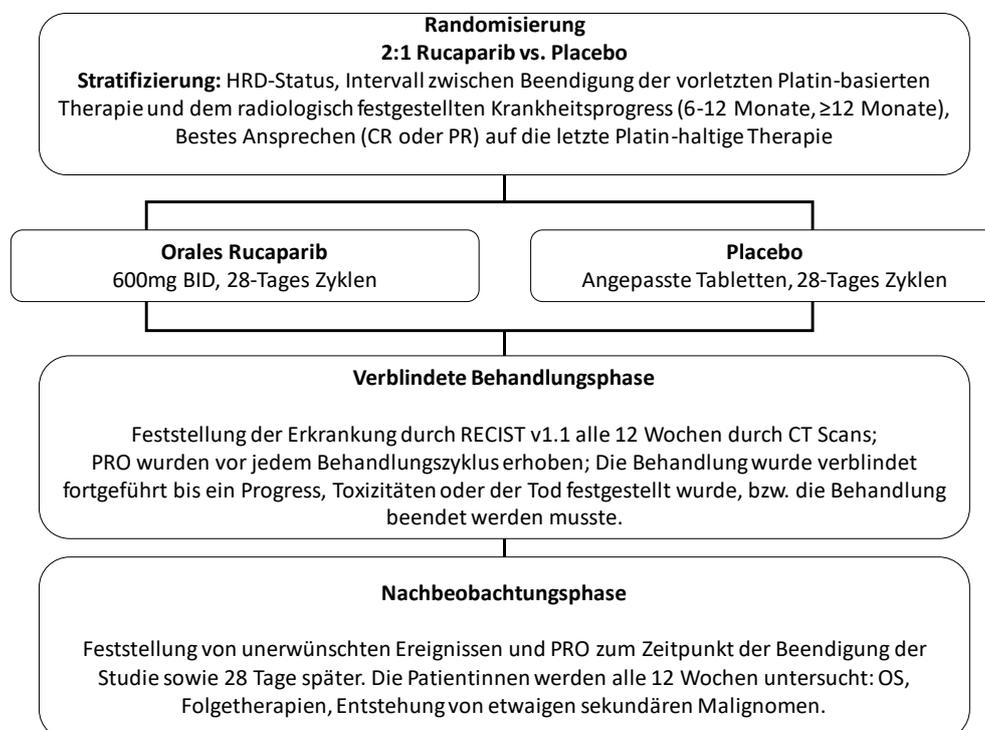


Abbildung 4-3: Kurzdarstellung der Studienarme und des Studienaufbaus (47).

Analysepopulationen

Für die Studie wurden zwei Populationen vordefiniert:

Die **Intention-to-treat (ITT)-Population** ist die Primärpopulation für die Auswertung der Endpunkte und umfasst alle randomisierten Patientinnen.

Zusätzlich wurden innerhalb der **ITT-Population** weitere Subpopulationen definiert, die auf dem mittels CTA festgestelltem Tumor HRD-Status basieren.

- Die tBRCA-Population umfasst alle Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation.
- Die HRD-Population (tBRCA oder non-tBRCA-LOH+) umfasst alle Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation und/ oder LOH+ (entspricht LOH $\geq 16\%$).

Die **Sicherheitspopulation** umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Protokoll-spezifisierten Behandlung erhalten haben.

Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkt

Demographische Charakteristika zu Baseline

Hinsichtlich der demographischen Faktoren der Patientinnen gab es zwischen den zwei Behandlungsarmen keine großen Unterschiede. Das Alter der Patientinnen lag im Durchschnitt bei etwa 61 Jahren und der Großteil der Patientinnen (>80%) kommt aus Nordamerika oder Westeuropa. Des Weiteren wiesen in der Rucaparib-Gruppe 74,7 % der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 auf, ein ähnlicher Wert ist auch in der Placebo-Gruppe vorzufinden (72,0 %).

Zudem waren die Krankheitscharakteristika der beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Im Mittel lag die Krebsdiagnose in der Rucaparib-Gruppe 48,3 Monate zurück und in der Placebo-Gruppe 46,4 Monate. Auch die histologische Klassifikation wies keine großen Unterschiede auf. Am häufigstem wiesen die Patientinnen einen serösen Tumor auf (Rucaparib: 95,2 %; Placebo: 94,7 %). In beiden Gruppen befanden sich die meisten Patientinnen im FIGO Stadium IIC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (63,5 % in beiden Gruppen).

In beiden Therapiearmen erhielten die Patientinnen zuvor im Mittel 2,5 Chemotherapielinien. Insgesamt zeigte sich in beiden Behandlungsarmen bei etwa 32 % der Patientinnen eine komplette Remission während der letzten Platin-basierten Therapie.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. April 2017) betrug die mediane Dauer der Behandlung 8,3 Monate (Bereich: 0 - 35) für die Rucaparib-Gruppe und 5,5 Monate (Bereich: 0 - 35) für die Placebo-Gruppe.

Patientenrelevante Endpunkte

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben
 - nach RECIST Version 1.1, wie vom Prüfarzt bewertet (invPFS1)

- nach RECIST v1.1, bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (irrPFS1)
- Zweites progressionsfreies Überleben nach RECIST v1.1, wie vom Prüfarzt bewertet (invPFS2)
- Zeit bis zur Initiierung der ersten und zweiten nachfolgenden Krebsbehandlung (TFST, TSST, CFI)
- Gesundheitszustand und Lebensqualität
 - Patientenberichtetes Ergebnis (PRO) unter Verwendung der Instrumente FOSI-18 und EQ-5D-VAS
- Sicherheit/ Verträglichkeit (nach CTCAE v4.03.)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Durchführung der Studie erfolgte an unterschiedlichen Regionen. Neben den europäischen Zentren nahmen auch Studienzentren in Nordamerika, Australien/ Neuseeland und Israel Patientinnen im Rahmen der Studie auf. Knapp 50% der eingeschlossenen Patientinnen wurden in westeuropäischen Studienzentren behandelt, eine weitere Mehrheit mit ca. 35% verteilte sich auf nordamerikanische Zentren. Die europäischen und amerikanischen Leitlinienempfehlungen sehen für diese Patientenpopulation eine ähnliche Versorgung der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom vor wie in Deutschland (48, 49). 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 pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) vorbehandelt, dies ist kongruent mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (2, 50). Zudem ist der überwiegende Anteil der Studienteilnehmerinnen weiß (Rucaparib-Arm 80,5% und Placebo-Arm 78,8%) und kann damit ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Zusammenfassend werden die Studienergebnisse der ARIEL3 Studie 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.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARIEL3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ARIEL3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie. Die Randomisierungszuteilung der Patientinnen in die beiden Studienarmen erfolgte dabei im Verhältnis 2:1 in die Rucaparib- bzw. Placebo-Gruppe. Die Zuteilung wurde zentral mittels des Interactive Voice/ Web Response Systems (IVRS/IWRS) umgesetzt. Die Randomisierung in die jeweilige Behandlungsgruppe erfolgte innerhalb von acht Wochen nach Beendigung der letzten Platin-haltigen Chemotherapie. Die erste Gabe von Rucaparib oder Placebo (Beobachtendes Abwarten) erfolgte innerhalb von drei Tagen nach erfolgter Zuweisung in eine der Randomisierungsgruppen. Die zugewiesenen Patientennummern bestanden aus einer individuellen 10-stelligen Nummer, wobei die ersten zwei Zahlen die Studie repräsentierten, die nächsten fünf Zahlen den Studienort und die letzten drei Ziffern eine spezifische Patientin innerhalb des jeweiligen Studienortes.

Die Studie wurde in einem doppelt-verblindeten Studiendesign durchgeführt, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch waren und deren Lieferung in identisch aussehenden Behältern erfolgte. Die Medikamentenkennzeichnung stellte zudem sicher, dass weder Sponsor, Mitarbeiter noch Patientinnen erkennen konnten, ob die jeweiligen Tabletten Placebo oder Rucaparib enthielten. Die Patientinnen nahmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- bzw. Placebo-Tabletten entsprechend ihrer Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis ein. Somit war sichergestellt, dass alle Beteiligten, sowohl Patientinnen und behandelndes Personal, entsprechend verblindet waren. Durch die vorgenommene Verblindung besteht demnach kein Hinweis auf eine mögliche Verzerrung.

Der Abgleich des Studienberichts und der Analyseergebnisse gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, ersichtlich.

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

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der ARIEL3 Studie mit „niedrig“ eingestuft. Details zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials sind im Anhang 4-F zu finden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Endpunkte/ Operationalisierung	Mortalität	Lebensqualität	Morbidität	Sicherheit
ARIEL3					
Gesamtüberleben		(X)			
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	FOSI-18		X		
Progressionsfreies Überleben	invPFS1			X	
	irrPFS1			X	
	PFS2			X	
Folgetherapie	TFST			X	
	TSST			X	
	CFI			X	
Gesundheitszustand	EQ-5D-VAS			X	
Sicherheit/ Verträglichkeit					X
(38)					

4.3.1.4 Endpunkte– 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.

4.3.1.4.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
ARIEL3	<p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde definiert als Zeitspanne in Monaten vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Eintritts des Todes durch jegliche Ursache. Patientinnen, deren Sterbedatum nicht bekannt war, wurden zum letzten als lebendig bekannten Zeitpunkt zensiert. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. April 2017) weiterhin am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Besuchs oder zum letzten als lebendig bekannten Datum zensiert.</p> <p>Die Studie soll beendet werden, sobald alle Patientinnen die Behandlung abgeschlossen bzw. beendet haben und eine ausreichende Gesamtüberlebensbeobachtung stattgefunden hat. Eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens wurde aufgenommen, wobei der Überlebensstatus weiterhin kontinuierlich überwacht wird. Der Erkrankungsstatus der Patientinnen wurde gemäß RECIST v1.1 bestimmt. Er wurde alle 12 Wochen (maximal eine Woche früher) ab Beginn der Studienmedikation an Tag 1 von Zyklus 1 erhoben. Patientinnen mit einer durch den Prüfarzt festgestellten Krankheitsprogression (nach RECIST v1.1) wurden der Behandlung entzogen und gingen in die Nachfolgeuntersuchungen über. Anschließend wurde die Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens fortgesetzt. Nach Beendigung der Behandlung, unabhängig der Ursache, wurden alle Patientinnen einer Visite unterzogen.</p> <p>Ein Follow-up fand 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation und alle 12 Wochen bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Studienende statt. Bei Einwilligung wurde eine optionale Tumorbiopsie von Patientinnen mit Progression vorgenommen. Informationen zum Gesamtüberleben wurden alle 12 Wochen (\pm 14 Tage) bis zum Tod, zum Nichterscheinen zur Nachsorge, zum Rückzug der Einwilligung oder bis zum Studienende erhoben. Bei Patientinnen, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression beendet hatten, wurde von Tag 1 des Zyklus 1 (oder maximal innerhalb einer Woche zuvor) bis zur Krankheitsprogression weiterhin alle 12 Wochen gemäß RECIST v1.1 Tumorscans aufgenommen und bewertet. Patientinnen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten verfügbaren Besuchs oder dem letzten bekannten Datum, an dem die Patientin noch am Leben war, zensiert.</p> <p>Der Datenschnitt fand am 15. April 2017 statt. Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist die ITT-Population. Bei diesem Datenschnitt handelt es sich um einen intermediären Datenschnitt mit vorläufigen Daten, die finale Analyse wird mit dem Studienende durchgeführt.</p>

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

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne in Monaten von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zensiert. Der Tod einer Patientin ist ein objektiver Endpunkt. Sowohl die Studienteilnehmerinnen als auch die Ärzte und das behandelnde Personal waren verblindet und es wurden adäquate statistische Methoden zur Evaluierung der Ergebnisse eingesetzt. Im Falle eines medizinischen Notfalls, dessen Behandlung ein explizites Wissen über die verabreichte Behandlung erforderte, wurde die Behandlungszuordnung einer einzelnen Patientin entblindet. Bei Patientinnen mit einer dokumentierten Krankheitsprogression konnte durch den Prüfarzt beantragt werden, die Verblindung der Behandlungsgruppenzuordnung der betreffenden Patientin aufzuheben, um die Entscheidung für weitere Behandlungen zu treffen, insbesondere, wenn für die Folgetherapie ein PARP-Inhibitor im Frage kommen konnte. Diese Entblindung betrifft nur den Prüfarzt, die Patientin bleibt weiterhin in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Das Verzerrungspotenzial kann somit auf Studien- und Endpunktebene als gering eingestuft werden. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in der **ITT-Population** erhoben.

Insgesamt wird damit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache. Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der primären Endpunkt-Analyse zensiert.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (mediane Zeiten), RCR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	81	21,6	29,6 [28,6; NA]	42	22,2	NA [27,2; NA]	0,880 [0,604;1,281]	0,5038

N: Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.
NA: Nicht auswertbar.

In der **ITT-Population** konnte die mediane Zeit für mit Rucaparib behandelte Patientinnen auf 29,6 Monate (95%-KI [28,6; NA]) bestimmt werden. Eine Bestimmung der medianen Zeit für Patientinnen unter Placebo (Beobachtendes Abwarten) war zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts nicht möglich. Es konnte in Bezug auf das vorläufige Gesamtüberleben weder mittels des stratifizierten Log-Rank Tests ($p = 0,5031$), noch über das Cox Proportional Hazard Model (HR 0,880, 95%-KI [0,604;1,281]; $p = 0,5038$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Rucaparib oder Placebo (Beobachtendes Abwarten) erkannt werden.

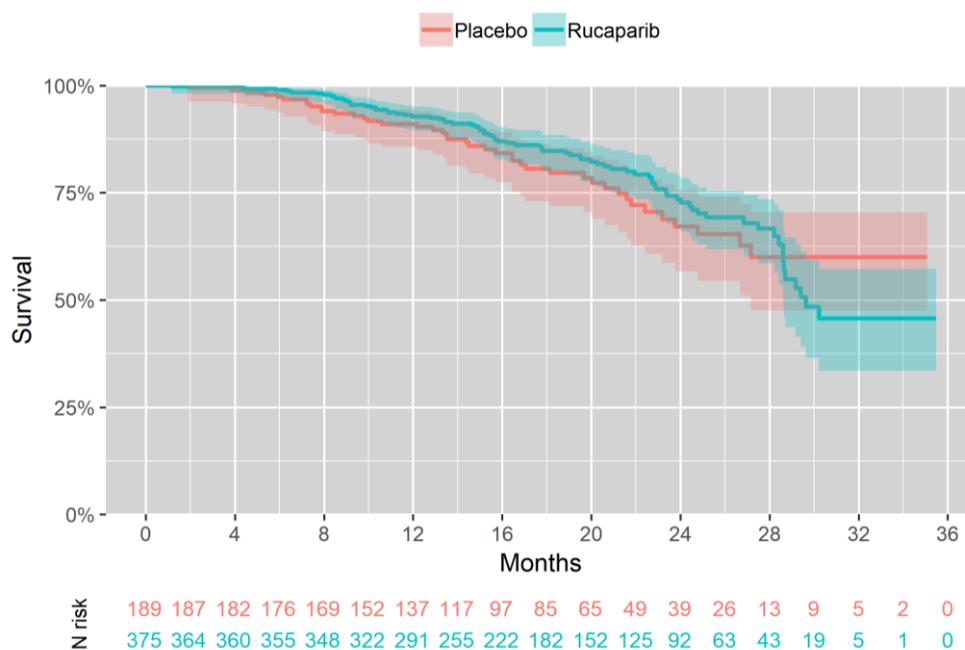


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben – **ITT-Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Die Bestimmung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens war in der Placebo-Gruppe aufgrund der präliminären Daten nicht möglich. Die Daten aus dem jüngsten Datenschnitt, die im vorliegenden Dossier betrachtet werden und zur Beurteilung des Gesamtüberlebens herangezogen werden, zeigen einen positiven Trend zugunsten von Rucaparib (HR 0,880; 95%-KI [0,604; 1,281]), welcher jedoch aufgrund der Unreife der Daten noch keine statistische Signifikanz ($p = 0,5038$) zeigt.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.4.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – RCT

Studie	Operationalisierung
ARIEL3	<p>Radiologische Tumorbeurteilung</p> <p>Für radiologische Tumorbeurteilungen wurden Screenings am Ende jeder 12. Woche der Behandlung (bis zu einer Woche vorher zulässig) im Vergleich zu Tag 1 der Behandlung, bei Beendigung der Behandlung und wie klinisch angezeigt durchgeführt. Die Beurteilung der Krankheit umfasste sowohl klinische Untersuchungen als auch bildgebende Verfahren (CT-Scans von Brust, Bauch und Becken mit angemessener Schichtdicke nach RECIST v1.1), bei Bedarf wurden weitere Untersuchungen (MRT, Röntgen, PET und Ultraschall) durchgeführt. Wenn Hirnmetastasen bei einer Patientin bekannt waren, sollten diese bei jeder erforderlichen Beurteilung bewertet werden. Die gleichen Methoden waren zum Nachweis von Läsionen zu Studienbeginn anzuwenden, um dieselben Läsionen während der gesamten klinischen Studie beobachten und bewerten zu können. CT/ MRT-Scans von Brust, Bauch und Becken, die durchgeführt wurden, um das Ausmaß der Erkrankung bei Studienbeginn zu bestimmen, sollten ebenfalls zu jedem Zeitpunkt der Krankheitsbewertung durchgeführt werden, selbst wenn die Ergebnisse der Scans bei Studienbeginn negativ waren. Die Ärzte sollten zusätzlich Scans an anderen anatomischen Stellen durchführen, die nach ihrem jeweiligen Ermessen nötig sind, um den Tumorstatus der Patientinnen zu beurteilen. Bei der Erfassung von Bildern und der radiologischen Beurteilung sind die im Bioclinica-Standorthandbuch enthaltenen Bildgebungsrichtlinien zu beachten.</p> <p>Das Ansprechen des Tumors und der Krankheitsverlauf wurden anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens einer Behandlung bei soliden Tumoren nach RECIST v1.1 beurteilt. Patientinnen mit einem vollständigen Ansprechen zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurden als progredient eingestuft, wenn eine neue Läsion identifiziert wurde. Patientinnen, die die GCIG CA-125 Kriterien für das Fortschreiten der Erkrankung erfüllten, sollten eine radiologische Beurteilung erhalten und durch RECIST v1.1 bewertet werden. Wenn die radiologische Beurteilung das Fortschreiten der Erkrankung nicht bestätigt wurde, sollten die Patientinnen die Behandlung fortsetzen und weiterhin mittels RECIST v1.1 gemäß dem Protokollplan bewertet werden.</p> <p>Bei Patientinnen, die die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod abgebrochen hatten, sollten weiterhin Tumorscans in 12-Wochen-Intervallen (bis zu einer Woche vorher zulässig) durchgeführt werden, bis hin zum Fortschreiten der Erkrankung, wie vom Prüfarzt bewertet durch RECIST v1.1.</p>

ARIEL3 Progressionsfreies Überleben 1 - invPFS

(erhoben durch den Prüfarzt; investigator assessed progression-free survival 1, **invPFS1**)

In ARIEL3 wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt vom Prüfarzt festgestellt und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (+ 1 Tag) gemäß der RECIST v1.1-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Scans oder Todesfälle, die vor dem Beginn der Folgetherapie oder innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Studienbehandlung datiert waren. Patientinnen ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten (radiologischen) Tumorbeurteilung zensiert. Patientinnen, die aus der Studie ausgetreten sind, ohne eine Progression erfahren zu haben, oder Patientinnen ohne post-Baseline Tumorbeurteilung, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist **die ITT-Population**.

Bei der Randomisierung wurden folgende Strata zur Bestimmung des Behandlungseffekts (Log-Rank Test) eingesetzt:

- HRD-Klassifikation gemäß des CTA (BRCA-Mutation im Tumorgewebe oder non-tBRCA HRD-Mutation oder Biomarker-negativ),
- Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Platin-basierten Regimes und der Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder mehr als 12 Monate) sowie
- das beste Ansprechen auf das unmittelbar vor Einleitung der Erhaltungstherapie mit Rucaparib erhaltene Platin-basierte Regime (vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß RECIST und/ oder GCIG CA-125).

Die Analyse des Tumors erfolgte jeweils in der Screeningphase der Studie (Tag -28 bis Tag -1), in der Behandlungsphase (Zyklus 3+ Tag 1, jede 12. Kalenderwoche) sowie in der Nachbeobachtungsphase (bei Abbruch der Behandlung, bei Tag 28 des Follow-up und als Langzeitbeobachtung alle 12 Wochen, siehe ebenso Krankheitsbewertung).

Das durch den Prüfarzt erhobene PFS wurde anhand der Kaplan-Meier Methode evaluiert. Hier wurde für den Vergleich des PFS zwischen Rucaparib und Placebo, als Äquivalent für die vom G-BA definierte zVT „Beobachtendes Abwarten“, ein stratifizierter Log-Rank Test (95%-KI, p-Wert) als Hauptanalyse verwendet. Zudem wurde ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zur Berechnung des Hazard Ratio (95%-KI, p-Wert) zwischen den Behandlungsgruppen angewandt. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.

Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Für diesen Endpunkt wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse für die **ITT-Population** nach der Kaplan-Meier Methode vorgenommen und mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests ausgewertet. Die folgenden *a priori* festgelegten Analysen der folgenden Punkte und deren Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes invPFS wurden durchgeführt:

- Stratifizierung,
- Zensur der Verteilung,
- Interaktion zwischen Behandlung und HRD-Status.

ARIEL3 Progressionsfreies Überleben 1 - irrPFS

(erhoben durch eine unabhängige radiologische Begutachtung, Progression-free survival assessed by independent radiologic review – **irrPFS1**)

In ARIEL3 wurde eine verblindete, unabhängige radiologische Beurteilung der Tumorprogression, gemäß RECIST v1.1, als eigenständiger, sekundärer Endpunkt zur Unterstützung des primären Endpunktes invPFS durchgeführt. Das irrPFS wurde definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (+1 Tag), festgestellt durch eine unabhängige radiologische Beurteilung, oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Scans oder Todesfälle, die vor dem Beginn der Folgetherapie oder innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Studienbehandlung datiert waren. Patientinnen ohne dokumentierte Progression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten (radiologischen) Tumorbeurteilung, vor Beginn einer späteren Krebsbehandlung oder innerhalb von 90 Tagen nach Behandlungsende zensiert. Patientinnen, die aus der Studie ausgetreten sind, ohne eine Progression erfahren zu haben, oder Patientinnen ohne post-Baseline Tumorbeurteilung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist die **ITT-Population**.

Für diesen sekundären Endpunkt wurden die gleichen statistischen Tests wie für den primären Endpunkt invPFS angewandt. Das durch die unabhängige radiologische Beurteilung erhobene irrPFS wurde anhand der Kaplan-Meier Methode evaluiert. Hier wurde für den Vergleich des PFS zwischen Rucaparib und Placebo ein stratifizierter Log-Rank Test (95%-KI, p-Wert) als Hauptanalyse verwendet. Zudem wurde ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zur Berechnung des Hazard Ratio (95%-KI, p-Wert) zwischen den Behandlungsgruppen angewandt. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.

ARIEL3 Zeit bis zum zweiten Progress (Progression-free survival 2, PFS2)

In ARIEL3 wurde das progressionsfreie Überleben 2 als weiterer sekundärer Endpunkt erhoben. PFS2 wurde vom Prüfarzt festgestellt und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer zweiten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Das zweite Ereignis von PFS konnte ein dokumentiertes Ereignis gemäß den RECIST Richtlinien oder ein Ereignis symptomatischer/ klinischer oder CA-125-Progression gewesen sein.

Die relevante Population für die Analyse dieses Endpunktes ist die **ITT-Population**.

Die Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Progresses wurde mittels der Kaplan-Meier Methode evaluiert. Für den Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo wurde ein stratifizierter Log-Rank Test (95%-KI, p-Wert) angewandt. Zusätzlich wurde für den Vergleich des PFS2 zwischen Rucaparib und Placebo ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zur Berechnung des Hazard Ratios (95%-KI, p-Wert) zwischen den Behandlungsgruppen angewandt.

Für die Evaluierung des PFS2 wird, entgegen des Datenschnitts vom April 2017 für alle weiteren Wirksamkeitsanalysen, **der aktuellste Datenschnitt vom 31. Dezember 2017** verwendet.

Im Protokoll wurde vorab festgelegt, dass die Daten der Wirksamkeitsanalysen (außer PFS2) auszulesen waren, wenn bei einer ausreichenden Anzahl der Patientinnen (70%) ein entsprechendes Ereignis innerhalb der primären Wirksamkeitsanalyse (PFS1 - Krankheitsprogression nach Beginn der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, Rucaparib oder Placebo) auftrat. Dies geschah am 15. April 2017, dem Datenschnitt der Wirksamkeitsstudien innerhalb der ARIEL3. Alle Daten bis einschließlich des 15. April 2017 wurden aufbereitet und gesammelt, bevor die Verblindung aufgehoben wurde (spezifiziert im CSP und SAP).

Innerhalb der ARIEL3-Studie wurden keine Zwischenanalysen für die primäre Wirksamkeit spezifiziert, sodass die Daten der Wirksamkeit nur einmal ausgelesen und bewertet wurden.

Die einzige noch fortlaufende Wirksamkeitsanalyse ist die Evaluierung des Gesamtüberlebens. Innerhalb des statistischen Analyseplans und des klinischen Studienberichts wurde festgelegt, dass die Ergebnisse des Gesamtüberlebens erst ausgewertet werden, wenn ausreichend ausgereifte Daten vorhanden sind. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für alle anderen Wirksamkeitsanalysen vom 15. April 2017 wurde das Gesamtüberleben als eine Interimsanalyse ausgewertet. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens wird in drei Jahren erwartet. Dies wurde auch mehrfach der EMA kommuniziert.

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

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, CTA: tumor tissue analysis; MRT: Magnetresonanztomografie; PET Positronen-Emissions-Tomografie; CT: Computertomografie, GCIG: Gynecologic Cancer Inter Group.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mit Hilfe 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 den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 1, erhoben durch den Prüfarzt (invPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 1, Kontrolle durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (irrPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 2, erhoben durch den Prüfarzt (invPFS2), 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
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das **progressionsfreie Überleben (PFS1)** ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der Progress wurde von einem Prüfarzt und zudem durch eine unabhängige radiologische Tumorbeurteilung (durch ein unabhängiges radiologisches Komitee) nach den RECIST Kriterien bewertet. Patientinnen, die weiterhin am Leben waren, oder beim letzten Datenschnitt progressionsfrei waren, wurden für die statistische Auswertung zensiert.

Durch die zweifache Überprüfung des Progressionszeitpunktes durch verblindete Prüfarzte führt die Untersuchung dieses primären Endpunktes zu einem geringen Verzerrungspotenzial.

Die **Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)** ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur zweiten objektiven Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt, oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte auf Basis der **ITT-Population**. Aufgrund der Anwendung adäquater statistischer Methoden und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung wird das Verzerrungspotenzial dieses supportiven Endpunktes ebenfalls als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird damit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als niedrig eingestuft.

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.

Ergebnisdarstellung für den primären Endpunkt invPFS1Tabelle 4-21: Ergebnisse für invPFS1 für die **ITT-Population**, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	234	62,4	10,8 [8,3; 11,4]	167	88,4	5,4 [5,3; 5,5]	0,365 [0,295; 0,451]	< 0,0001

N: Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.

Der primäre Endpunkt wurde mit einem hoch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Rucaparib und Placebo erreicht. Placebo als Kontrollarm der Studie ARIEL3 stellt dabei die definierte zVT „Beobachtendes Abwarten“ für diesen und die weiteren Endpunkte dar. Die ermittelten Werte des stratifizierten Log-Rank Tests wurden mittels des Cox Hazard Proportional Models bestätigt.

Für die Rucaparib-Gruppe der **ITT-Population** konnte eine eindeutig signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (stratifizierter Log-Rank Test, $p < 0,0001$) gezeigt werden. Das mediane invPFS betrug dabei 10,8 Monate (95%-KI [8,3;11,4]) für die Rucaparib-Gruppe und 5,4 Monate (95%-KI [5,3; 5,5]) für die Placebo-Gruppe. Damit zeigte sich eine doppelt so lange Zeit ohne Progress für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Nach einem halben bzw. ganzen Jahr zeigte sich mit 67,9% bzw. 44,6% weiterhin ein Vorteil für die mit Rucaparib behandelten Patientinnen (Placebo: 36,4% bzw. 8,8%). Nach 18 bzw. 24 Monaten waren immer noch 32,0% und 26,0% der Patientinnen progressionsfrei, wohingegen in der Placebo-Gruppe lediglich 5,8% bzw. 2,6% der Patientinnen kein Anzeichen eines Progresses zeigten. Eine Behandlung mit Rucaparib verringerte demnach das Risiko eines Progresses um 63,5%, was durch das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model mit einem hohen Signifikanzniveau gezeigt werden konnte (HR 0,365; 95%-KI [0,295; 0,451]; $p < 0,0001$).

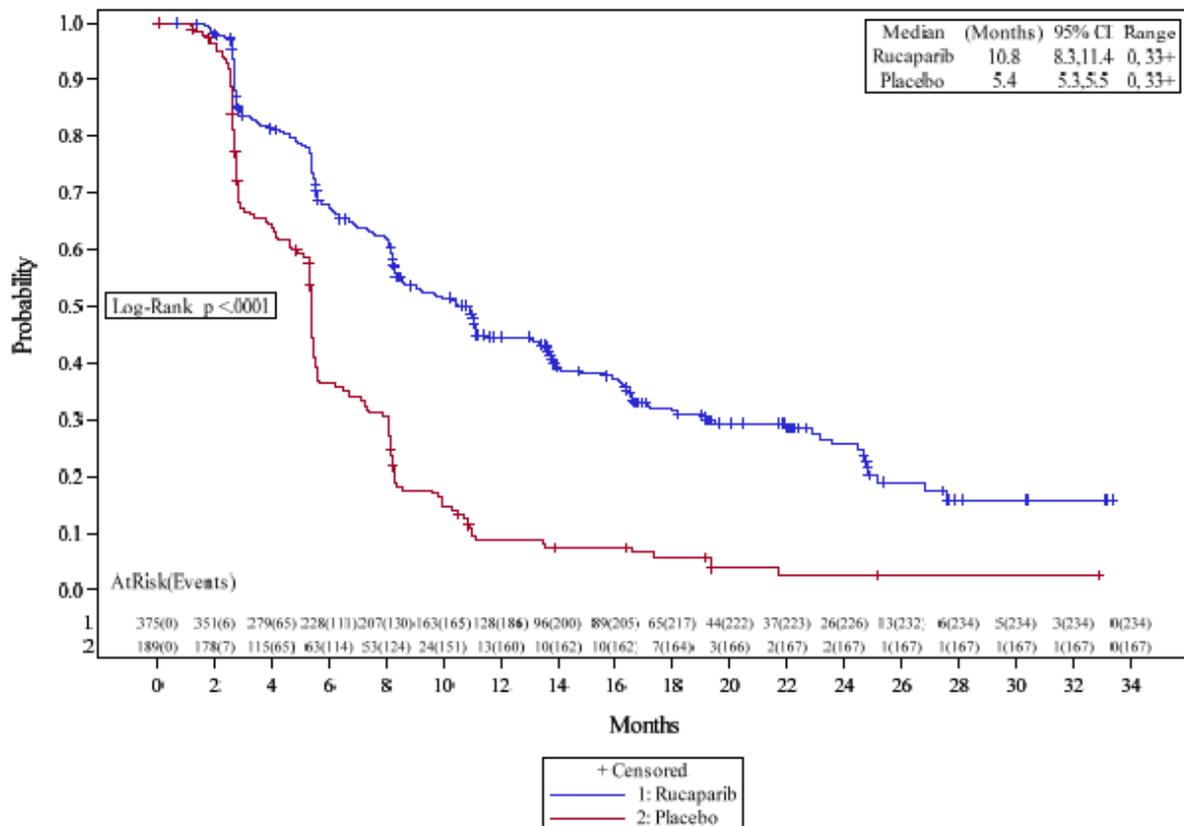


Abbildung 4-5: Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt aufgenommen (invPFS) – ITT-Population

Zusätzliche Auswertungen

Der in der **ITT-Population** beobachtete Nutzen war nicht allein durch die Ergebnisse der tBRCA-Population bedingt, wie durch ein verlängertes medianes invPFS in den zusätzlich untersuchten non-tBRCA-LOH+ und non-tBRCA-LOH--Subgruppen belegt wurde. Die Ergebnisse wurden durch eine supportive Analyse mittels eines Cox Proportional Hazard Models bestätigt (HR 0,440; 95%-KI [0,294; 0,657]; $p < 0,0001$ für non-tBRCA-LOH+). Eine Verbesserung des invPFS1 wurde ebenso für die non-tBRCA-LOH- - bzw. non-tBRCA-LOH-unbekannt-Gruppen durch Kombination mit einem stratifizierten Log-Rank Test ($p = 0,0004$ bzw. $p = 0,0003$) bestätigt.

Sensitivitätsanalysen

Für diesen Endpunkt wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für die **ITT-Population** nach der Kaplan-Meier Methode vorgenommen und mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests ausgewertet. Die *a priori* festgelegten Analysen der folgenden Punkte und deren Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes invPFS wurden durchgeführt:

- Zensur der Verteilung,
- Stratifizierung,
- Interaktion zwischen Behandlung und HRD-Status.

Zensur - Einfluss der Berücksichtigung aller Tumorscans und Todesfälle

Tabelle 4-22: Ergebnisse für invPFS1 für die ITT -Population aus der Sensitivitätsanalyse (Zensur: Einbeziehung aller Tumorscans und Todesfälle), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib		Placebo (Beobachtendes Abwarten)		Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	Median (Monate)	[95%-KI]	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert ^a
ITT	10,4	[8,3; 11,1]	5,4	[5,3; 5,5]	0,384	[0,313; 0,471]	<0,0001

^a stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model

Die Kaplan-Meier Kurve und das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank Tests sowie die Anwendung des Cox Proportional Hazard Models zeigen, dass die erste implementierte Zensierungsvorgabe (Einbezug aller Tumorscans und Todesfälle) für die Analyse des primären Endpunktes in der **ITT-Population** nur einen minimalen und vernachlässigbaren Einfluss auf die Evaluierung des PFS besaß. Es ist weiterhin auf eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit infolge der Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo (Beobachtendes Abwarten) zu erkennen.

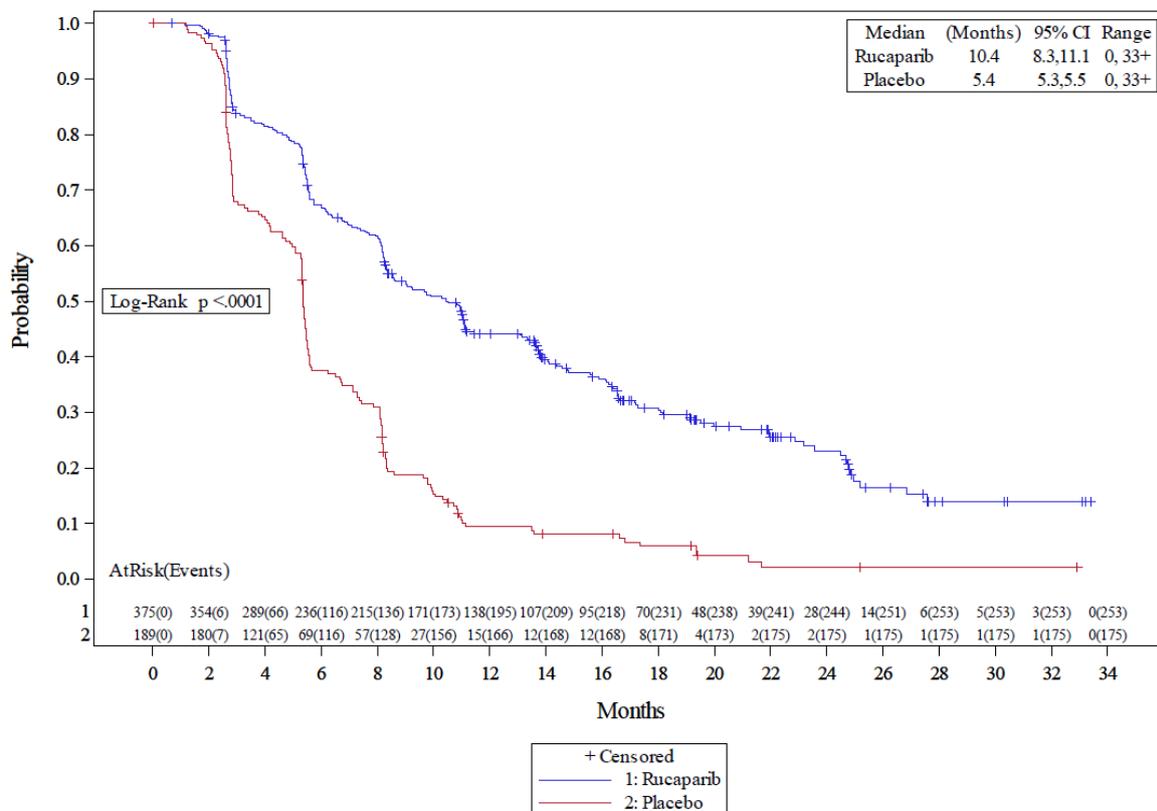


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Berücksichtigung aller Tumorscans und Todesfälle zur Beurteilung des invPFS - ITT-Population

Einfluss von klinischen Progressionen als Ereignis

Weiterhin wurde ein zweiter Teil der Sensitivitätsanalyse hinzugefügt, um den Einfluss einer klinischen Progression als ein PFS-Ereignis zu untersuchen. Für die **ITT-Population** ist das Ergebnis der Kaplan-Meier Analyse und das zugehörige Cox Proportional Hazard Model dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnis für invPFS1 für die **ITT-Population** aus der Sensitivitätsanalyse (Einbeziehung klinischer Progressionen als Ereignis), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib		Placebo (Beobachtendes Abwarten)		Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	Median (Monate)	[95%-KI]	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert ^a
ITT	10,4	[8,3; 11,1]	5,4	[5,1; 5,5]	0,364	[0,296; 0,448]	<0,0001

^a stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model

Die Einbeziehung einer klinischen Progression als Ereignis hat, wie die betreffenden Werte aus Tabelle 4-23 zeigen, kaum Einfluss auf die Ergebnisse des primären Endpunktes. Der Vorteil der Erhaltungstherapie mit Rucaparib ist weiterhin bedeutend und statistisch signifikant (p < 0,0001).

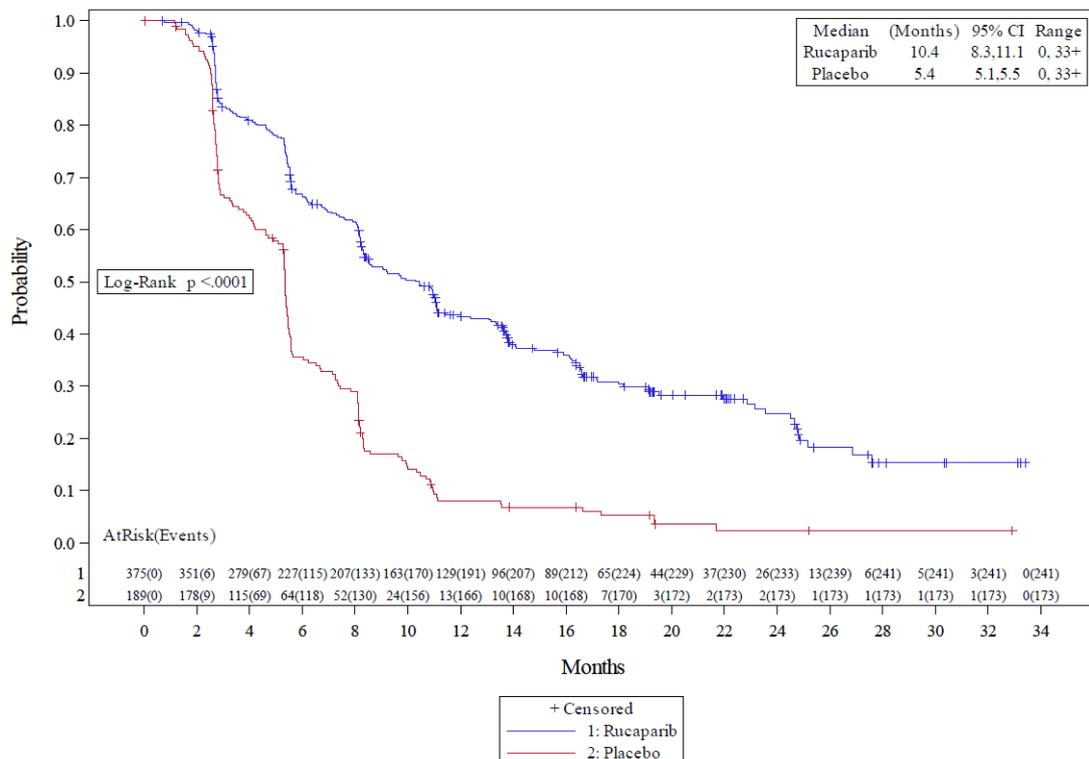


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Einbeziehung klinischer Progressionsereignisse zur Beurteilung des PFS - **ITT-Population**

Einfluss der Stratifizierung in unterschiedliche Behandlungsgruppen

Eine Sensitivitätsanalyse des invPFS anhand der tatsächlichen Randomisierungszuordnung wurde ebenfalls durchgeführt, da ca. 20% der Patientinnen in der **ITT-Population** falsch zugeordnet waren (im Vergleich zu den während der Randomisierung gesammelten eCRF-Daten).

Tabelle 4-24: Ergebnis für invPFS1 für die **ITT-Population** aus der Sensitivitätsanalyse (tatsächliche Randomisierungszuweisung), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib		Placebo (Beobachtendes Abwarten)		Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	Median (Monate)	[95%-KI]	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert ^a
ITT	10,8	[8,3; 11,4]	5,4	[5,3; 5,5]	0,342	[0,276; 0,424]	<0,0001

^a stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model

Für die **ITT-Population** waren sowohl der stratifizierte Log-Rank Test als auch das jeweils betreffende Cox Proportional Hazard Model nahezu identisch mit der primären Wirksamkeitsanalyse. Demnach hatte die Fehllokalisierung nur minimale Auswirkungen auf die Auswertung des invPFS und es wurde bestätigt, dass die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo (Beobachtendes Abwarten) eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit ermöglicht.

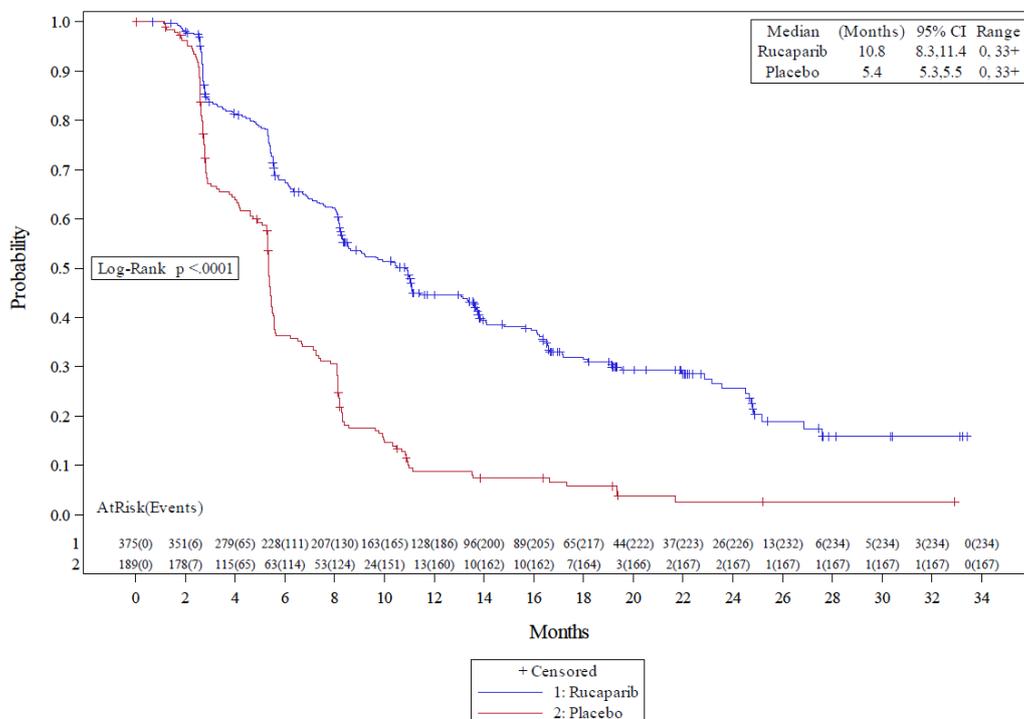


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für den primären Endpunkt invPFS unter Berücksichtigung fehlerhafter Zuordnung von Patientinnen zur Beurteilung des PFS - **ITT-Population**

Interaktion zwischen Behandlung und HRD-Status

Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem HRD-Status wurde mittels des Cox Proportional Hazard Models untersucht. Über alle drei Populationen (tBRCA, non-tBRCA-LOH+ und non-tBRCA-LOH-) hinweg konnte ein Unterschied in der Behandlung detektiert werden ($p = 0,0078$). Die gemeinsame Analyse der non-tBRCA-LOH+ und non-tBRCA-LOH—Subgruppen konnte keine statistische Signifikanz aufzeigen ($p = 0,4106$).

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt irrPFS1

Tabelle 4-25: Ergebnis für irrPFS1 (**ITT-Population**) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
ITT	165	44,0	13,7 [11,0; 19,1]	133	70,4	5,4 [5,1; 5,5]	0,354 [0,278; 0,467] < 0,0001

N: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.

Tabelle 4-26: Zusammenfassung statistischer Daten aus der **ITT-Population** des Endpunktes progressionsfreies Überleben 1 (invPFS und irrPFS), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

invPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		irrPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
10,8 vs. 5,4 [8,3; 11,4] vs. [5,3; 5,5] ($p < 0,0001$) ^a	0,365 [0,295; 0,451] ($p < 0,0001$) ^b	13,7 vs. 5,4 [11,0; 19,1] vs. [5,1; 5,5] ($p < 0,0001$) ^a	0,354 [0,278; 0,467] ($p < 0,0001$) ^b

^a Stratifizierter Log-Rank Test.
^b Cox Proportional Hazard Model.

Das Ergebnis dieses sekundären Endpunktes diente als zusätzlicher Nachweis für eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib. Zugleich diente diese Beurteilung als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus dem invPFS. Die Analysen mit einem stratifizierten Log-Rank Test und einem

stratifizierten Cox Hazard Proportional Model konnten einen signifikanten Nutzen in Bezug auf die Verlängerung der Zeit bis zu einem Krankheitsprogress unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo (Beobachtendes Abwarten) aufzeigen.

Für die **ITT-Population** zeigte sich anhand des stratifizierten Log-Rank Tests eine signifikante Verbesserung für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden ($p < 0,0001$). Die mediane progressionsfreie Zeit, bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Komitee, zeigte mit Werten von 13,7 Monaten (95%-KI [11,0; 19,1]) für die Rucaparib-Gruppe einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (5,4 Monate; 95%-KI [5,1; 5,5]). Das progressionsfreie Überleben ist somit für Patientinnen unter Rucaparib im Vergleich zu Placebo mehr als verdoppelt. Über einen Zeitraum von sechs bzw. 12 Monaten zeigten 71% bzw. 53% der Patientinnen der **ITT-Population** unter Rucaparib einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Placebo (36,3% bzw. 16,9%). 45,1% bzw. 40,1% der Patientinnen unter Rucaparib waren noch nach 18 bzw. 24 Monaten progressionsfrei, der prozentuale Anteil der Patientinnen in der Placebo-Gruppe lag bei 10,8% bzw. 8,7%. Rucaparib reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression um 65%, was mittels des Cox Proportional Hazard Model gezeigt werden konnte (HR 0,354; 95%-KI [0,278; 0,467]; $p < 0,0001$).

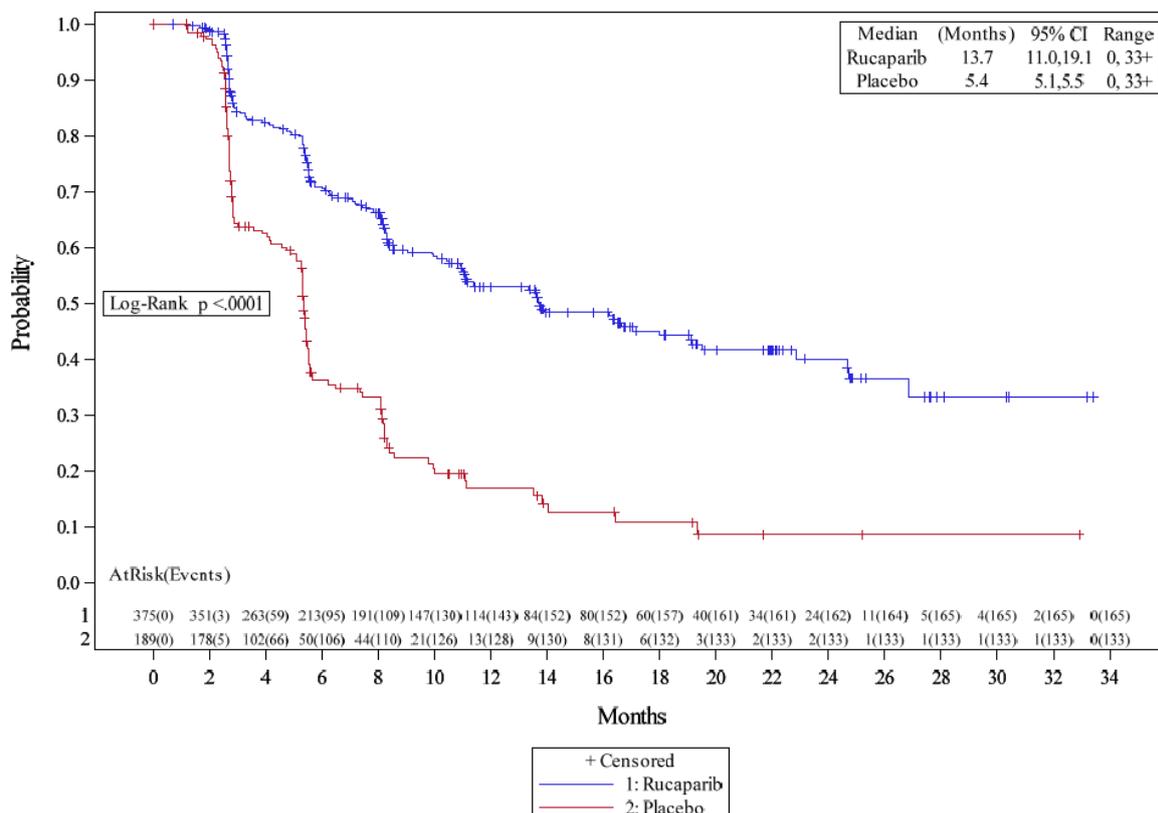


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (unabhängige radiologische Tumorbeurteilung, irrPFS) – **ITT-Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt PFS1 (invPFS und irrPFS):

Eine weitere Beurteilung der Ergebnisse des durch den Prüfarzt erhobenen progressionsfreien Überlebens erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Komitee. Diese Ergebnisse waren

mit den Ergebnissen des Prüfarztes konsistent. Für die betrachtete **ITT-Population** zeigte sich ein hoch signifikanter Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und damit der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die mediane Zeitspanne, ermittelt aus der Kaplan-Meier Kurve, ist mit der medianen Zeitspanne der invPFS-Evaluation vergleichbar. Insbesondere in Hinblick auf das Krankheitsbild von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit nach Erhalt der Chemotherapie für die betreffenden Patientinnen von hoher Bedeutung. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigten, dass keine der den Endpunkt PFS1 möglicherweise beeinflussenden Größen einen nennenswerten Einfluss auf die erhaltenen Werte hatte.

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt PFS2

Der intermediäre Endpunkt PFS2 lieferte einen zusätzlichen Nachweis hinsichtlich der klinisch bedeutsamen Verbesserung über den 1. Progress der Erkrankung hinaus. PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des zweiten Krankheitsprogresses (festgestellt nach RECIST v1.1-Kriterien durch den Prüfarzt), oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache.

Nach Erhaltungstherapie mit Rucaparib zeigten Patientinnen aus der **ITT-Population** eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Rezidivs/ Progressionsereignisses (PFS2) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Beobachtendes Abwarten).

Tabelle 4-27: Ergebnis für PFS2 (**ITT-Population**), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
ITT	233	59,5	21,0 [18,9; 23,6]	133	70,9	16,5 [15,2; 18,4]	0,656 [0,528; 0,816] 0,0002

N: Anzahl an Patientinnen im Behandlungsarm mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil zensierter Patientinnen mit einem Ereignis.

59,5% der Patientinnen aus der **ITT-Population**, die Rucaparib erhielten, erfuhren ein zweites Rezidiv oder verstarben während der Erhaltungstherapie, zusätzlich wurden 152 Patientinnen (40,5%) gemäß den vorgegebenen Richtlinien für die Auswertung dieses Endpunktes zensiert. Verglichen mit den Ereignissen in der Rucaparib-Gruppe erlitten in der Placebo-Gruppe 70,9% (134/ 189) der Patientinnen einen zweiten Progress oder verstarben während der Erhaltungstherapie, weitere 55 Patientinnen (29,1%) wurden gemäß den vorgegebenen Richtlinien zensiert. Eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zu einem zweiten Krankheitsprogress konnte in der Rucaparib-Gruppe beobachtet werden (21,0 Monate

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

(95%-KI [18,9; 23,6 Monate]). In der Placebo-Gruppe waren es im Vergleich 16,5 Monate (95%-KI [15,2; 18,4 Monate]). Dies wurde durch eine stratifizierte Log-Rank Analyse gezeigt ($p = 0,0001$). Im Einklang mit den Ergebnissen konnte, trotz hoher Zensierungsrate, unterstützend mit einem Cox Proportional Hazard Model eine statistisch signifikante Risikoreduktion (ca. 34%) für einen zweiten Progress bei der Behandlung mit Rucaparib als Erhaltungstherapie ermittelt werden (HR 0,656; 95%-KI [0,528; 0,816]; $p = 0,0002$).

Obwohl ein jüngerer Datensatz auf Basis des **Datenschnitts vom 31.12.2017** im Vergleich zum primären Wirksamkeits-Datenschnitt am 15.04.2017 vorliegt, der für die ursprüngliche Analyse verwendet wurde, waren die Zensierungsrate weiterhin relativ hoch. **Eine finale Analyse** des PFS2 wird zum Zeitpunkt der Auswertung des Gesamtüberlebens angestrebt.

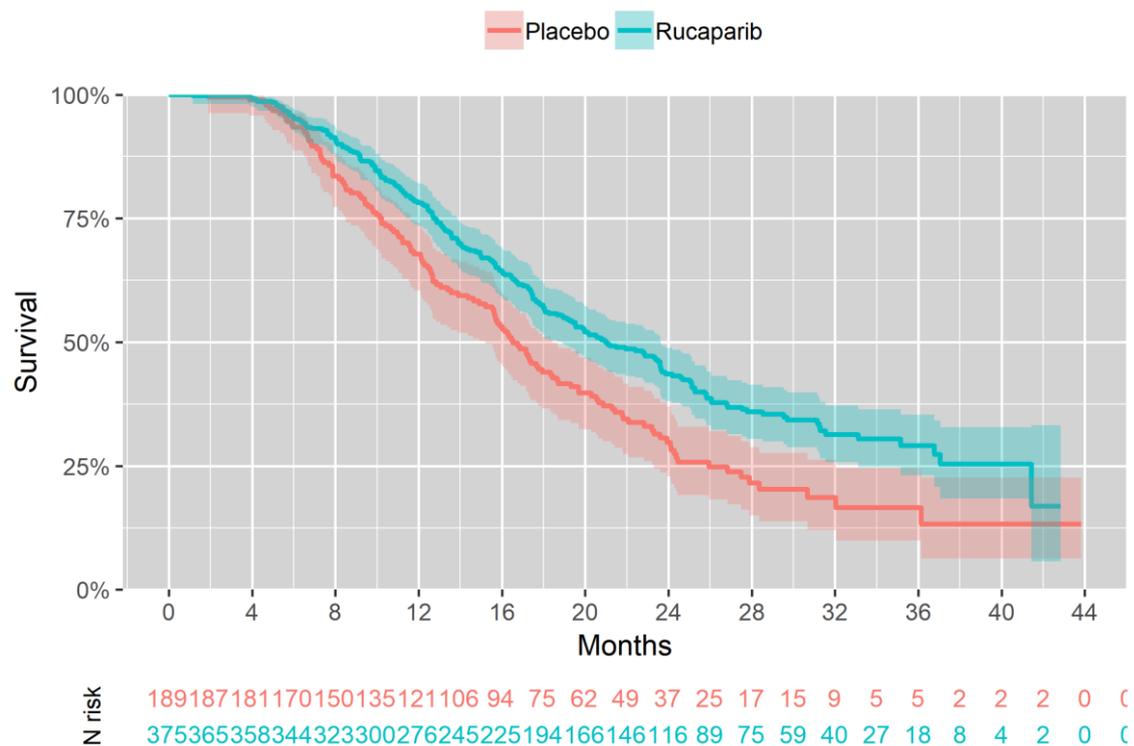


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben 2 (erhoben durch den Prüfarzt) – ITT-Population

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt PFS2:

Wie bereits beim primären Endpunkt PFS1 (invPFS und irrPFS) zeigte die Erhaltungstherapie mit Rucaparib gegenüber Placebo und damit der zVT „Beobachtendes Abwarten“ einen signifikanten Vorteil der medianen Zeit bis zu einem zweiten Krankheitsprogress oder Tod (Rucaparib: 21,0 Monate; Placebo: 16,5 Monate). Es konnte neben der verlängerten medianen Zeit auch das Risiko eines Rezidivs oder Todes durch Rucaparib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verringert werden (ca. 34%; HR 0,656; 95%-KI [0,528; 0,816]; $p = 0,0002$). Mit besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Unheilbarkeit der Krankheit, lebenslang wiederkehrende Rezidive, fortlaufend verkürzte Zeit bis zu einer Folgetherapie) ist eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit, auch über Folgetherapien hinweg, ein für die betroffenen Patientinnen

hoch bedeutsamer Vorteil. Mit dem Auftreten eines Rezidivs ist gleichzeitig der Beginn einer Anti-Krebs-Behandlung, meist in Form Platin-haltiger Chemotherapien, assoziiert, womit sehr häufig eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergehen kann. Diesen Folgen kann durch Verlängerung der progressionsfreien Zeit entgegengewirkt werden, wobei sich Krankheitslast und Gesundheitszustand über einen im Vergleich zu Placebo längeren Zeitraum nicht verschlechtern. Rucaparib als Erhaltungstherapie kann nicht nur die Zeit bis zu einem weiteren Rezidiv verzögern, sondern ermöglicht auch eine Verbesserung der Tumorlast und des Gesundheitszustandes innerhalb dieser Zeit.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4.1.3 Folgetherapien – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Folgetherapien – RCT

Studie	Operationalisierung
ARIEL3	<p>Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST):</p> <p>Die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. In der pivotalen Studie ARIEL3 war die Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Krebs-Behandlung definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der ersten nachfolgenden Anti-Krebs-Behandlung (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn einer auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert.</p> <p>Die Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie wurde mittels der Kaplan-Meier Methode (95%-KI) geschätzt. Für den Vergleich von Placebo, als Äquivalent zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, und Rucaparib wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle (HR, 95%-KI, p-Wert, Signifikanzniveau $p < 0,05$) verwendet.</p> <p>Der Endpunkt wurde in der ITT-Population während des 28 Tage Follow-up Zeitraums und während der Langzeitnachbeobachtung erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.</p>
ARIEL3	<p>Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie (TSST):</p> <p>In der pivotalen Studie ARIEL3 war die Zeit bis zum Beginn der zweiten nachfolgenden Anti-Krebs-Behandlung nach Erhalt der Studienmedikation in ARIEL3 definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dosis der zweiten nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn einer zweiten auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert.</p> <p>Die Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie wurde mittels der Kaplan-Meier Methode (95%-KI) geschätzt. Für den Vergleich von Placebo, als Äquivalent zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, und Rucaparib wurden stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle (HR, 95%-KI, p-Wert, Signifikanzniveau $p < 0,05$) verwendet.</p> <p>Wie auch beim Endpunkt TFST wurde der Endpunkt TSST in der ITT-Population während des 28 Tage Follow-up Zeitraums und während der Langzeitnachbeobachtung erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.</p>
ARIEL3	<p>Chemotherapiefreies Intervall (CFI)</p> <p>In der pivotalen Studie ARIEL3 war das chemotherapiefreie Intervall definiert als die Zeit (in Monaten) seit der letzten Dosis des jüngsten Chemotherapie-Regimes bis zum Datum der ersten Dosis der auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie (+1 Tag). Patientinnen ohne dokumentierten Beginn</p>

einer auf die Studienmedikation folgenden Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung zensiert.

Das chemotherapiefreie Intervall wurde mittels der Kaplan-Meier Methode (95%-KI) eingeschätzt. Für den Vergleich von Placebo, als Äquivalent zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, und Rucaparib wurden die gleichen statistischen Test wie beim primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (stratifizierte Log-Rank Tests und stratifizierte Cox Proportional Modelle [HR, 95%-KI, p-Wert, Signifikanzniveau $p < 0,05$]) verwendet.

Der Endpunkt CFI wurde in der **ITT-Population** erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der zweiten Folgetherapie, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Chemotherapiefreies Intervall, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt kann das Verzerrungspotenzial auf Basis der Informationen im Anhang 4-F des Modul 4B für die ARIEL3 Studie auf Studienebene als niedrig bewertet werden. TFST und TSST erfassen die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten klinisch bestätigten Progress mit der daraufhin folgenden Notwendigkeit für eine Folgetherapie oder dem Versterben der Patientinnen. TFST/ TSST dokumentieren den Beginn der Folgetherapie, die infolge eines Rezidivs notwendig wurde. Insgesamt wurde für TFST, TSST und CFI das ITT-Prinzip unter Verwendung geeigneter statistischer Verfahren adäquat umgesetzt. Eine Auflistung über die verwendeten Folgetherapien liegt vor und ist in der Ergebnisbeschreibung mit eingefasst. Insgesamt gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für die Endpunktkategorie „Folgetherapien“ (TFST, TSST und CFI) wird daher das Verzerrungspotenzial insgesamt als „niedrig“ eingeschätzt.

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

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt TFST

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung der ersten Folgetherapie (TFST), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ITT-Population**

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	227	60,5	12,5 [11,5;15,5]	164	86,8	7,4 [6,5;8,7]	0,432 [0,350;0,533]	< 0,0001

N: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.

Die mediane Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST) konnte in der **ITT-Population** (12,5 Monate, 95%-KI [11,5; 15,5]) durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur Placebo-Gruppe (7,4 Monate, 95%-KI [6,5; 8,7]) signifikant verlängert werden (stratifizierter Log-Rank Test $p < 0,0001$). Das Risiko einer notwendig werdenden Folgetherapie konnte durch die Einnahme von Rucaparib dabei um etwa 56% reduziert werden (stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model: HR 0,432; 95%-KI [0,350;0,533]; $p < 0,0001$).

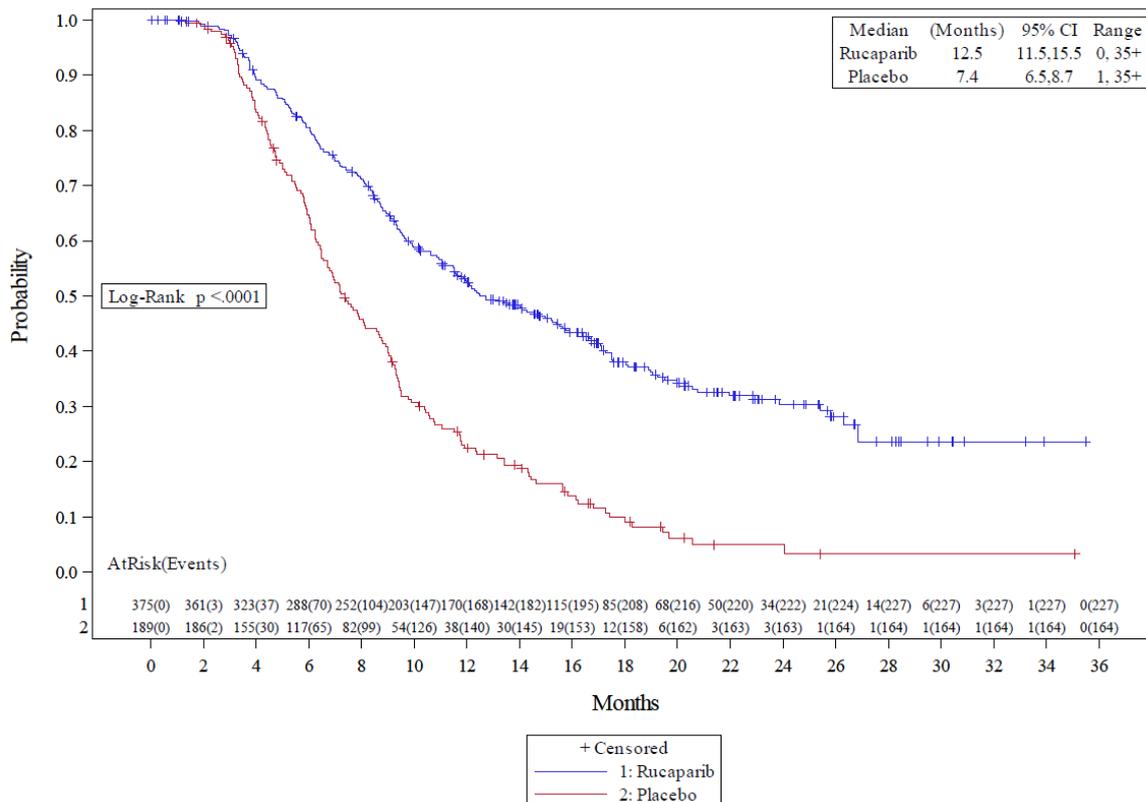


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes TFST – **ITT-Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt TFST:

Für den Endpunkt TFST zeigte sich ein signifikant positiver Einfluss der Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und damit im Vergleich zu zVT „Beobachtendes Abwarten“. Rucaparib verringerte dabei das Risiko einer vorzeitigen Initiierung einer notwendigen ersten Folgetherapie um mehr als 50% im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Dies ist insbesondere in der Indikation Ovarialkarzinom, in der die Patientinnen unter den immer kürzer werdenden chemotherapiefreien Intervallen leiden, ein wichtiger und patientenrelevanter Aspekt, der für den Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib spricht.

Art der Folgetherapien nach rezidivierter Krankheit

Patientinnen, die nach Erhalt von Rucaparib als Erhaltungstherapie einen Krankheitsprogress zeigten, wurden einer Folgebehandlung unterzogen. Nach Erhalt der ersten folgenden Anti-Krebs-Therapie konnte die Behandlung mit Rucaparib fortgesetzt werden. Diese Patientinnen wurden, im Falle eines zweiten Rezidivs, für die Evaluierung des Endpunktes „TSST“ eingeschlossen.

Patientinnen wurden in die Langzeitnachbeobachtung eingeschlossen und die nachfolgenden Therapielinien dokumentiert. Die Studie ist nach wie vor fortlaufend, zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (31. Dezember 2017) existierten bei 17% der Patientinnen unter Rucaparib und 10% unter Placebo (Beobachtendes Abwarten) noch keine Daten zu einer möglichen Antikrebs-Behandlung nach Erhalt von Rucaparib als Erhaltungstherapie. Gründe dafür sind folgende:

- Die Patientinnen haben noch keine Anti-Krebs-Behandlung erhalten.
- Die Patientinnen wurden der Palliativmedizin zugeführt.
- Die Patientinnen waren nicht mehr Teil der Langzeitnachbeobachtung.
- Die Patientinnen verstarben vor Beginn einer ersten Folgetherapie.

Patientinnen, die eine erste Folgetherapie begannen, wurden größtenteils einer Chemotherapie unterzogen. Wie für Patientinnen mit platin sensitivem Eileiterkarzinom zu erwarten war, wurden Platin-haltige Therapien in Form von Doubletten benutzt (43,5% der Patientinnen unter Rucaparib, 36,6% unter Placebo). 26,3% der Patientinnen des Interventionsarms und 28,0% der Patientinnen aus dem Kontrollarm wurden Platin-freien Chemotherapien unterzogen (Monotherapien oder alternative Chemotherapie-Kombinationen). Nachfolgende Tabelle stellt die verschiedenen Formen und Häufigkeiten für die **ITT-Population** dar.

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

Tabelle 4-33 Übersicht über die angewandten Folgetherapien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib	Placebo (Beobachtendes Abwarten)
Anzahl an Patientinnen	375 (100)	189 (100)
Anzahl an Patientinnen, die die Studienbehandlung abgebrochen haben	315 (84,0)	184 (97,4)
Anzahl an Patientinnen, die für eine Folgetherapie geeignet waren ^a	308 (82,1)	182 (96,3)
Anzahl an Patientinnen ohne eine Folgetherapie, n(%)	53 (17,2)	18 (9,9)
Platin-basierte Chemotherapie, n (%)		
Gesamt	134 (43,5)	66 (36,3)
Platin-Dublett	87 (28,2)	51 (28,0)
Platin-Dublett + Bevacizumab	16 (5,2)	3 (1,6)
Platin-Dublett + Hormontherapie	1 (0,3)	0
Platin-Dublett + Olaparib	5 (1,6)	9 (4,9)
Platin-Monotherapie	25 (8,1)	3 (1,6)
Nicht-Platin-basierte Chemotherapie, n (%)		
Gesamt	81 (26,3)	51 (28,0)
Doxorubicin	23 (7,5)	10 (5,5)
Doxorubicin + Trabectedin	8 (2,6)	7 (3,8)
Paclitaxel	16 (5,2)	9 (4,9)
Einzelreagenz-Chemotherapie ^b	10 (3,2)	6 (3,3)
Chemotherapie + Bevacizumab	15 (4,9)	9 (4,9)
Andere Chemotherapie-Kombinationen	9 (2,9)	10 (5,5)
PARP-Inhibitoren, n (%)		
Gesamt	6 (1,9)	22 (12,1)
Olaparib	2 (0,6)	9 (4,9)

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

Olaparib-Kombinationen/ andere ^c	2 (0,6)	5 (2,7)
Rucaparib	0 (0,0)	4 (2,2)
Niraparib	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere PARP-Inhibitoren	2 (0,6)	3 (1,6)
VEGF-Inhibitoren, n (%)		
Gesamt	2 (0,6)	0
Bevacizumab	1 (0,3)	0
Sorafenib	1 (0,3)	0
Hormontherapie, n (%)		
Gesamt	7 (2,3)	6 (3,3)
Immuntherapie, n (%)		
Gesamt	15 (4,9)	12 (6,6)
Immuntherapie ^d	13 (4,2)	10 (5,5)
Kombination von Immuntherapien	2 (0,6)	1 (0,5)
Andere Immuntherapien	0	1 (0,5)
Investigative Behandlung (unspezifiziert), n (%)		
Gesamt	3 (1,0)	5 (2,7)
Bestrahlung, n (%)		
Gesamt	4 (1,3)	1 (0,5)
Andere Behandlungen^e, n (%)		
Gesamt	3 (1,0)	1 (0,5)
<p>a) Patientinnen, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, wurden ausgeschlossen.</p> <p>b) Chlorambucil, Cyclophosphamid, Gemcitabin, Topotecan, Vinorelbin.</p> <p>c) Beinhaltet experimentelle PARP-Inhibitoren, Olaparib-Kombinationen mit Cediranib, Durvalumab, Pembrolizumab, Bestrahlungen.</p> <p>d) Beinhaltet Pembrolizuman, iph2201, Ipilumab + Nivolumab, PD-1-Inhibitore, PD-L1-Inhibitor.</p> <p>Prozentuale Angaben basieren auf denjenigen Patientinnen, die voraussichtlich für eine spätere Therapie in Frage kommen.</p> <p>e) HIPEC (Hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie)</p>		

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt TSST

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ITT-Population**

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	158	42,1	22,2 [19,1; 24,5]	98	51,9	18,1 [15,7;21,0]	0,701 [0,543;0,905]	0,0064

N: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.

In der **ITT-Population** betrug die mediane Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie 22,2 Monate (95%-KI [19,1-24,5]). Dies entspricht im Vergleich zu Placebo (18,6 Monate, 95%-KI [15,7; 21,0]) einer statistisch signifikanten Verlängerung um knapp vier Monate (stratifizierter Log-Rank Test $p = 0,0064$). Ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard Model zeigte eine Risikoreduktion für eine notwendig werdende zweite Folgetherapie von ca. 29% (HR 0,701, 95%-KI [0,543;0,905]; $p = 0,0064$). Rucaparib in der Erhaltungstherapie konnte somit das Risiko der Initiierung einer zweiten Anti-Krebs-Therapie signifikant reduzieren werden.

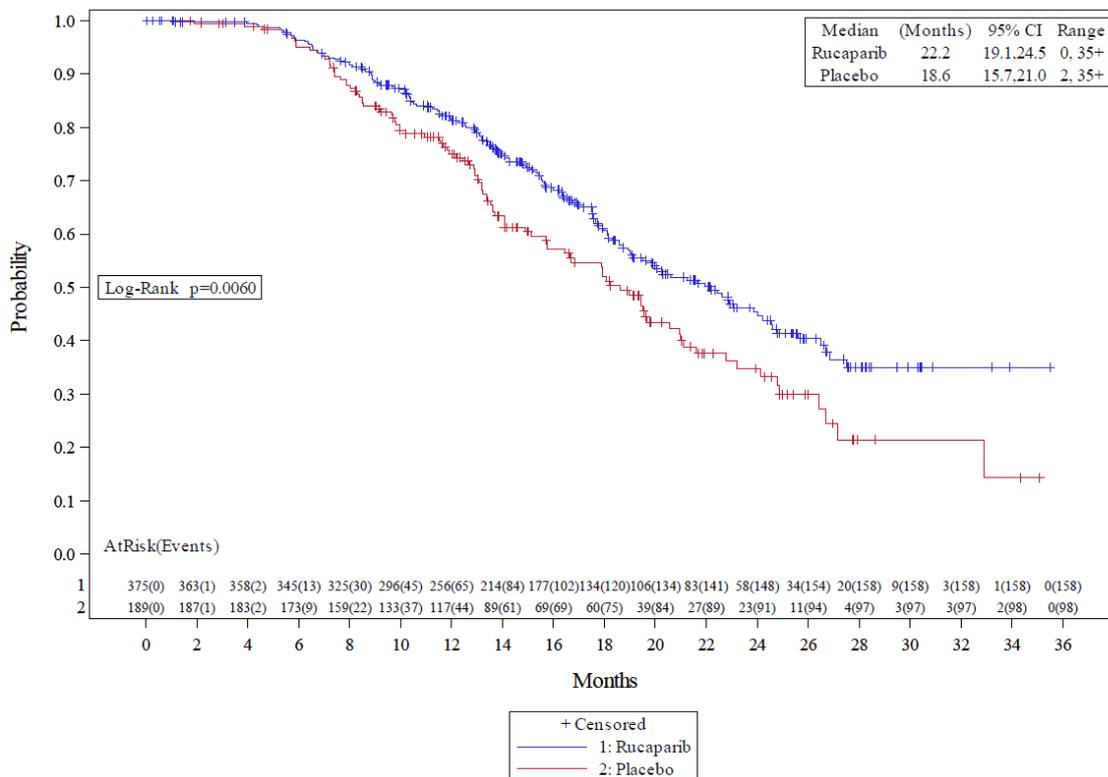


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes TSST – **ITT-Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt TSST:

Eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib konnte die Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie im Vergleich zu Placebo und damit der zVT „Beobachtendes Abwarten“ signifikant verlängern. Rucaparib verringerte das entsprechende Risiko um mehr als 20%. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass auch Patientinnen im weiterführenden Verlauf der Behandlung mit Rucaparib profitieren und eine Erhaltungstherapie auch in den höheren Therapielinien zu einem längeren behandlungsfreien Intervall führt.

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt CFI

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Chemotherapiefreies Intervall (CFI), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ITT-Population**

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	215	57,3	15,0 [13,2; 17,5]	156	82,5	9,2 [8,1; 10,5]	0,443 [0,357; 0,548]	< 0,0001

N: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis.

In der **ITT-Population** zeigte sich eine Verlängerung des CFI mit einem Median von 15,0 Monaten (95%-KI [13,2; 17,5]) in der Rucaparib-Gruppe im Vergleich zu 9,2 Monaten (95%-KI [8,1; 10,5]) in der Placebo-Gruppe (stratifizierter Log-Rank Test, $p < 0,0001$). Das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion bis zur nächsten Chemotherapie um etwa 55% im Vergleich zu Placebo (HR 0,443; 95%-KI [0,357;0,548]; $p < 0,0001$).

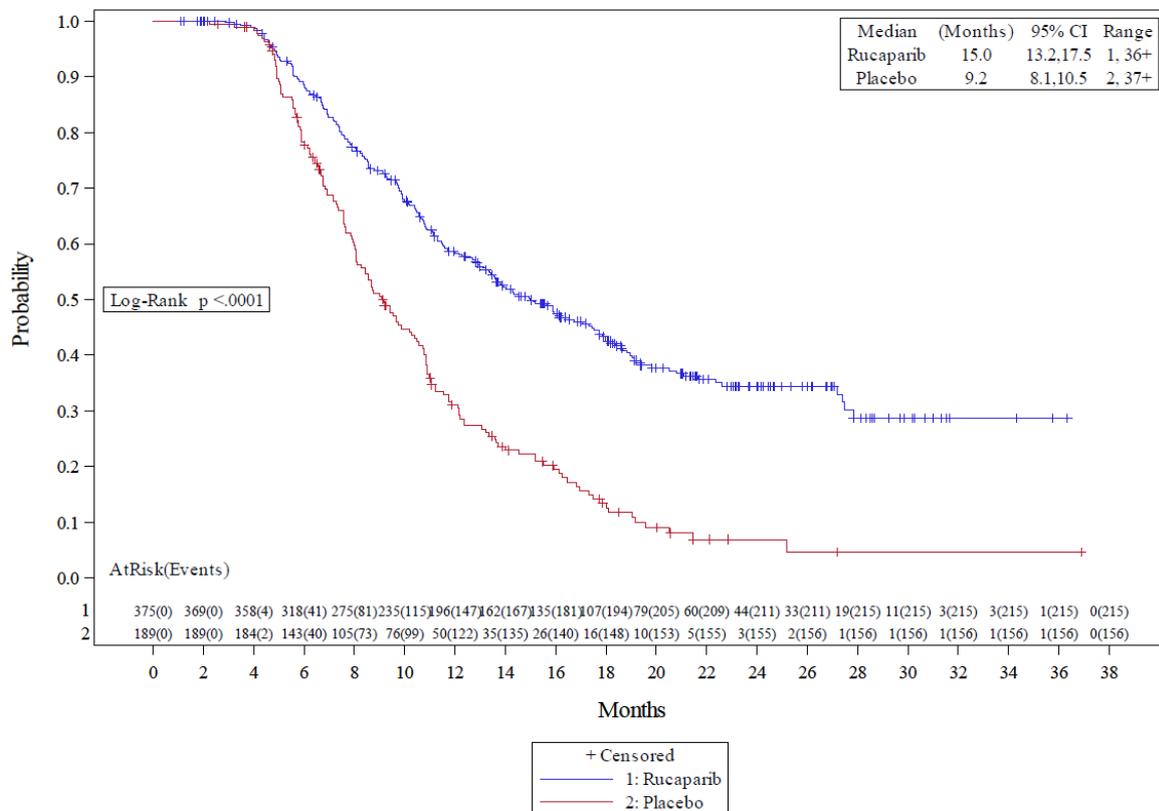


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Analyse des Endpunktes CFI – **ITT-Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt CFI:

Für das chemotherapiefreie Intervall konnte Rucaparib als Medikation zur Erhaltungstherapie, wie auch bei TFST und TSST, die betreffende mediane Zeit im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant verlängern.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie „Folgetherapien“

Insgesamt zeigt sich für die Endpunktgruppe „Folgetherapien“, bestehend aus TFST, TSST und CFI, ein statistisch signifikanter Effekt durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo als Äquivalent zur zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die Intervalle zwischen den Anti-Krebs-Therapien wurden, auch in den höheren Therapielinien, verlängert, sodass die Patientinnen einen längeren Zeitraum ohne die physische und psychische Belastung einer Chemotherapie und deren Nebenwirkungen haben. Insbesondere in der palliativen Situation des Ovarialkarzinoms kann dies den Patientinnen helfen, am normalen sozialen Leben teilzunehmen. Zudem folgen die Rezidive im Verlauf der Erkrankung in immer kürzeren Iterationen, wodurch sich die therapiefreien Intervalle stetig verkürzen. Daher ist eine Verlängerung wertvoller chemotherapiefreier Intervalle und eine Verzögerung der Zeit bis zur Initiierung der nächsten Folgetherapie unmittelbar relevant für das (Über-)Leben der Patientinnen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4.1.4 Gesundheitszustand – RCT

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

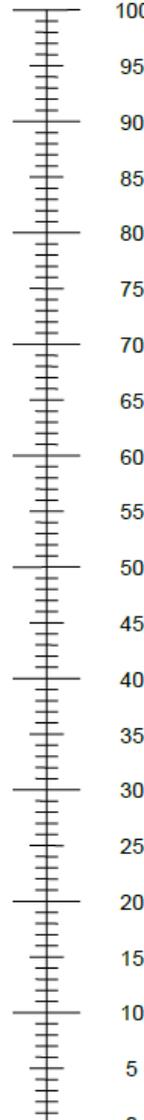
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
ARIEL3	<p>Der Gesundheitszustand der Patientinnen kann mit Hilfe des „European Quality of Life-Five Dimensions“ (EQ-5D) Fragebogens erfasst werden. Der EQ-5D besteht aus fünf Fragedimensionen, welche sich auf die Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerzen/ Unbehagen und Angstzustände/ Depressionen beziehen.</p> <p>Zusätzlich zu den Fragen innerhalb des Fragebogens ermöglicht die EQ-5D-Komponente „visual analogue scale“ (VAS) die Erfassung des aktuellen Gesundheitszustands unabhängig von der Beantwortung der fünf Fragedimensionen des EQ-5D. Die VAS stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patientinnen dar. Die Patientinnen waren dazu angehalten auf der 20 cm langen, vertikalen Skala mit den Endpunkten 0 und 100, ihren selbst empfundenen Krankheitsstatus am Tag des Interviews zu markieren. Dabei steht die Zahl „0“ für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, wohingegen die Zahl „100“ den besten vorstellbaren Gesundheitszustand darstellt. Der Fragebogen wurde in die Primärsprache des jeweilig teilnehmenden Landes übersetzt. Im Bereich der Onkologie und entsprechend in der vorliegenden Indikation des Ovarialkarzinoms wird ein Unterschied zwischen dem analysierten Wert und dem Anfangswert der Patientin zu Baseline von sieben bis zehn Punkten auf der VAS als klinisch relevant angesehen (30). Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden daher die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 7 Punkten als Hauptanalyse dargestellt. Die Erhebung in der ARIEL3-Studie erfolgte mittels des EQ-5D-VAS-Instruments.</p>

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können



Schlechteste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können

Abbildung 4-14: Vertikale Skala mit den Punkten 0-100 nach EQ-5D-VAS (51)

Der Fragebogen EQ-5D ist ein von der EuroQoL Group entwickeltes, validiertes und anerkanntes Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht (28) (31), der in verschiedensten Indikationen eingesetzt wird. Der EQ-5D ist ein in onkologischen sowie nicht-onkologischen Studien häufig verwendetes generisches Bewertungsmaß, dessen Validität und Verlässlichkeit für verschiedene Gesundheitszustände berichtet wurde (31). Dabei wurden die Monate als Anzahl der Tage betrachtet. Für diese Umrechnung wurden die Monate durch 30,4375 geteilt, um die Anzahl der Tage zu berechnen. Ein Jahr besteht im Schnitt aus 365,2425 Tagen. Folglich besteht jeder Monat aus (365,2425/ 12) Tagen (30,4375).

Die Patientinnen bearbeiteten die Fragen/ Aufgaben der Instrumente elektronisch zu Beginn einer jeden Visite, bevor jede andere Studienuntersuchung durchgeführt wurde oder gegebenenfalls eine Studiendosis verabreicht wurde.

In der Studie ARIEL3 wurde der EQ-5D-VAS am Tag der Erstuntersuchung, an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei Behandlungsabbruch, sowie während der 28-tägigen Follow-up-Phase angewandt. Änderungen zur Baseline (absolut und/ oder prozentual) wurden für jede geplante post-Baseline-Visite (an Tag 1 von Zyklus 1 und 2, sowie an jedem ersten Tag eines jeden weiteren Zyklus, bei Studienabbruch und während der 28-tägigen Follow-up-Phase) analysiert sowie zum Zeitpunkt der finalen Visite.

Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde eine ANCOVA-Analyse ($p < 0,05$ als Signifikanzlevel) durchgeführt. Patientinnen ohne eine Abfrage zu Studienbeginn und mindestens einer Abfrage nach Studienbeginn wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Abfragen gemäß EQ-5D-VAS wurden, wie alle Wirksamkeitsanalysen, in der **ITT-Population** erhoben. Die quantitativen Variablen wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik zusammengefasst. Für Variablen, die auf einer kontinuierlichen Skala registriert sind, wurden folgende Werte präsentiert: N, Mittelwert (SD). Für die Evaluierung des Behandlungseffekts wurde die stratifizierte Log-Rank Analyse angewandt (95% Konfidenzintervall, p-Wert). Für die Evaluierung der Zeit bis zur Verschlechterung (MCID 7 Punkte) wurde die Kaplan-Meier Methode (95%-KI, p-Wert) verwendet. Um Rucaparib und Placebo zu vergleichen wurde das Cox Proportional Hazard Model angewandt (HR, 95%-KI, p-Wert). Der Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017.

VAS: visual analogue scale, ANCOVA: Analysis of COVariance, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Fragebogen, MCID: Minimal clinically important difference.

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARIEL3	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ARIEL3 ist eine randomisierte, doppelt-verblindete und Placebo-kontrollierte Studie, die mit einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingestuft wird. Die Patientinnen füllten den entsprechenden Fragebogen an vorher festgelegten Tagen gemäß der Operationalisierung aus. Dabei wurde drauf geachtet, dass zuvor keine Behandlung/Untersuchung oder die Verabreichung der Studienmedikation erfolgten. Die entsprechenden Ergebnisse sind somit nicht abhängig von etwaigen Ereignissen infolge einer Untersuchung oder der Einnahme der Medikation. Der aktuelle Gesundheitszustand wurde somit ohne einen äußeren Einfluss aufgenommen und entsprechend der Vorgaben des EQ-5D-VAS bewertet. Da jedoch weniger als 95% der Patientinnen in die Analysen eingegangen sind und weniger als 95% der Patientinnen überhaupt einen Baseline-Wert vorweisen konnten, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei diesem Endpunkt nicht erfüllt. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt Gesundheitszustand

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für die Erhebung des EQ-5D-VAS, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib (N = 375)	Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)
Zyklus Tag 1	Teilnahme am Besuch n (%)	Teilnahme am Besuch n (%)
Baseline	85,3 (320)	90,5 (171)
Zyklus 2	72,5 (272)	(84,1) 159
Zyklus 3	72,0 (270)	78,3 (148)
Zyklus 4	61,6 (231)	68,8 (130)
Zyklus 5	55,5 (208)	53,4 (101)

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

Zyklus 6	51,5 (193)	49,2 (93)
Zyklus 7	45,3 (170)	34,9 (66)
Zyklus 8	41,9 (157)	27,5 (52)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (Baseline, Status bei Behandlungsende, absolute Änderungen), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus Tag 1	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
Baseline	375	320	79,3 (13,49)	189	171	77,8 (15,41)
Zyklus 2	375	272	74,2 (17,19)	189	159	77,6 (16,10)
Zyklus 3	375	270	75,1 (17,24)	189	148	78,4 (15,32)
Zyklus 4	375	231	76,6 (16,12)	189	130	78,2 (15,62)
Zyklus 5	375	208	75,5 (17,14)	189	101	75,6 (17,72)
Zyklus 6	375	193	77,1 (17,59)	189	93	78,5 (13,91)
Zyklus 7	375	170	78,9 (16,01)	189	66	77,3 (14,51)
Zyklus 8	375	157	78,1 (15,51)	189	52	80,2 (14,98)
Zyklus 9	375	150	79,1 (15,69)	189	46	82,2 (13,10)
Zyklus 10	375	139	79,1 (15,44)	189	33	80,7 (15,30)
Zyklus 11	375	130	79,6 (15,50)	189	26	83,1 (12,00)
Zyklus 12	375	127	79,6 (15,63)	189	23	81,7 (10,44)
Zyklus 13	375	111	79,6 (15,54)	189	17	85,8 (10,45)
Zyklus 14	375	105	79,7 (15,51)	189	13	86,8 (7,08)
Zyklus 15	375	95	79,1 (17,39)	189	11	78,8 (12,27)
Zyklus 16	375	88	79,5 (15,63)	189	11	80,5 (8,66)
Zyklus 17	375	76	79,4 (16,75)	189	10	86,0 (8,10)
Zyklus 18	375	70	80,2 (15,54)	189	10	82,8 (14,90)
Zyklus 19	375	60	79,9 (14,35)	189	9	83,1 (14,82)
Zyklus 20	375	54	79,1 (16,44)	189	6	87,8 (9,02)
Zyklus 21	375	48	81,1 (13,88)	189	6	88,0 (5,33)
Ende	375	129	70,4 (21,16)	189	94	71,1 (20,34)

N: Anzahl an Patientinnen im jeweiligen Behandlungsarm
n: Anzahl an Patientinnen, die an den Erhebungen teilnahmen.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (prozentuale Änderungen und Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo im Vergleich zum Studieneintritt), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Unterschied (zw. Rucaparib und Placebo)
Zyklus Tag 1	N	n	LS Mittelwert (SE), [95%-KI]	N	n	LS Mittelwert (SE), [95%-KI]	LS Mittelwert (SE) [95%-KI] p-Wert
Änderung (%) zum Ausgangswert							
Zyklus 2	375	272	-6,1 (1,65) [-9,3; -2,8]	189	159	0,4 (1,88) [-3,3; 4,1]	-6,4 (1,99) [-10,4; -2,5] 0,0013
Zyklus 3	375	270	-5,2 (1,49) [-8,1; -2,3]	189	148	1,0 (1,78) [-2,5; 4,5]	-6,2 (1,88) [-9,9; -2,5] 0,0011
Zyklus 4	375	231	-0,4 (1,65) [-3,6; 2,9]	189	130	1,7 (1,90) [-2,0; 5,4]	-2,1 (2,04) [-6,1; 2,0] 0,3125
Zyklus 5	375	208	-3,9 (1,85) [-6,5; 3,3]	189	101	-2,4 (2,29) [-6,9; 2,1]	-1,6 (2,49) [-6,5; 3,3] 0,5288
Zyklus 6	375	193	-2,1 (1,88) [-9,1; 0,8]	189	93	2,0 (2,37) [-2,6; 6,7]	-4,1 (2,52) [-9,1; 0,8] 0,1038
Zyklus 7	375	170	-0,1 (2,00) [-4,0; 3,9]	189	66	-0,2 (2,83) [-5,8; 5,4]	0,1 (2,81) [-5,4; 5,47] 0,9641
Zyklus 8	375	157	1,1 (2,38) [-3,6; 5,8]	189	52	5,5 (3,43) [-1,2; 12,3]	-4,4 (3,24) [-10,8; 1,9] 0,1717
Zyklus 9	375	150	2,8 (2,12) [-1,4; 7,0]	189	46	9,0 (3,31) [2,5; 15,5]	-6,2 (3,21) [-12,6; 0,1] 0,0542
Zyklus 10	375	139	3,3 (2,47) [-1,5; 8,2]	189	33	8,1 (4,31) [-0,4; 16,7]	-4,8 (4,10) [-12,9; 3,3] 0,2413
Zyklus 11	375	130	4,5 (2,32) [-0,1; 9,1]	189	26	12,8 (4,49) [3,9; 21,6]	-8,3 (4,35) [-16,9; 0,3] 0,0580
Zyklus 12	375	127	5,8 (2,57) [0,8; 10,9]	189	23	14,2 (4,78) [4,7; 23,7]	-8,4 (4,62) [-17,5; 0,8] 0,0721
Zyklus 13	375	111	6,0 (2,92) [0,2; 11,8]	189	17	19,7 (5,77) [8,3; 31,1]	-13,7 (5,44) [-24,5; -2,9] 0,0132
Zyklus 14	375	105	5,0 (2,93) [-0,8; 10,8]	189	13	18,2 (6,30) [5,7; 30,7]	-13,2 (6,03) [-25,1; 1,2]

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

							0,3909
Zyklus 15	375	95	4,1 (3,48) [-21,8; 8,8]	189	11	10,6 (7,95) [-5,2; 6,4]	-6,5 (7,72) [-21,8; 8,8] 0,4027
Zyklus 16	375	88	4,9 (2,90) [-0,9; 10,6]	189	11	15,0 (6,52) [2,1; 28,0]	-10,2 (6,39) [-22,9; 2,5] 0,1146
Zyklus 17	375	76	6,5 (3,51) [-0,5; 13,4]	189	10	19,2 (7,64) [4,0; 34,4]	-12,7 (7,43) [-27,5; 2,1] 0,0905
Zyklus 18	375	70	8,0 (3,48) [1,0; 14,9]	189	10	16,2 (7,47) [1,3; 31,1]	-8,2 (7,32) [-22,8; 6,3] 0,2639
Zyklus 19	375	60	11,3 (4,23) [2,9; 19,8]	189	9	18,4 (7,72) [3,0; 33,8]	-7,0 (7,15) [-21,3; 7,2] 0,3279
Zyklus 20	375	54	12,5 (6,76) [-1,0; 26,1]	189	6	25,9 (12,58) [0,7; 51,1]	-13,4 (11,50) [-36,4; 9,7] 0,2499
Zyklus 21	375	48	13,7 (5,02) [3,5; 23,8]	189	6	24,4 (9,09) [6,1; 42,7]	-10,7 (8,36) [-27,5; 6,1] 0,2061
Ende	375	129	-10,9 (3,07) [-17,0; -4,9]	189	94	-6,5 (3,31) [-13,0; 0,0]	-4,4 (3,55) [-11,4; 2,5] 0,2113
N: Anzahl an Patientinnen im jeweiligen Behandlungsarm n: Anzahl an Patientinnen, die an den zyklischen Erhebungen teilnahmen. SE: Standard error. LS (MW): Least Squares (Mittelwert).							

Änderungen und/ oder prozentuale Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für jeden geplanten und den jeweilig letzten Besuch analysiert und dokumentiert. Die Darstellung erfolgt über die ermittelten Absolutwerte sowie mittels der prozentualen Änderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert.

In der **ITT-Population** konnte mittels eines stratifizierten ANCOVA-Modells sowohl für die absolute, als auch die prozentuale Änderung des EQ-5D-VAS zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen unter Rucaparib oder Placebo, als Äquivalent zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, beobachtet werden (absolute Änderung zum Ende: 95%-KI [-7,9; 2,1]; $p = 0,2529$; prozentuale Änderung: 95%-KI [-11,4; 2,5]; $p = 0,2113$).

In der **ITT-Population** ergab sich für die prozentuale Änderung des EQ-5D-VAS im Vergleich zu den Ausgangswerten eine über einen kurzen Zeitraum begrenzte (Zyklen 2 und 3) Reduzierung des EQ-5D-VAS ($p < 0,05$) innerhalb der Rucaparib-Gruppe im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patientinnen der ITT-Population. Dieses Ereignis war zeitlich eng begrenzt und konnte in allen folgenden Zyklen bis einschließlich dem Ende der Erhebung nicht weiter bestätigt werden. Die kurzfristigen Nachteile im Gesundheitszustand nach Rucaparib-Gabe im Vergleich zum beobachtenden Abwarten kann durch die kurzfristigen unerwünschten

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

Ereignisse erklärt werden. Nach Zyklus 3 glichen sich die mittleren Gesundheitszustände der beiden Behandlungsgruppen an und zeigen keinen signifikanten Unterschied mehr. Daher kann von einem transienten und kurzfristigen Effekt ausgegangen werden, der den Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten nicht in Frage stellt.

Ergebnisse der Zeit bis zur Reduktion der EQ-5D-VAS um 7-Punkte (MCID 7)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitszustand nach EQ-5D-VAS (7-Punkte-Reduktion), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Population	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	224	59,7	2,3 [1,9; 2,8]	105	55,6	3,7 [2,8; 4,6]	1,260 [0,994; 1,600]	0,0560

N: Anzahl an Patientinnen.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen.

Die medianen Zeiten bis zu einer Reduktion des EQ-5D-VAS um sieben Punkte (MCID 7) für Patientinnen unter Rucaparib bzw. Placebo (Beobachtendes Abwarten) betrug 2,3 Monate (95%-KI [1,9; 2,8]) bzw. 3,7 Monate (95%-KI [2,8; 4,6]). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,260; 95%-KI [0,994; 1,600]; p = 0,0560).

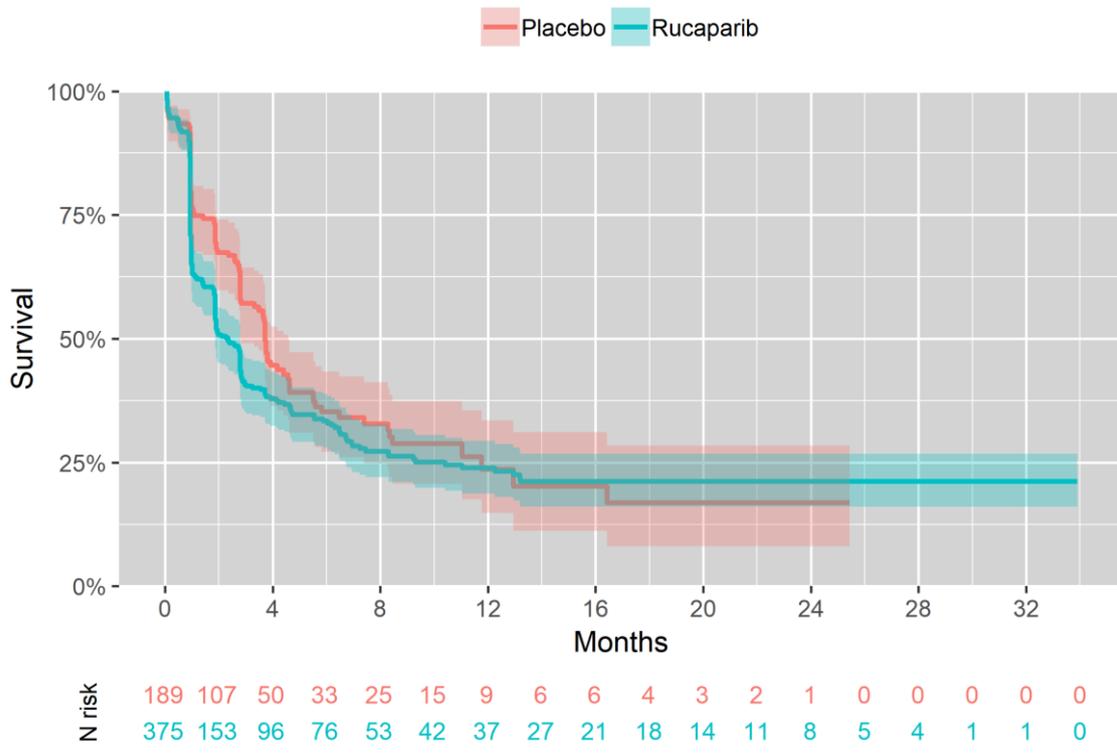


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur Reduktion des EQ-5D-VAS um 7 Punkte (MCID 7) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand:

Es zeigt sich in der Zeit bis zur Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienmedikationen. Bei der Betrachtung der Werte bei Behandlungsende, im Vergleich zum Studieneintritt, zeigten sich auf beiden Seiten, sowohl in der Rucaparib- als auch in der Placebo-Gruppe, nur leichte Änderungen der Werte des EQ-5D-VAS. Dieser Unterschied war vergleichbar und statistisch nicht signifikant. In Verbindung mit den positiven Ergebnissen weiterer Wirksamkeitsendpunkte und dem positiven Trend der (vorläufigen) Daten des Gesamtüberlebens kann dies in der besonderen Situation, in der sich die Patientinnen normalerweise ohne aktive Therapie befinden, als positiver Effekt auf den Gesundheitszustand gewertet werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT

Studie	Operationalisierung																																																																																																										
ARIEL3	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index 18 (FOSI-18) erfasst. Der FOSI-18 Fragebogen ist ein anerkanntes, 18-Punkte umfassendes Formular, das eine fokussierte Untergruppe des FACT-O darstellt. Da eine vollumfängliche Validierung dieses Fragebogens in der untersuchten Population fehlt, wird der in der Studie erhobene Fragebogen FOSI-18 im Dossier nur ergänzend deskriptiv, aus Transparenzgründen aber vollumfänglich dargestellt.</p> <p>Die 18 Punkte entstammen aus vier von fünf Subskalen des FACT-O, welche das emotionale und funktionale Wohlergehen sowie krankheitsbezogene Symptome und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen erfassen. Dabei bestehen die 18 Items aus neun Items der DRS-P-Subskala (Disease-Related Symptoms – Physical Subscale), einem Item der DRS-E-Subskala (Disease-Related Symptoms – Emotional Subscale), fünf Items der TSE-Subskala (Treatment Side Effect Subscale) sowie aus drei Items der FWB-Subskala (Function and Well-Being-Subscale). Jeder der 18 aufgeführten Punkte wird auf einer Skala von 0 - 4 bewertet (0: überhaupt nicht, 1: ein wenig, 2: einigermaßen, 3: ziemlich stark, 4: sehr stark)</p> <p>Tabelle 4-43: Fragen aus dem FOSI-18-Instrument, aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Subskalen</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="8">DRS-P</td> <td>Mir fehlt es an Energie</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Schmerzen</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Bauchkrämpfe</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich fühle mich erschöpft</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich bin beunruhigt über Verstopfung</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich fühle mich aufgebläht</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Kontrolle über meinen Darm</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich schlafe gut</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>DRS-E</td> <td>Ich habe Angst, dass es mir schlechter geht</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">TSE</td> <td>Mir ist übel</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Angst vor Haarverlust</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Angst vor Nebenwirkungen</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe mich übergeben müssen</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich habe Angst vor Hautproblemen</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">FWB</td> <td>Ich bin in der Lage mich selbst zurechtzufinden</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich bin fähig das Leben zu genießen</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ich bin mit meiner momentanen Lebensqualität zufrieden</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	DRS-P	Mir fehlt es an Energie	0	1	2	3	4	Ich habe Schmerzen	0	1	2	3	4	Ich habe Bauchkrämpfe	0	1	2	3	4	Ich fühle mich erschöpft	0	1	2	3	4	Ich bin beunruhigt über Verstopfung	0	1	2	3	4	Ich fühle mich aufgebläht	0	1	2	3	4	Ich habe Kontrolle über meinen Darm	0	1	2	3	4	Ich schlafe gut	0	1	2	3	4	DRS-E	Ich habe Angst, dass es mir schlechter geht	0	1	2	3	4	TSE	Mir ist übel	0	1	2	3	4	Ich habe Angst vor Haarverlust	0	1	2	3	4	Ich habe Angst vor Nebenwirkungen	0	1	2	3	4	Ich habe mich übergeben müssen	0	1	2	3	4	Ich habe Angst vor Hautproblemen	0	1	2	3	4	FWB	Ich bin in der Lage mich selbst zurechtzufinden	0	1	2	3	4	Ich bin fähig das Leben zu genießen	0	1	2	3	4	Ich bin mit meiner momentanen Lebensqualität zufrieden	0	1	2	3	4
DRS-P	Mir fehlt es an Energie		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich habe Schmerzen		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich habe Bauchkrämpfe		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich fühle mich erschöpft		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich bin beunruhigt über Verstopfung		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich fühle mich aufgebläht		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich habe Kontrolle über meinen Darm		0	1	2	3	4																																																																																																				
	Ich schlafe gut	0	1	2	3	4																																																																																																					
DRS-E	Ich habe Angst, dass es mir schlechter geht	0	1	2	3	4																																																																																																					
TSE	Mir ist übel	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich habe Angst vor Haarverlust	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich habe Angst vor Nebenwirkungen	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich habe mich übergeben müssen	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich habe Angst vor Hautproblemen	0	1	2	3	4																																																																																																					
FWB	Ich bin in der Lage mich selbst zurechtzufinden	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich bin fähig das Leben zu genießen	0	1	2	3	4																																																																																																					
	Ich bin mit meiner momentanen Lebensqualität zufrieden	0	1	2	3	4																																																																																																					

In der Studie ARIEL3 wurden das Gesamtergebnis und zusätzlich die Subskala DSR-P (9 Punkte aus den ursprünglich 18 Punkten des FOSI-18) als sekundäre Endpunkte betrachtet. Die Patientinnen wurden aufgefordert diejenige Antwort pro Zeile zu markieren, die ihr Empfinden der letzten sieben Tage am besten widerspiegelte. Dabei füllten Patientinnen den FOSI-18-Fragebogen jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen bei der Visite auf einem elektronischen Gerät aus, welches zur Klasse 1 (d.h. zugelassen) gehört. Des Weiteren wurde der FOSI-18-Fragebogen in die jeweilige Muttersprache der teilnehmenden Länder übersetzt.

Operationalisiert wurde die Erhebung mittels des FOSI-18 wie folgt:

Die relevante Gruppe zur Erhebung des FOSI-18 (Gesamtergebnis und Ergebnisse der DSR-P-Subskala) war die **ITT-Population**. Es wurde ein Signifikanzlevel von $p < 0,0025$ festgelegt. Der FOSI-18 wurde an folgenden Zeitpunkten bewertet: Vor der Randomisierungsphase – Screening (Tag -28 bis Tag -1), in der Behandlungsphase – Tag 1 eines jedes Behandlungszyklus und in der Nachbehandlungsphase zum Zeitpunkt des Therapieendes sowie beim 28-tägigen Follow-up Besuch.

Als Sensitivitätsanalysen wurden für den FOSI-18 fehlende Baseline-Werte imputiert. Bei Patientinnen ohne Baseline-Wert wurde dieser unter Verwendung derjenigen FOSI-18-Bewertung berechnet, die dem Zeitpunkt der Randomisierung am nächsten kommt. Diese konnten bis einschließlich Zyklus 2 Tag 1 durchgeführte Untersuchungen umfassen.

Explorative Analyse

Zum Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo, als Äquivalent zur festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“, wurde für diesen Endpunkt ein stratifizierter Log-Rank Test (95%-KI) zur Ermittlung des p-Werts durchgeführt. Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95%-KI wurden mit Hilfe des stratifizierten Cox Proportional Hazard Models berechnet. Der zeitliche Verlauf wurde über die Kaplan-Meier Analyse dokumentiert und ausgewertet.

DRS-P-Subgruppe

In der DRS-P-Subgruppe war die Zeit bis zur Verschlechterung definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Verminderung des Untergruppenergebnisses um **vier Punkte**. Patientinnen ohne eine dokumentierte Verschlechterung um vier Punkte wurden zum Datum ihrer letzten adäquaten FOSI-18-Bewertung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung, sofern keine komplettierte FOSI-18-Bewertung vorlag, zensiert. Patientinnen ohne FOSI-18-Bewertung bei Studieneintritt wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

FOSI-18-Gesamtergebnis

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamtergebnisses war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Verminderung des Gesamtergebnisses um **acht Punkte** (entsprechend einer etwa zehn prozentigen Verringerung des maximal möglichen Gesamtergebnisses). Patientinnen, die keine Verschlechterung um acht Punkte aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Evaluation ihrer selbstberichteten Therapiebeurteilung bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung (wenn keine FOSI-18-Bewertung abgeschlossen wurde) zensiert. Patientinnen ohne FOSI-Beurteilung bei Studienreintritt wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Der Datenschnitt erfolgte sowohl für die DSR-P-Subskala wie auch für das FOSI-18-Gesamtergebnis am 15. April 2017.

OC: ovarian cancer, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FOSI: functional assessment of cancer therapy ovarian symptom index, DRS: Disease Related Subscale.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mit Hilfe 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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
ARIEL3	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität wurde mit Hilfe des FOSI-18-Fragebogens in der ARIEL3 Studie erfasst und wurde von den Studienteilnehmerinnen jeweils vor Beginn der medizinischen Untersuchung an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus ausgefüllt. Dies stellte sicher, dass die Einschätzung der Patientinnen nicht durch etwaige medizinische Untersuchungen oder Befunde beeinflusst werden konnten. Insgesamt lag die Rücklaufquote zur Baseline im Rucaparib-Arm bei 86,1% bzw. im Placebo-Arm bei 91,5%. Bis zum dritten Behandlungszyklus lag die Rücklaufquote bei über 70%. Grundlage für die Bewertung war die

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

ITT-Population. Da weniger als 95% der Patientinnen in die Analysen eingehen konnten und weniger als 95% der Patientinnen überhaupt einen Baseline-Wert besaßen, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei diesem Endpunkt nicht erfüllt.

Es lassen sich entsprechend keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erkennen. Weiterhin wurden adäquate statistische Tests (Log-Rank Test, Cox Proportional Hazard Model) zum Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo (festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“) angewandt.

Aufgrund fehlender Baseline-Werte in mehr als 5% der Patienten und der damit nicht gewährleisteten adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips sowie der nicht vollumfänglich verfügbaren Validierung des Fragebogens in der untersuchten Population wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene insgesamt als „hoch“ eingestuft und der Endpunkt nur ergänzend, deskriptiv aber aus Transparenzgründen vollumfänglich dargestellt. Für die Herleitung des Zusatznutzens wird der Endpunkt allerdings nicht herangezogen.

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

Ergebnisdarstellung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Rücklaufquoten des FOSI-18

Tabelle 4-45 FOSI-18-Rücklaufquoten (ITT-Population), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus Tag 1	Rucaparib (N = 375)		Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)	
	Randomisierte Patientinnen, n (%), N	Teilnahme am Besuch, n (%), N	Randomisierte Patientinnen, n (%), N	Teilnahme am Besuch, n (%), N
Beginn	86,1 (323)	86,1 (332/ 375)	91,5 (173)	91,5 (173/ 189)
Zyklus 2	73,9 (277)	76,7 (277/ 361)	85,2 (161)	86,1 (161 /187)
Zyklus 3	72,8 (273)	78,7 (273/ 347)	78,8 (149)	82,3 (149/ 181)
Zyklus 4	62,7 (235)	78,1 (235/ 301)	70,4 (133)	84,7 (133/ 157)
Zyklus 5	56,5 (212)	76,3 (212/ 278)	54,0 (102)	84,3 (102/ 121)
Zyklus 6	52,3 (196)	76,3 (196/ 257)	49,7 (94)	84,7 (94/ 111)
Zyklus 7	46,1 (173)	73,6 (173/ 235)	35,4 (67)	78,8 (67/ 85)
Zyklus 8	42,4 (159)	76,1 (159/ 209)	28,0 (53)	85,5 (53/62)

N: Anzahl an Patientinnen.
n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen.

Ergebnisse der FOSI-18 DRS-P-Subskala im Vergleich zum StudieneintrittTabelle 4-46 FOSI-18: Ausgangswerte für die DRS-Subskalen (**ITT-Population**), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	N	n (%)	Mittelwert (SD)	N	n (%)	Mittelwert (SD)
DRS-P	375	323 (86,1)	29,3 (4,37)	189	173 (91,4%)	29,2 (4,89)
DRSE	375	323 (86,1)	2,3 (1,17)	189	173 (91,4)	2,3 (1,20)
DRS-TSE	375	323 (86,1)	17,3 (2,61)	189	173 (91,4)	17,3 (2,56)
DRS-FWB	375	323 (86,1)	9,4 (2,41)	189	173 (91,4)	9,1 (2,73)

N: Anzahl an Patientinnen im jeweiligen Behandlungsarm. n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen, bei denen eine Erhebung durchgeführt wurde; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-47: Unterschiede in der FOSI-18 DSRP-Subskala zwischen Ausgangswert bei Studieneintritt und Ende der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	N	n (%)	Mittelwert (SD)	N	n (%)	Mittelwert (SD)
Baseline	375	323 (86,1)	29,3 (4,37)	189	173 (91,4)	29,2 (4,89)
Ende	375	129 (34,4)	26,1 (6,41)	189	95 (50,3)	27,3 (5,59)

N: Anzahl an Patientinnen im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ergebnis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ergebnis; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-48: Ergebnisse (Änderungen im Vergleich zum Studieneintritt, FOSI-18 DSRP-Subskala), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus Tag 1	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Unterschied (zw. Rucaparib und Placebo)
	N	n	LS Mittelwert (SE), [95%-KI]	N	n	LS Mittelwert (SE), [95%-KI]	LS Mittelwert (SE) [95%-KI] p-Wert
Änderung (%) zum Ausgangswert							
Zyklus 2	375	277	-2,8 (0,32) [-3,4; -2,2]	189	161	0,0 [-0,7; 0,7]	-2,8 (0,38) [-3,5; -2,0] < 0,0001
Ende	375	129	-3,2 (0,63) [-4,4; -2,0]	189	95	-1,9 (0,67) [-3,2; -0,6]	-1,3 (0,71) [-2,7, 0,1] 0,0659

N: Anzahl an Patientinnen im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; LS: least square (Mittelwert); SE: standard error.

Zeit bis zur Verschlechterung der Ergebnisse der FOSI-18 DSRP-Subskala um 4 PunkteTabelle 4-49 FOSI-18: Zeit bis zur Verschlechterung der Ergebnisse der DSR-P-Subskala, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ITT-Population**

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	237	63,2	1,9 [1,8; 2,8]	85	45,0	6,4 [4,6; 9,2]	1,818 [1,409; 2,345]	<0,0001
Fehlende Werte bei Studieneintritt ^a								
ITT	-	-	1,9 [1,8; 2,8]	-	-	6,4 [4,6; 9,2]	1,749 [1,378; 2,219]	<0,0001
N: Anzahl an Patientinnen. n (%): Prozentuale Anzahl an Patientinnen ^a Fehlende Werte werden mittels QoL-Messungen bis zum Zyklus 2 Tag 1 ermittelt.								

Der Unterschied am Ende der Behandlung zwischen Rucaparib (-3,2; 95%-KI [-4,4; -2,0]) und Placebo (Beobachtendes Abwarten) (-1,9; 95%-KI [-3,9; -0,6]) hinsichtlich der Veränderung der Ergebnisse innerhalb der DSR-P-Subskala des FOSI-18 im Vergleich zum Studieneintritt betrug -1,3 Punkte (95%-KI [-2,7; 0,1]). Dieser Unterschied zugunsten von Placebo war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,0659$).

Für die **ITT-Population** zeigte sich eine verkürzte mediane Zeit bis zu einer Reduktion von vier Punkten innerhalb der DRS-P-Subskala für Patientinnen unter Rucaparib (1,9 Monate, 95%-KI [1,8 ;2,8]) im Vergleich zu Patientinnen unter beobachtendem Abwarten (6,4 Monate, 95%-KI [4,6; 9,2]). Das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model lieferte Ergebnisse, die mit der geschichteten Log-Rank Analyse ($p < 0,0001$) übereinstimmten (HR 1,818; 95%-KI [1,409; 2,345]; $p < 0,0001$). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Placebo.

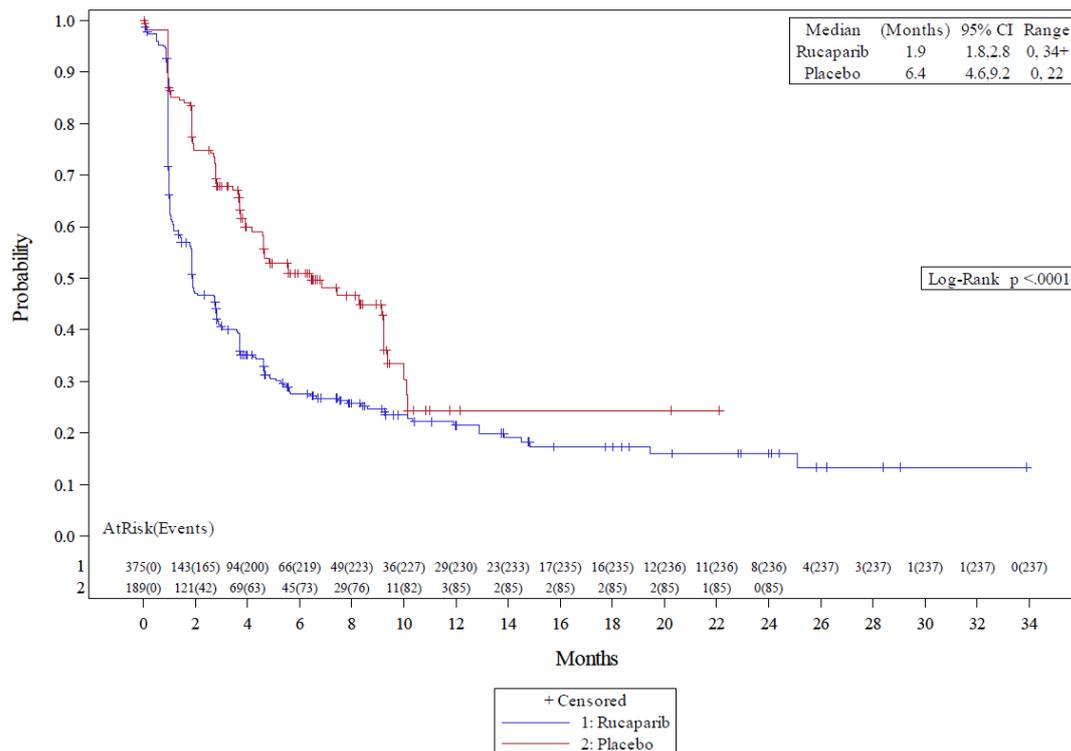


Abbildung 4-16:Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um vier Punkte, FOSI-18 DRS-P-Subskala – **ITT Population**

Sensitivitätsanalyse – Zeit bis zur Verschlechterung der FOSI-18 DRS-P-Subskala

Bei Patientinnen ohne Baseline-Wert wurde dieser unter Verwendung derjenigen FOSI-18-Bewertung berechnet, die dem Zeitpunkt der Randomisierung am nächsten war. Dies konnte bis einschließlich Zyklus 2 Tag 1 durchgeführte Untersuchungen umfassen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die fehlenden Werte keinen substanziellen Einfluss auf die Zeit bis zur Verschlechterung der FOSI-18-Werte innerhalb der DSR-P-Subskala für die **ITT-Population** hatten. Dies ist an den Werten aus Tabelle 4-49 sowie der nachfolgenden Kaplan-Meier Kurve zu erkennen.

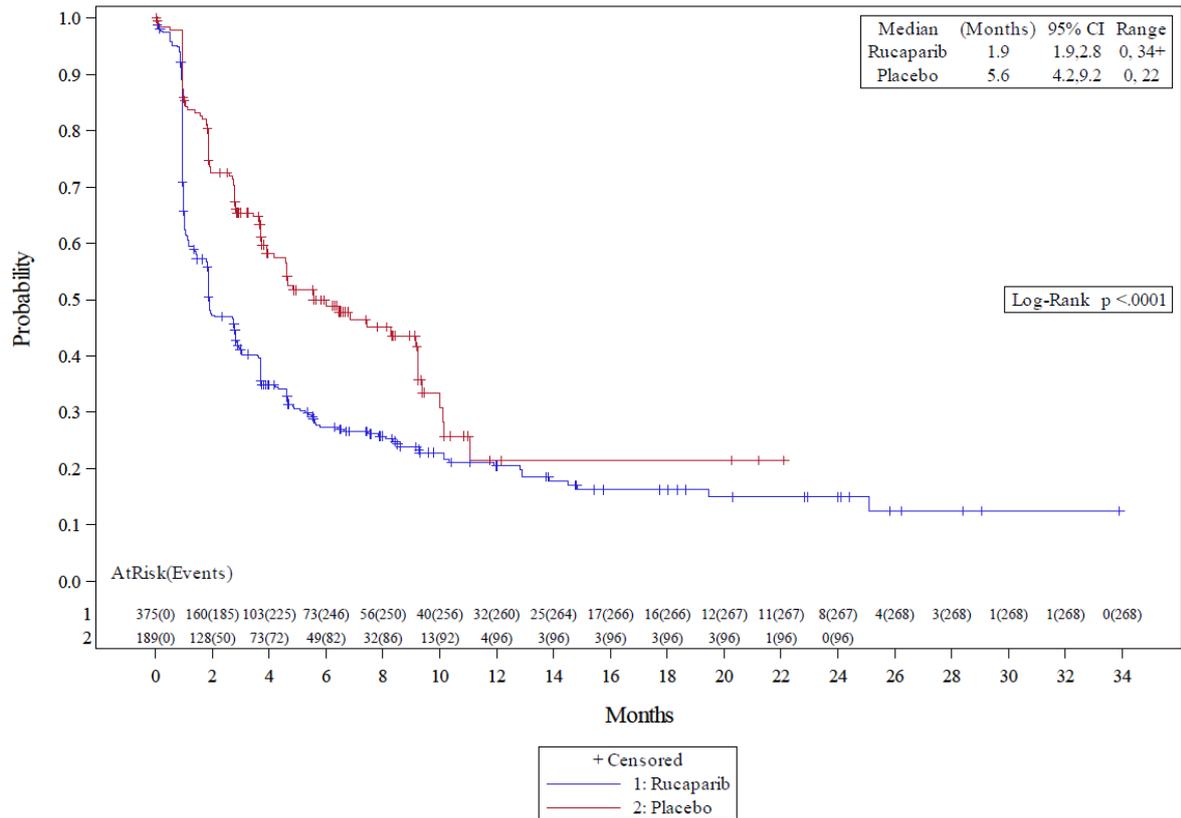


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um vier Punkte, FOSI-18 DRS-P-Subskala (Sensitivitätsanalyse) – ITT Population

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

Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses im Vergleich zur Baseline

Die Zeit bis zum Ereignis einer Verschlechterung des Gesamtergebnisses war definiert vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Reduktion des Gesamtergebnisses um acht Punkte.

Tabelle 4-50: FOSI-18-Gesamtergebnis: Ausgangswerte für das Gesamtergebnis (**ITT-Population**), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	N	n (%)	Mittelwert (SD)	N	n (%)	Mittelwert (SD)
Gesamtergebnis	375	323 (86,1)	58,3 (8,05)	189	173 (91,4%)	57,9 (8,45)

N: Anzahl an Patientinnen im Behandlungsarm.
n: Anzahl an Patientinnen mit einem Baseline-Wert, n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Baseline-Wert.
SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-51: Ergebnisse (Änderungen im Vergleich zum Studieneintritt, FOSI-18-Gesamtergebnis) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus Tag 1	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Unterschied (zw. Rucaparib und Placebo)
	N	n	LS Mittelwert (SE) [95%-KI]	N	n	LS Mittelwert (SE), [95%-KI]	LS Mittelwert (SE) [95%-KI] p-Wert
Änderung (%) zum Ausgangswert							
Zyklus 2	375	277	-4,8 (0,57) [-5,9; -3,7]	189	161	1,0 (0,65) [-0,3; 2,2]	-5,7 (0,69) [-7,1; -4,4] < 0,0001
Ende	375	129	-5,5 (1,06) [-5,3; -0,5]	189	95	-2,6 (1,14) [-4,8; -0,3]	-2,9 (1,22) [-5,3; -0,5] 0,0171

N: Anzahl an Patientinnen im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; SE: standard error; ; LS: least square (Mittelwert).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18-Gesamtergebnis) für die **ITT-Population**, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
ITT	199	53,1	2,9 [2,3; 3,7]	58	30,7	10,8 [9,2; 17,5]	2,322 [1,725; 3,126]	<0,0001
Fehlende Werte bei Studieneintritt ^a								
ITT	-	-	3,0 [2,8; 3,7]	-	-	10,2 [8,3; 17,5]	2,149 [1,629; 2,835]	<0,0001
N: Anzahl an Patientinnen. n (%): Prozentuale Anzahl an Patientinnen. ^a Fehlende Werte werden mittels QoL-Messungen bis zum Zyklus 2 Tag 1 ermittelt.								

Am Ende der Behandlung (Änderungen im Vergleich zum Studieneintritt) zeigte sich für Patientinnen aus dem Placebo-Arm eine geringere Differenz im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb des FOSI-18-Gesamtergebnisses (Rucaparib: -5,5 Punkte; Placebo: -2,6 Punkte). Der Unterschied zwischen Rucaparib und dem Beobachtendem Abwarten war statistisch signifikant ($p = 0,0171$) zugunsten von Placebo.

Wie die Kaplan-Meier Methode und die stratifizierte Log-Rank Analyse ($p < 0,0001$) zeigten, betrug die Zeit bis zur Reduktion des FOSI-18-Gesamtergebnisses um acht Punkte in der **ITT-Population** 2,9 Monate (95%-KI [2,7; 3,7]; $p < 0,0001$). Für Patientinnen aus der Placebo-Gruppe wurde ein Wert von 10,8 Monaten ermittelt (95%-KI [9,2; 17,5]; $p < 0,0001$). Das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model lieferte Ergebnisse, die mit der geschichteten Log-Rank Analyse übereinstimmten (HR 2,322, 95%-KI [1,725; 3,126]; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Placebo.

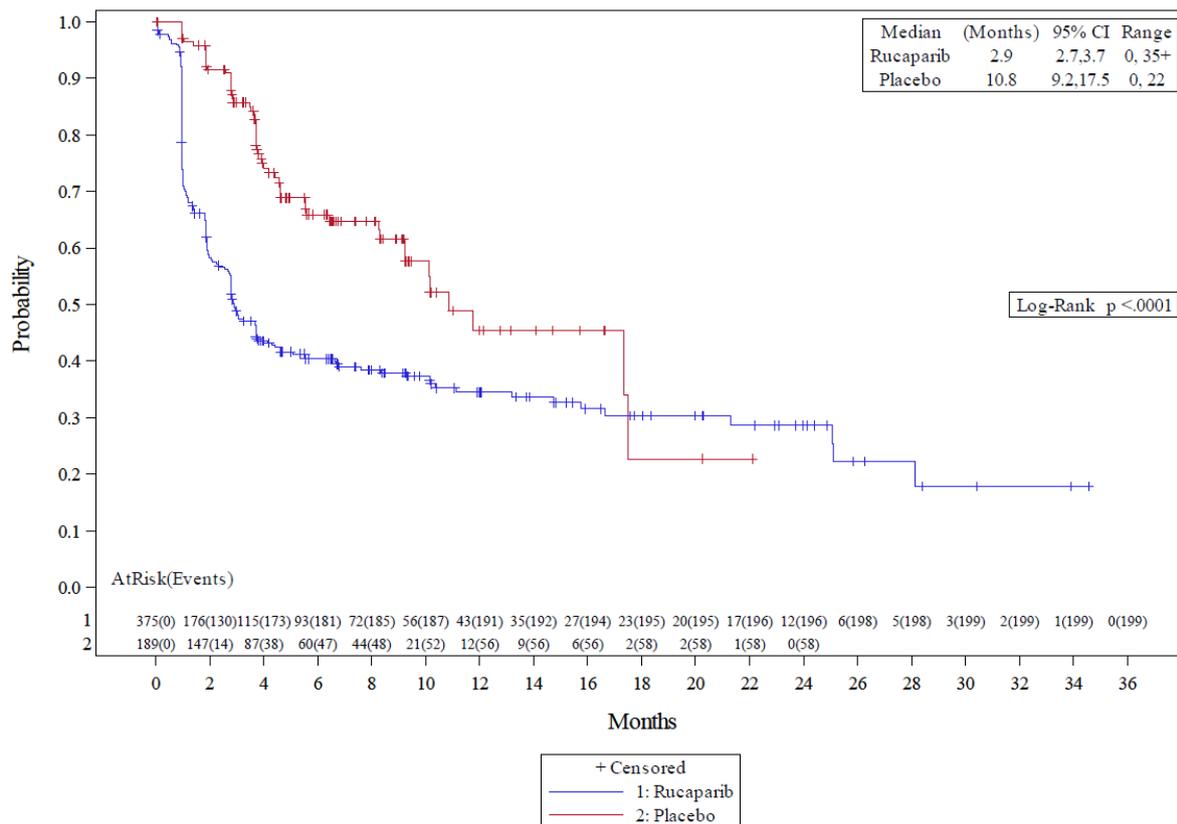


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um acht Punkte, FOSI-18 (Gesamtergebnis) – **ITT Population**

Sensitivitätsanalyse – Zeit bis zur Verschlechterung (FOSI-18-Gesamtergebnis)

Zur Berücksichtigung fehlender Baseline-Werte, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses“ durchgeführt. Hierzu wurden fehlende Baseline-Werte der Patientinnen imputiert, indem für die Berechnungen ebenso post-Baseline-Werte (bis Zyklus 2 Tag 1) mitberücksichtigt wurden. Die Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI-18-Gesamtergebnisses für die **ITT-Population** hatten. Dies ist in Tabelle 4-52 und der nachstehenden Kaplan-Meier Kurve noch einmal dargestellt.

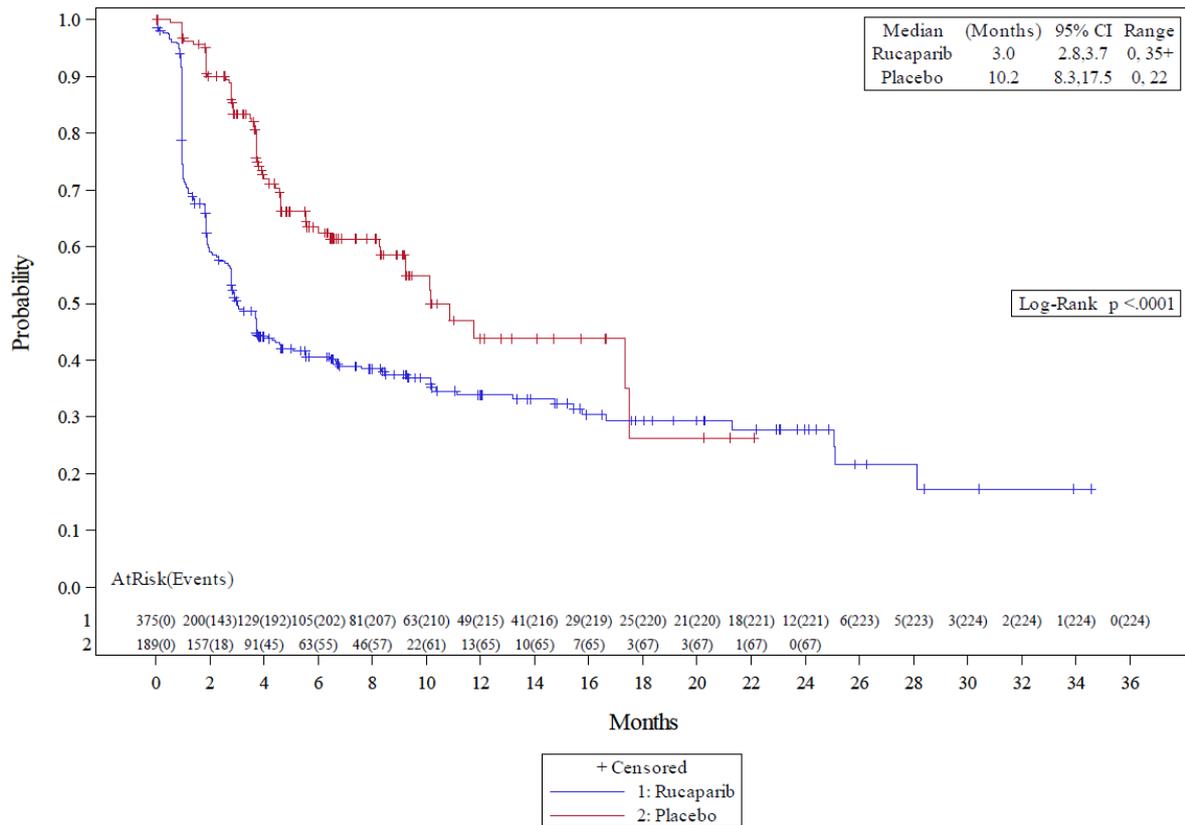


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung um acht Punkte, FOSI-18 (Gesamtergebnis, Sensitivitätsanalyse) – **ITT Population**

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“:

Sowohl für die Punktereduktion der FOSI-18 DSRP-Subskala (Reduktion um vier Punkte), als auch für das Gesamtergebnis der FOSI-18-Erhebung (Reduktion um acht Punkte) zeigte sich eine verkürzte mediane Zeit für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden im Vergleich zu Patientinnen, die Placebo (Beobachtendes Abwarten) als Studienmedikation erhielten. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Placebo, was durch einen stratifizierten Log-Rank Test und ein Cox Proportional Hazard Model gezeigt werden konnte. Die Sensitivitätsanalysen zeigten zudem, dass eine Imputation fehlender Baseline-Werte bis zum Zyklus 2 keinen Einfluss auf die Ergebnisevaluation hatte. In Hinblick auf die hauptsächliche Abbildung des Nebenwirkungsprofils von Rucaparib durch die Anwendung des FOSI-18-Instruments, liegen Unterschiede in dem Vergleich einer aktiven Medikation (Rucaparib) mit einer passiven Medikation (Placebo) begründet. Da der Fragebogen für die untersuchte Population nicht vollumfänglich validiert ist, werden die Ergebnisse nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4.1.6 Sicherheit/ Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Sicherheit/ Verträglichkeit - RCT

Studie	Operationalisierung
ARIEL3	<p>In der Studie ARIEL3 wurde der Endpunkt „Sicherheit/ Verträglichkeit“ innerhalb der Sicherheitspopulation evaluiert. Diese Population enthielt alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder des Komparators erhalten haben. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Rucaparib im Vergleich zu Placebo und damit der zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurde während der Studie anhand der Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE) evaluiert. Die Patientinnen wurden während der Studie auf unerwünschte Ereignisse überwacht (beginnend am Tag der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation). Während der Behandlungsphase erfolgte die Untersuchung auf aufgetretene unerwünschte Ereignisse an Tag 1 und Tag 15 während der ersten beiden Behandlungszyklen, in allen nachfolgenden Zyklen jeweils an Tag 1 (im Bereich: körperliche Untersuchungen, Hämatologie, klinische Chemie, Urinuntersuchungen).</p> <p>Das Auftreten von Nebenwirkungen konnte durch eine Meldung der Patientinnen und/ oder während der Untersuchungen festgestellt werden. Alle aufgetretenen UEs wurden vom Prüfarzt auf ihre Dauer, Schwere und Ursache hin untersucht und dokumentiert. Der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses wurde nach Möglichkeit nach CTCAE v4.03 des National Cancer Instituts eingestuft und auf einer Skala von 1 bis 5 einem Schweregrad zugeordnet (leicht, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich). 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.</p> <p>Anhand des MedDRA wurden die erlittenen UE nach der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT) kategorisiert und die Anzahl und der Prozentsatz an betroffenen Patientinnen präsentiert.</p> <p>Es werden Nebenwirkungen in folgenden Subkategorien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE: Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE. - SUE: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3: Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE des CTCAE-Grades 3 oder höher. - UE mit Todesfolge: Anzahl der Patientinnen mit einem tödlichen UE.

- **UE mit der Folge eines Therapieabbruchs:** Anzahl der Patientinnen, die die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von UE abgebrochen haben.
- **UE von speziellem Interesse (UESI):** Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UESI (Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML)).
- **UE nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:** Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE nach SOC und PT.
- **SUE nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:** Anzahl der Patientinnen mit mind. einem SUE nach SOC und PT.
- **UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in mindestens einem der Behandlungsarme:** Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE des Grades 3 oder höher nach SOC und PT.
- **UE mit der Folge eines Therapieabbruchs nach SOC und PT in mindestens einem der Behandlungsarme:** Anzahl der Patientinnen mit mind. einem UE nach SOC und PT, was zum Abbruch der Therapie führte.

Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wurde mittels der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Wann immer möglich wurde der Median (50%) mit dem zugehörigen 95%-KI präsentiert. Ein Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo („Beobachtendes Abwarten“) erfolgte mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Model. Das Hazard Ratio wurde gemeinsam mit einem 95%-KI und dem zugehörigen p-Wert dargestellt. Ein p-Wert von $< 0,05$ zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied an.

Im Protokoll wurde vorab festgelegt, dass die Daten der Wirksamkeitsanalysen (außer PFS2) auszulesen waren, wenn bei einer ausreichenden Anzahl der Patientinnen (70%) ein entsprechendes Ereignis innerhalb der primären Wirksamkeitsanalyse (PFS1 - Krankheitsprogression nach Beginn der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation, Rucaparib oder Placebo) auftrat. Dies geschah am 15. April 2017.

Für die Evaluation der Sicherheit wurde der Datenschnitt vom **31.12.2017** verwendet.

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit 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
ARIEL3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen wurden anhand der Studie ARIEL3 durchgeführt. Die **Sicherheitspopulation** umfasste alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation (Rucaparib oder Placebo) erhalten haben, unabhängig ihrer Randomisierung. 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) wurden durch den Prüfarzt dokumentiert.

Es ist trotz des doppelt-verblindeten Studiendesigns nicht auszuschließen, dass durch das Auftreten von spezifischen unerwünschten Ereignissen Rückschlüsse auf die Studienmedikation gezogen werden können. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass Ereignisse, die in der Rucaparib-Gruppe aufgetreten sind, oftmals ebenso in der Placebo-Gruppe auftraten, ungeachtet eines möglichen Bezugs zur Studienmedikation. Somit kann auf kein erhöhtes Verzerrungspotenzial geschlossen werden. Der zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse herangezogene Datenschnitt ist auf den **31.12.2017** datiert.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

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 für UE, schwerwiegende UE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , UE mit Todesfolge und UE von speziellem Interesse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der **Sicherheitspopulation** (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE mit Todesfolge, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse										
371	100	0,1	[0,07; 0,10]	182	96,3	0,3	[0,16; 0,46]	1,97	[1,62; 2,39]	< 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
83	22,3	N.E	[N.E.; N.E]	20	10,6	N.E	[N.E; N.E]	1,45	[0,88; 2,40]	0,1433
Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3										
222	59,7	5,1	[3,71; 7,79]	30	15,9	42,0	[21,98; N.E]	4,33	[2,93; 6,40]	< 0,0001
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge										
7	1,9	N.E	[N.E; N.E]	2	1,1	N.E	[N.E; N.E]	0,83	[0,16; 4,26]	0,8213
Unerwünschte Ereignisse mit Folge eines Therapieabbruchs										
61	16,4	N.E	[38,1; NE]	4	2,1	N.E	[N.E; N.E]	5,55	[2,00; 15,40]	0,0010
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse										
AML										
1	0,3	N.E	[N.E; N.E]	0	0	N.E	[N.E; N.E]	N.E	[N.E; N.E]	N.E
MDS										
1	0,3	N.E	[N.E; N.E]	0	0	N.E	[N.E; N.E]	N.E	[N.E; N.E]	N.E
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit mind. einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit mind. einem Ereignis. N.E: nicht ermittelt.										

Unerwünschte Ereignisse, unabhängig vom kausalen Zusammenhang, traten sowohl unter Behandlung mit Rucaparib als auch unter Gabe von Placebo (Beobachtendes Abwarten) auf, obwohl Patientinnen aus dem Placebo-Arm keine pharmakologisch wirksame Medikation erhielten (Rucaparib: 100%, Placebo 96,3%). Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,97; 95%-KI [1,62; 2,39]; $p < 0,0001$) zugunsten von Placebo.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Rucaparib-Arm mit 22,3%, im Placebo-Arm mit 10,6% auf. Die jeweiligen medianen Zeiten konnten in beiden Behandlungsarmen nicht bestimmt werden. Der Unterschied zwischen mit Rucaparib bzw. Placebo behandelten Patientinnen war statistisch nicht signifikant (HR 1,45, 95%-KI [0,88; 2,40]; $p = 0,1433$), es ergab sich weder ein Vor- noch Nachteil unter Behandlung mit Rucaparib.

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 traten im Rucaparib-Arm im Vergleich mit Patientinnen, die Placebo erhielten, mit höheren Inzidenzen auf (Rucaparib: 59,7%, Placebo: 15,9%). Verglichen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren die Inzidenzen von Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher in beiden Behandlungsarmen erhöht. Der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war statistisch signifikant zugunsten der zVT (HR 4,33; 95%-KI [2,93; 6,40]; $p < 0,0001$).

Insgesamt erlitten sieben Patientinnen (1,9%) unter Rucaparib und zwei Patientinnen (1,1%) unter Placebo im Verlauf der Behandlung ein tödliches Ereignis. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (HR 0,83; 95%-KI [0,16; 4,26]; $p = 0,8213$).

Die für beide Behandlungsarme aufgetretenen UE mit tödlichem Ausgang sind in Tabelle 4-60 dargestellt. Das Auftreten von tödlichen Nebenwirkungen im Placebo-Arm zeigte, dass Todesfälle nicht allein durch die Studienmedikation zu begründen sind, es sind ebenso die Nachwirkungen vorausgegangener toxischer Chemotherapielinien zu berücksichtigen.

Unerwünschte Ereignisse, die einen Studienabbruch zufolge hatten, traten im Rucaparib-Arm bei 16,4%, im Placebo-Arm bei 2,1% der Patientinnen auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der zVT (HR 5,55; 95%-KI [2,00; 15,40]; $p = 0,0010$).

AML und MDS als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten jeweils bei einer Patientin aus dem Rucaparib-Arm auf, unter Placebo wurden keine UESI festgestellt.

Die für die Auswertung herangezogenen Kaplan-Meier Kurven sind nachstehend dargestellt.

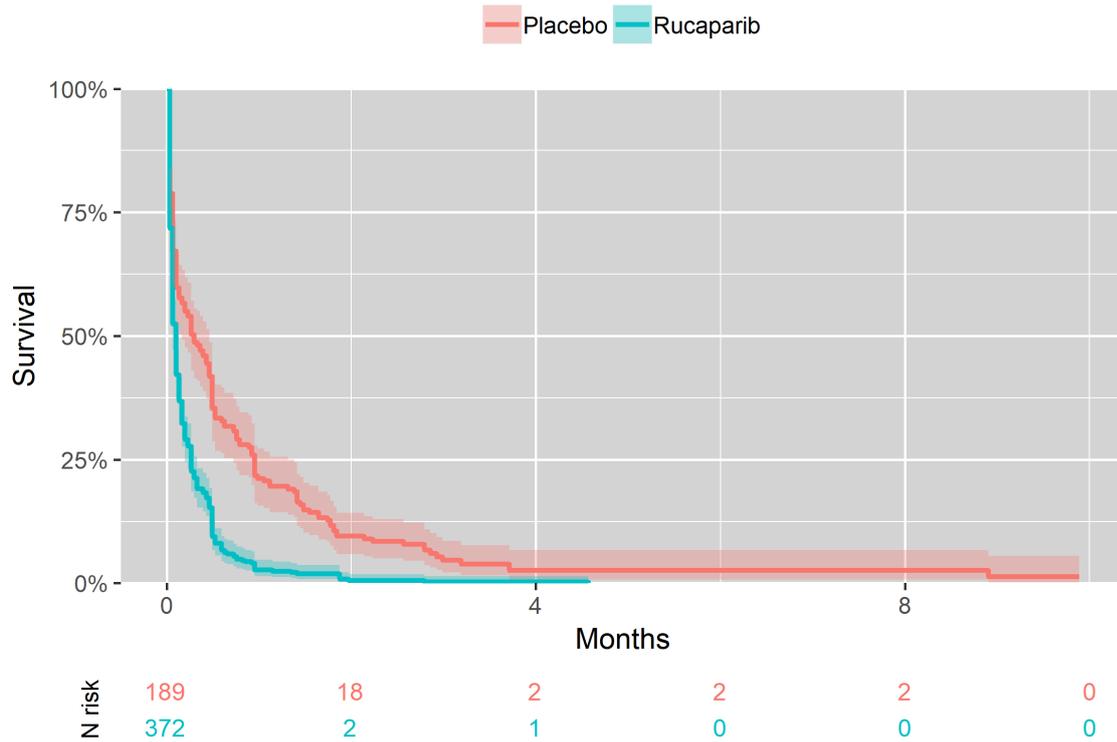


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

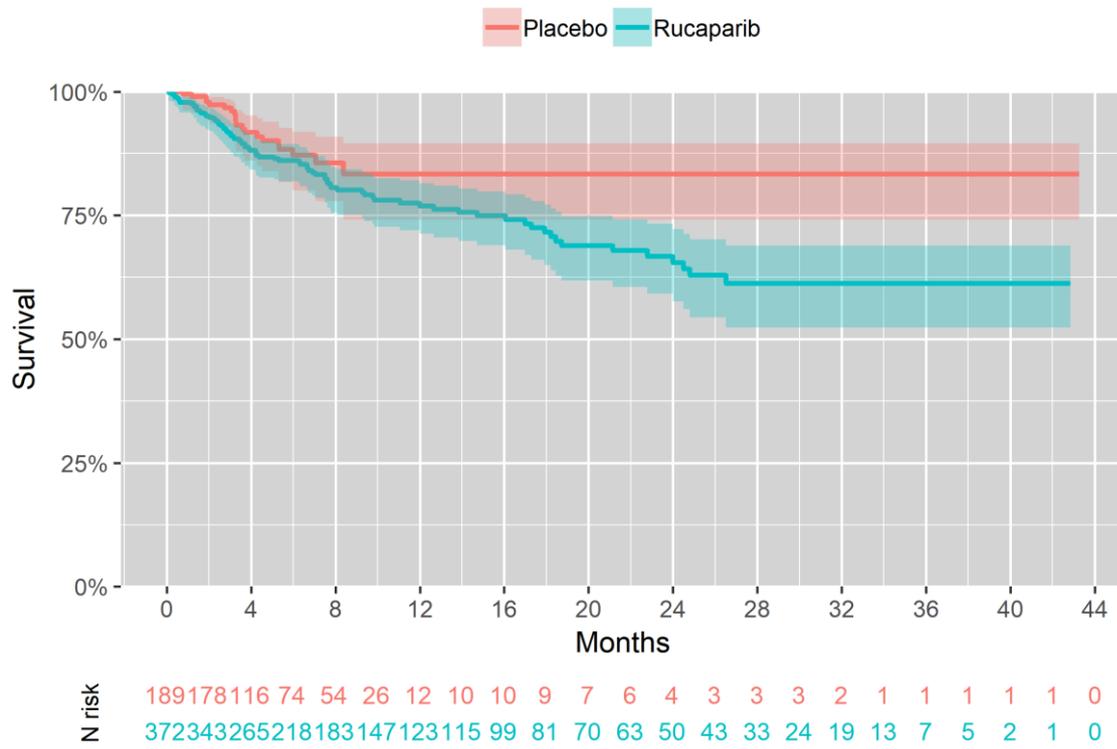


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

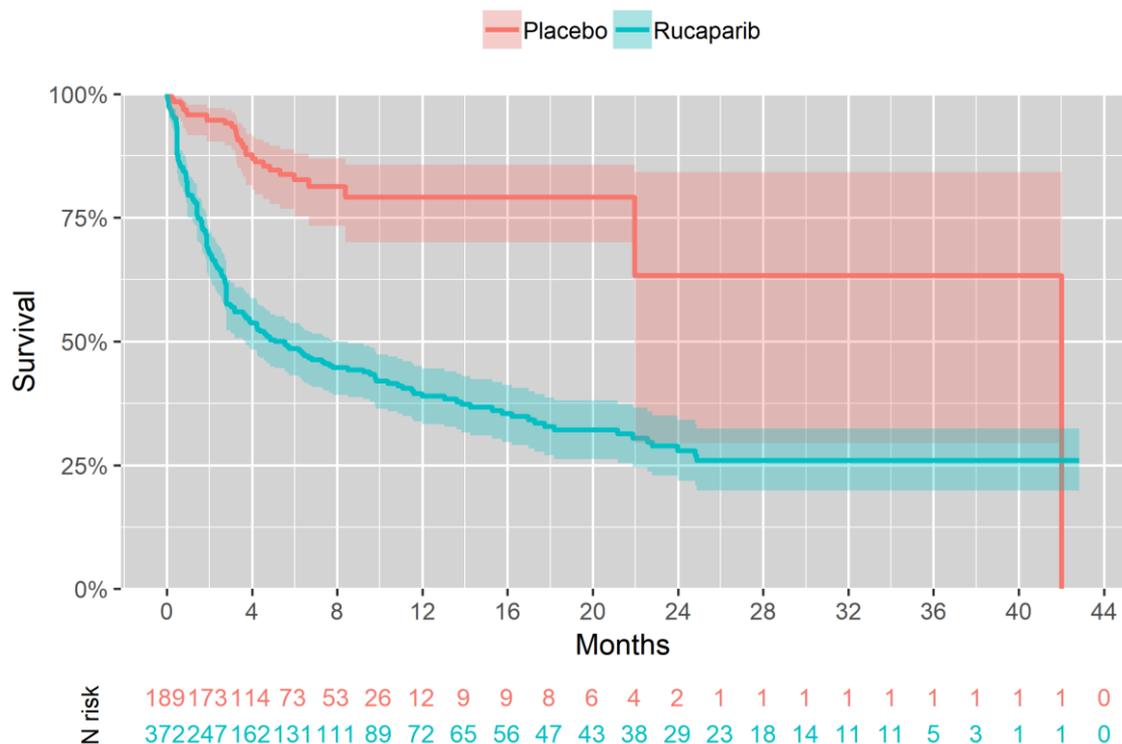


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

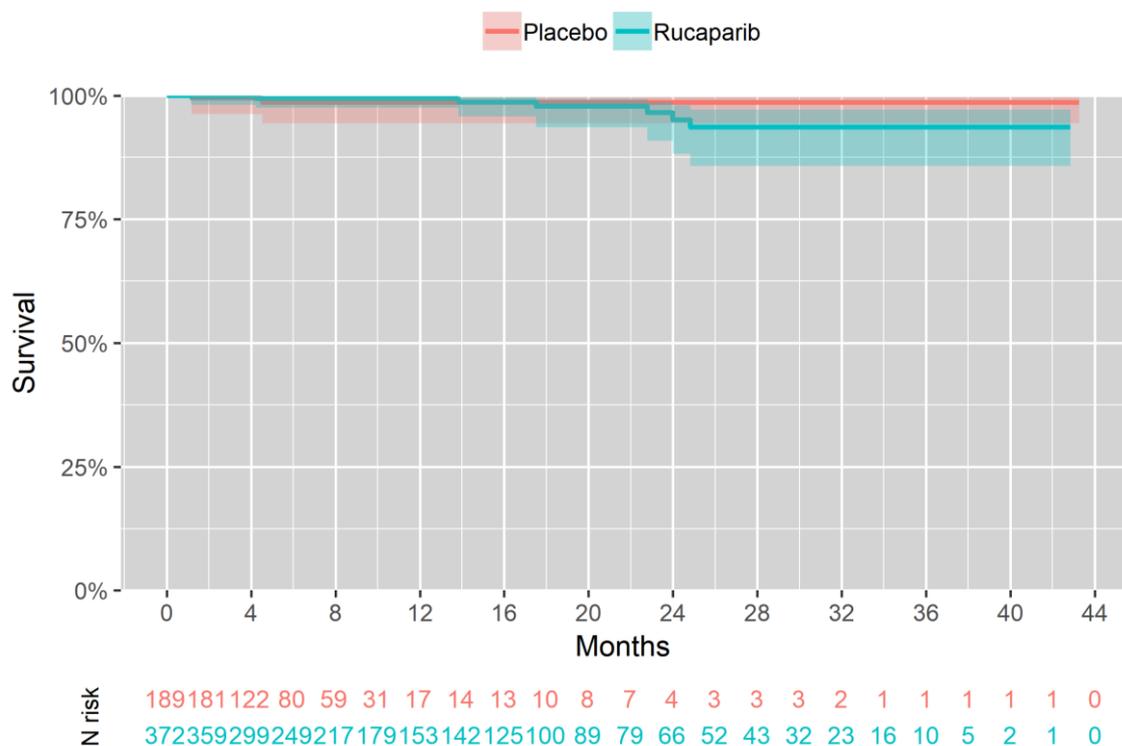


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse (UE) mit Todesfolge aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

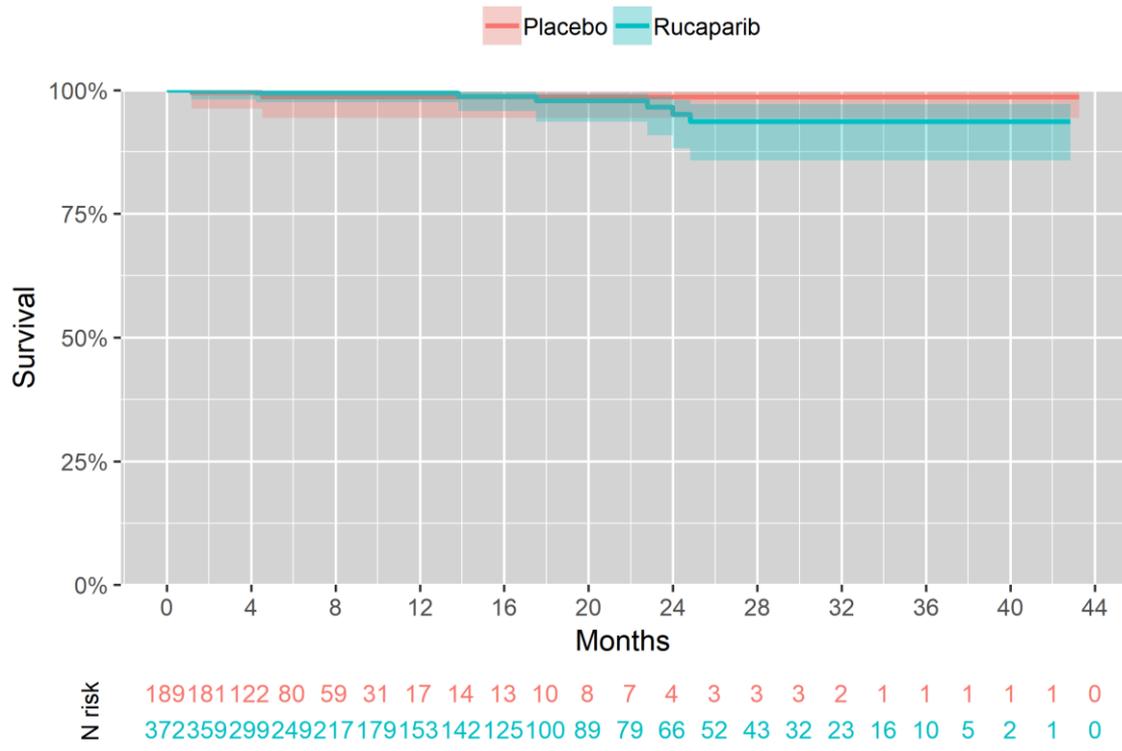


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven für unerwünschte Ereignisse mit Folge eines Therapieabbruchs aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

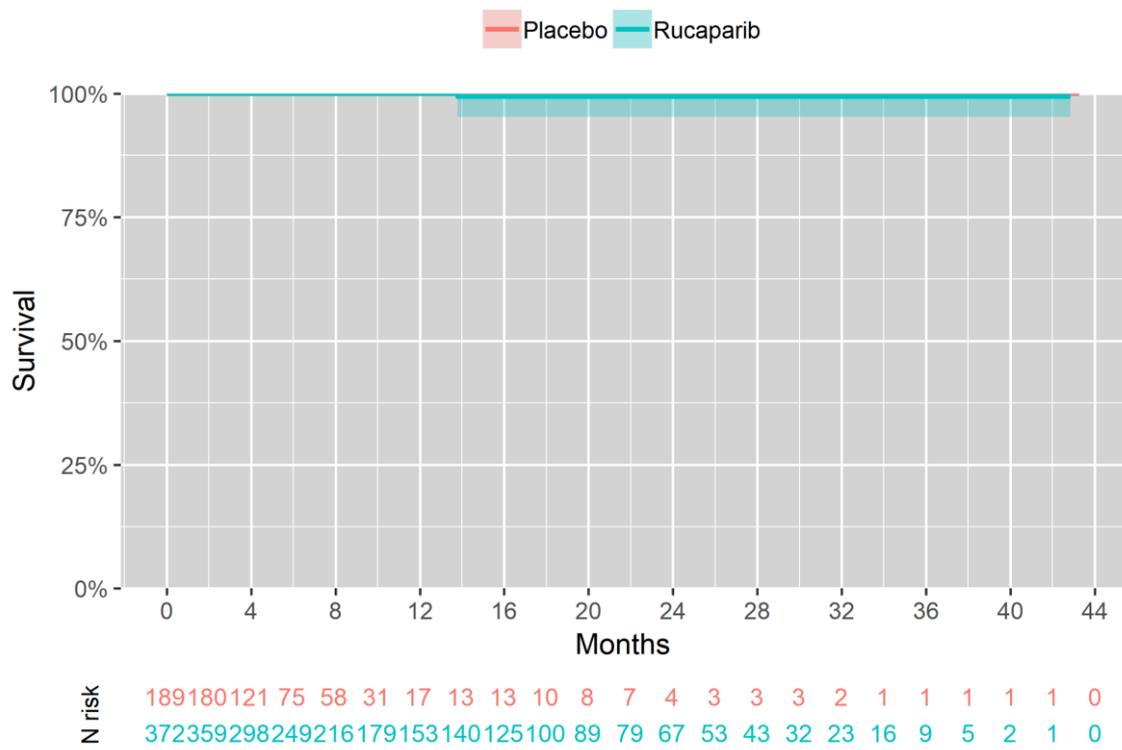


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AML) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

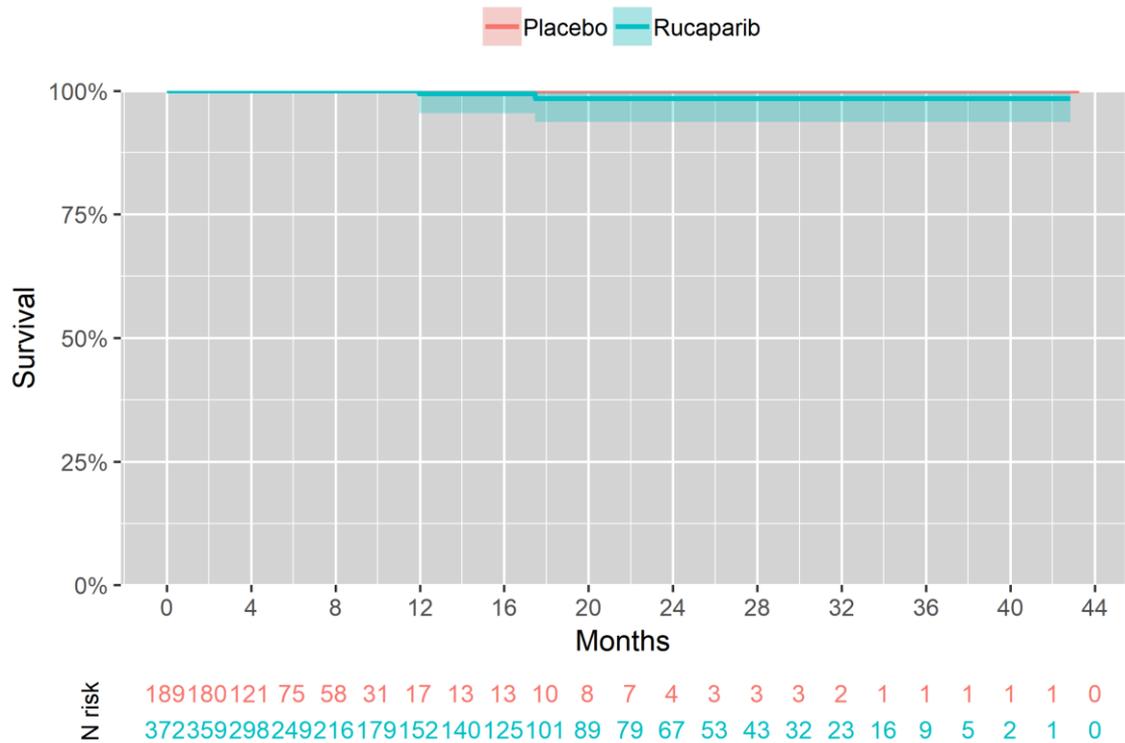


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (MDS) aus RCT; Rucaparib vs. Placebo

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 10\%$ der Patientinnen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der **Sicherheitspopulation** (UE nach SOC und PT) bei $\geq 10\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
177	47,6	12,7	[6,5; 20,4]	16	8,5	N.E.	[21,9; N.E.]	6,10	[3,65; 10,21]	< 0,0001
Anämie										
135	36,3	N.E.	[21,1; N.E.]	10	5,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	7,01	[3,68; 13,35]	< 0,0001
Neutropenie										
47	12,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	3	1,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	6,48	[2,00; 20,98]	0,0018
Thrombozytopenie										
64	17,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	2	1,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	14,73	[3,56; 60,33]	0,0002
SOC: Augenerkrankungen										
39	10,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	14	7,4	42,0	[N.E.; N.E.]	1,00	[0,52; 1,91]	0,9888
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
344	92,5	0,1	[0,1; 0,2]	146	77,2	1,8	[1,1; 2,8]	2,22	[1,81; 2,72]	< 0,001

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Blähungen										
42	11,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	24	12,7	N.E.	[27,1; N.E.]	0,65	[0,39; 1,09]	0,1030
Abdominelle Schmerzen										
112	30,1	N.E.	[24,1; N.E.]	49	25,9	N.E.	[10,6; N.E.]	0,90	[0,63; 1,28]	0,5352
Oberbauchschmerzen										
54	14,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	11	5,8	N.E.	[22,8; N.E.]	2,18	[1,13; 4,22]	0,0207
Verstopfung										
141	37,9	N.E.	[19,3; N.E.]	46	24,3	N.E.	[12,9; N.E.]	1,45	[1,03; 2,03]	0,0309
Diarrhoe										
121	32,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	41	21,7	33,0	[33,0; N.E.]	1,38	[0,96; 1,97]	0,0803
Verdauungsstörungen										
54	14,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	9	4,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,86	[1,41; 5,82]	0,0037
Übelkeit										
282	75,8	0,3	[0,2; 0,5]	69	36,5	11,8	[8,0; N.E.]	3,08	[2,35; 4,03]	< 0,0001
Erbrechen										
138	37,1	N.E.	[20,7; N.E.]	29	15,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,39	[1,59; 3,58]	< 0,0001
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
296	79,6	0,9	[0,7; 1,1]	108	57,1	3,8	[2,4; 5,7]	1,70	[1,36; 2,12]	< 0,0001

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
<i>Asthenie</i>										
86	23,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	20	10,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,02	[1,23; 3,30]	0,0052
<i>Fatigue</i>										
189	50,8	8,3	[3,5; 17,5]	65	34,4	19,7	[19,7; N.E.]	1,59	[1,20; 2,12]	0,0013
<i>Peripheres Ödem</i>										
41	11	N.E.	[N.E.; N.E.]	14	7,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,27	[0,69; 2,35]	0,4404
<i>Fieber (Pyrexie)</i>										
45	12,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	9	4,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,90	[0,92; 3,92]	0,0826
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
174	46,8	12,3	[8,9; 16,0]	65	34,4	9,0	[7,5; 17,3]	1,02	[0,76; 1,37]	0,9000
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>										
44	11,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	6	3,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,39	[1,00; 5,72]	0,0497
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
49	13,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	20	10,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,75	[0,44; 1,30]	0,3121
SOC: Untersuchungen										
214	57,5	2,8	[1,8; 7,4]	43	22,8	N.E.	[12,0; N.E.]	3,10	[2,22; 4,32]	< 0,0001

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
<i>Erhöhte AST-Werte</i>										
126	33,9	N.E.	[N.E.; N.E.]	6	3,2	N.E.	[27,6; N.E.]	12,17	[5,36; 27,63]	< 0,0001
<i>Erhöhte ALT-Werte</i>										
97	26,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	5	2,6	N.E.	[27,6; N.E.]	10,47	[4,26; 25,74]	< 0,0001
<i>Erhöhtes Blutkreatinin</i>										
61	16,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	3	1,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	9,50	[2,97; 30,36]	0,0001
<i>Plättchenzahl erniedrigt</i>										
51	13,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	3	1,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	7,60	[2,36; 24,48]	0,0008
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
176	47,3	13,4	[6,3; 24,8]	49	25,9	22,1	[21,4; N.E.]	1,85	[1,34; 2,54]	0,0002
<i>Verminderter Appetit</i>										
88	23,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	26	13,8	N.E.	[21,4; N.E.]	1,64	[1,05; 2,56]	0,0284
<i>Magnesiummangel</i>										
43	11,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	11	5,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,67	[0,85; 3,27]	0,1333
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen										
172	46,2	13,8	[8,8; 19,2]	86	45,5	7,3	[5,9; 10,9]	0,74	[0,57; 0,96]	0,0259

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Arthralgie										
59	15,9	N.E.	[N.E.; N.E.]	24	12,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,05	[0,65; 1,69]	0,8482
Rückenschmerzen										
50	13,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	28	14,8	19,7	[19,1; N.E.]	0,51	[0,38; 0,84]	0,0086
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
244	65,6	1,7	[1,1; 3,2]	67	35,4	22,1	[6,4; N.E.]	2,10	[1,60; 2,76]	< 0,0001
Benommenheit										
57	15,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	15	7,9	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,61	[0,90; 2,87]	0,1057
Dysgeusie										
148	39,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	13	6,9	N.E.	[N.E.; N.E.]	6,69	[3,79; 11,81]	< 0,0001
Kopfschmerzen										
71	19,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	31	16,4	N.E.	[19,8; N.E.]	0,93	[0,60; 1,43]	0,7271
SOC: Psychiatrische Erkrankungen										
107	28,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	38	20,1	25,4	[25,36; N.E.]	1,34	[0,92; 1,95]	0,1273
Insomnie										
54	14,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	15	7,9	N.E.	[25,4; N.E.]	1,67	[0,94; 2,97]	0,0831
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege										
58	15,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	12	6,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,75	[0,93; 3,31]	0,0846

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse										
27	7,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	20	10,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,55	[0,30; 0,99]	0,0452
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
144	38,7	17,5	[13,3; N.E.]	42	22,2	N.E.	[10,1; N.E.]	1,49	[1,05; 2,12]	0,0242
Husten										
55	14,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	25	13,2	31,2	[31,2; N.E.]	0,85	[0,52; 1,38]	0,5005
Dyspnoe										
53	14,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	14	7,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,55	[0,85; 2,82]	0,1490
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes										
214	57,5	5,2	[4,4; 7,3]	70	37	11,8	[8,3; N.E.]	1,40	[1,06; 1,84]	0,0167
Photosensitivität										
68	18,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	26,32	[3,64; 190,22]	0,0012
Juckreiz										
51	13,7	N.E.	[37,7; N.E.]	20	10,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,05	[0,62; 1,77]	0,8671
Hautausschlag										
50	13,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	17	9	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,14	[0,65; 2,01]	0,6409
SOC: Gefäßerkrankungen										
77	20,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	33	17,5	N.E.	[19,4; N.E.]	0,95	[0,63; 1,44]	0,8084

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit einem UE; n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem UE; N.E. = nicht ermittelt; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term										

Es werden im Folgenden die Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades dargestellt, die bei **mehr als 10%** der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auftraten und einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

UEs der SOC „**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**“ traten bei 47,6% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 8,5% der Patientinnen unter Placebo auf. Der Unterschied war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 6,10; 95%-KI [3,65; 10,21]; $p < 0,0001$). Die am häufigsten aufgetretenen PT waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie.

- Das am häufigsten aufgetretene UE nach PT war in beiden Behandlungsarmen Anämie. Anämie trat mit 36,3% im Rucaparib- und 5,3% im Placebo-Arm mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Placebo auf (HR 7,01; 95%-KI [3,68; 13,35]; $p < 0,0001$).
- Thrombozytopenie wurde bei 17,2% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 1,1% der Patientinnen unter Placebo diagnostiziert. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (HR 14,73; 95%-KI [3,56; 60,33]; $p = 0,0002$).
- Neutropenie trat im Rucaparib-Arm mit 12,6% auf, im Placebo-Arm wurde diese Nebenwirkung bei 1,6% der Patientinnen festgestellt. Der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 6,48; 95%-KI [2,00; 20,98]; $p = 0,0018$).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie stehen untereinander in Korrelation. Daher bedingte z.B. oftmals das Auftreten von Anämie eine gleichzeitige Verringerung der Thrombozytenzahl.

UEs der SOC „**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**“ traten bei 92,5% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 77,2% der Patientinnen unter Placebo auf. Der Unterschied zwischen der Rucaparib- und Placebo-Gruppe war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 2,22; 95%-KI [1,81; 2,72]; $p < 0,0001$), jedoch lag der Unterschied in den Inzidenzen zwischen den Behandlungsgruppen bei lediglich 15%. Solche Erkrankungen sind letztlich wahrscheinlich auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen, da eine direkte Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff (Rucaparib oder Placebo) für solch ähnliche Inzidenzen nicht allein ausschlaggebend zu sein scheint. Die in beiden Behandlungsgruppen am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren die PTs Übelkeit und Erbrechen.

- Übelkeit trat bei 75,8% der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auf, im Placebo-Arm lag die Inzidenz bei 36,5% (HR 3,08; 95%-KI [2,35; 4,03]; $p < 0,0001$). Diese Nebenwirkung trat in beiden Behandlungsarmen hauptsächlich mit CTCAE-Schweregraden von 1 und 2 auf. Lediglich bei 3,8% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 0,5% der Patientinnen unter Placebo trat Übelkeit mit einem CTCAE-Schweregrade von ≥ 3 auf. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,0661$).
- 37,1% der Patientinnen unter Rucaparib und 15,3% der Patientinnen unter Placebo litten unter Erbrechen (HR 2,39; 95%-KI [1,59; 3,58]; $p < 0,0001$). Der Unterschied war

statistisch signifikant zugunsten von Placebo. Lediglich 4% der Patientinnen unter Rucaparib zeigten Erbrechen mit einem Schweregrad von ≥ 3 Placebo: 1,1%).

Die PTs „Diarrhoe“ (Rucaparib: 32,5%; Placebo: 21,7%) und „Abdominalschmerzen“ (Rucaparib: 30,1%; Placebo: 25,9%) traten jeweils mit ebenfalls höheren Inzidenzen auf, der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war jedoch in beiden Fällen statistisch nicht signifikant. Die vergleichbaren Inzidenzen zwischen beiden Behandlungsgruppen legen nahe, dass nicht allein die Studienmedikation für das Auftreten dieser Nebenwirkungen verantwortlich sein kann.

UEs der SOC „**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**“ traten mit 79,6% im Rucaparib- und mit 57,1% im Placebo-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 1,70; 95%-KI [1,36; 2,12]; $p < 0,0001$). Die am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen nach PT waren Fatigue und Asthenie.

- Fatigue wurde mit Inzidenzen von 50,8% (Rucaparib) bzw. 34,4% (Placebo) und statistischer Signifikanz zugunsten der zVT „Beobachtendes Abwarten“ beobachtet (HR 1,59; 95%-KI [1,20; 2,12]; $p = 0,0013$). Lediglich bei 4,3% der Patientinnen unter Rucaparib und 2,1% der Patientinnen unter Placebo trat Fatigue mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 auf.
- Asthenie trat im Rucaparib-Arm bei 23,1%, im Placebo-Arm bei 10,6% der Patientinnen auf. Der Vorteil zugunsten der zVT war signifikant (HR 2,02; 95%-KI [1,23; 3,30]; $p = 0,0052$). Asthenie wurde in beiden Behandlungsgruppen hauptsächlich mit Schweregraden von 1 und 2 festgestellt.

UEs der SOC „**Untersuchungen**“ traten mit 57,5% (Rucaparib) bzw. 22,8% (Placebo) auf und fiel mit statistischer Signifikanz zugunsten von Placebo aus (HR 3,10; 95%-KI [2,22; 4,32]; $p < 0,0001$). Erhöhte ALT- und AST-Werte waren im Wesentlichen für den beobachteten Effekt verantwortlich.

- Erhöhte AST-Werte traten mit 33,9% (Rucaparib) bzw. 3,2% (Placebo) auf. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR 12,17; 95%-KI [5,36; 27,63]; $p < 0,0001$). Mehr als 30% der Ereignisse im Rucaparib-Arm waren vom Schweregrad 1 und 2. Im Placebo-Arm trat diese Nebenwirkungen ausschließlich mit Schweregraden < 3 auf.
- Erhöhte ALT-Werte traten mit einem statistisch signifikanten Unterschied bei 26,1% der Patientinnen im Rucaparib- und bei 2,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf (HR 10,47; 95%-KI [4,26; 25,74]; $p < 0,0001$). Lediglich sieben Patientinnen (1,9%) zeigten ein Auftreten von erhöhten ALT-Werte mit einem Schweregrad ≥ 3 innerhalb des Rucaparib-Arms.
- Erhöhte Blutkreatininwerte (Rucaparib: 16,4%, Placebo: 1,6%) und eine verringerte Plättchenzahl (Rucaparib: 13,7%, Placebo: 1,6%) zählten weiterhin zu aufgetretenen Erkrankungen aus der SOC „**Untersuchungen**“, die Inzidenzen waren jedoch deutlich geringer. Der Unterschied war jedoch in beiden Fällen statistisch signifikant zugunsten der zVT (erhöhte Blutkreatininwerte: HR 9,50; 95%-KI [2,97; 30,26]; $p = 0,0001$).

Verringerte Plättchenzahl: HR 7,60; 95%-KI [2,36; 24,48]; $p = 0,0008$). Beide Nebenwirkungen traten hauptsächlich mit Schweregraden von 1 und 2 auf, die Inzidenzen für Schweregrade von 3 und höher bei Patientinnen unter Rucaparib lag bei unter 3%.

UEs der SOC „**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**“ traten mit nahezu identischen Inzidenzen in beiden Behandlungsarmen auf (Rucaparib: 46,2%, Placebo: 45,5%). Die medianen Zeiten bis zum Auftreten einer Erkrankung aus dieser SOC betragen 13,8 Monate (95%-KI [8,8; 19,2]) für den Rucaparib-Arm und 7,3 Monate (95%-KI [5,9; 10,9]) für den Placebo-Arm. Der **Vorteil für die Behandlung mit Rucaparib** ist statistisch signifikant (HR 0,74; 95%-KI [0,57; 0,96]; $p = 0,0259$). Die am häufigsten aufgetretenen UEs waren Rückenschmerzen und Arthralgie, wobei letztgenannte Nebenwirkungen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

- Rückenschmerzen traten bei 13,4% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 14,8% der Patientinnen unter Placebo auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zum Vorteil von Rucaparib (HR 0,51; 95%-KI [0,38; 0,84]; $p = 0,0086$). Rückenschmerzen traten in beiden Behandlungsarmen ausschließlich mit Schweregraden von 1 und 2 auf.

„**Erkrankungen des Nervensystems**“ traten bei Patientinnen unter Rucaparib mit 65,5% auf, bei mit Placebo behandelten Patientinnen lag eine Inzidenz von 35,4% vor. Der Unterschied war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 2,10; 95%-KI [1,60; 2,76]; $p < 0,0001$). Dysgeusie und Kopfschmerzen waren im Wesentlichen für den beobachteten Effekt verantwortlich.

- Dysgeusie trat in beiden Behandlungsarmen dabei mit der höchsten Inzidenz auf (Rucaparib: 39,8%, Placebo: 6,9%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR 6,69; 95%-KI [3,79; 11,81]; $p < 0,0001$).
- Benommenheit (Rucaparib: 15,3%, Placebo: 7,9%) und Kopfschmerzen (Rucaparib: 19,1%, Placebo: 16,4%) waren weitere UEs nach PT mit höheren Inzidenzen, es konnte jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

„**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**“ traten bei unter 15% der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen auf (Rucaparib: 7,3%; Placebo: 10,6%). Es konnten keine medianen Zeiten bis zum Auftreten bestimmt werden, der Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo war jedoch statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil **zugunsten der Behandlung mit Rucaparib** (HR 0,55 [0,30; 0,99]; $p = 0,0452$).

„**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**“ traten in beiden Behandlungsarmen (Rucaparib: 38,7%; Placebo: 22,2%) mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Placebo auf (HR 1,49; 95%-KI [1,05; 2,12]; $p = 0,0242$). Husten (Rucaparib: 14,8%; Placebo: 13,2%) und Dyspnoe (Rucaparib 14,2%; Placebo: 7,4%) trat in beiden Behandlungsarmen als die Erkrankungen mit den größten Häufigkeiten nach PT auf, es lag jedoch keine statistische Signifikanz und somit kein Nachteil für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib vor. Keine dieser Erkrankungen trat mit Schweregraden von ≥ 3 auf.

„**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**“ zeigten sich mit 57,5% bzw. 37,0% für Patientinnen unter Rucaparib bzw. Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und fiel zugunsten von Placebo aus (HR 1,4; 95%-KI [1,06; 1,84]; $p = 0,0167$). Photosensitivität, Juckreiz und Hautausschlag waren im Wesentlichen für die Inzidenzen innerhalb dieser SOC verantwortlich.

- Das PT Photosensitivität trat bei 18,3% bzw. 0,5% der Patientinnen unter Rucaparib bzw. Placebo auf. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Placebo, der statistisch signifikant war (HR 26,32; 95%-KI [3,64; 190,22]; $p = 0,0012$). Diese Erkrankung trat lediglich bei zwei Patientinnen (0,5%) im Rucaparib-Arm mit einem Schweregrade von ≥ 3 auf.
- Die PT Juckreiz (Rucaparib: 13,7%; Placebo: 10,6%) sowie Hautausschlag (Rucaparib: 13,4%; Placebo: 9,0%) zeigten sich in ihren Inzidenzen vergleichbar. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar. Die Inzidenzen beider Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich, sodass eine Korrelation zwischen den Erkrankungen „Hautausschlag“ und „Juckreiz“ offensichtlich ist.

Insgesamt zeigte sich, dass ein Großteil der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen auftrat. Trotz der verhältnismäßig hohen Inzidenzen traten Erkrankungen im Wesentlichen mit Schweregraden von 1 oder 2 auf, Erkrankungen des Grades 3 oder höher waren nur sehr gering bzw. überhaupt nicht vorhanden.

Für das SOC „**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**“ sowie für den PT „**Rückenschmerzen**“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von **Rucaparib** als Erhaltungstherapie.

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

Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) \geq 2% der PatientinnenTabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der **Sicherheitspopulation** (UE nach SOC und PT) bei \geq 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
23	6,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	10,55	[1,42; 78,32]	0,0213
Anämie										
16	4,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	7,30	[0,96; 55,31]	0,0544
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
24	6,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	9	4,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,81	[0,36; 1,79]	0,5990
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
11	3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
11	3	N.E.	[N.E.; N.E.]	5	2,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,81	[0,28; 2,40]	0,7095
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
9	2,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,16	[0,26; 17,81]	0,4756
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit einem UE; n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem UE; N.E. = nicht ermittelt; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term										

Es werden im Folgenden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) dargestellt, die bei mehr als 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auftraten und einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

Im Allgemeinen zeigte sich, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit sehr geringen Inzidenzen besetzt waren. Dies spricht für eine Erhaltungstherapie mit **Rucaparib** in der vorliegenden Indikation.

Als einzige Erkrankungsgruppe mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte die SOC **Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems** identifiziert werden. Insgesamt erkrankten im Laufe der Studie 23 Patientinnen aus dem Rucaparib-Arm (6,2%) und eine Patientin aus dem Placebo-Arm (0,5%) an einer Krankheit dieser SOC. Eine Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Placebo (HR 10,55; 95%-KI [1,42; 78,32]; $p = 0,0213$).

Als PT mit der höchsten Inzidenz trat Anämie (Rucaparib: 4,3%; Placebo: 0,5%) auf. Der etwaige Vorteil zugunsten von Placebo für diesen PT war jedoch statistisch nicht signifikant (HR 7,30; 95%-KI [0,96; 55,31]; $p = 0,0544$) und ergab keinen Nachteil für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib.

Die vom G-BA als direkt patientenrelevant bestimmten unerwünschten Ereignisse Fatigue, Abdominalschmerzen und Übelkeit traten als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lediglich bei weniger als 2% der Patientinnen auf.

Insgesamt zeigte sich auch bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, dass Rucaparib von den Patientinnen gut toleriert wurde, das Nebenwirkungsprofil überschaubar war und die meisten Nebenwirkungen lediglich mit niedrigen Schweregraden auftraten.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 bei $\geq 2\%$ der Patientinnen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 in der **Sicherheitspopulation** (UE nach SOC und PT) bei $\geq 2\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
95	25,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	3	1,6	N.E.	[21,9; N.E.]	14,87	[4,70; 47,04]	< 0,0001
Anämie										
73	19,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	33,91	[4,71; 244,30]	0,0005
Neutropenie										
19	5,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	7,22	[0,95; 54,63]	0,0555
Thrombozytopenie										
12	3,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
49	13,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	12	6,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,54	[0,81; 2,93]	0,1929
Abdominelle Schmerzen										
11	3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	3,68	[0,46; 29,30]	0,2183
Übelkeit										
14	3,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	6,72	[0,88; 51,19]	0,0661
Kleine intestinale Obstruktionen										
4	1,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	4	2,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,19	[0,04; 0,91]	0,0382

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
31	8,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	6	3,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	2,09	[0,86; 5,08]	0,1030
<i>Asthenie</i>										
10	2,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	4,19	[0,53; 33,06]	0,1745
<i>Fatigue</i>										
16	4,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	4	2,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,75	[0,58; 5,29]	0,3193
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
15	4	N.E.	[N.E.; N.E.]	5	2,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,15	[0,41; 3,21]	0,7967
SOC: Untersuchungen										
77	20,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	37,63	[5,23; 270,90]	0,0003
<i>Erhöhte ALT-Werte</i>										
37	9,9	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Plättchenzahl erniedrigt</i>										
8	2,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
19	5,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	6,36	[0,84; 48,35]	0,0737
SOC: Gefäßerkrankungen										
12	3,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	4	2,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,03	[0,32; 3,32]	0,9644

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
<i>Hypertonie</i>										
9	2,4	N.E.	[N.E.; N.E.]	4	2,1	N.E.	[N.E.; N.E.]	0,93	[0,28; 3,12]	0,9114
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit einem UE; n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem UE; N.E. = nicht ermittelt; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term										

Es werden im Folgenden unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 dargestellt, die bei mehr als 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auftraten und einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

„Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ traten im Rucaparib-Arm bei 25,5% der Patientinnen auf, im Placebo-Arm bei 1,6% der Patientinnen. Für diese SOC im Bereich der hämatologischen Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Placebo (HR 14,87; 95%-KI [4,70; 47,04]; $p < 0,0001$). Die PT, die für die Inzidenzen in der SOC hauptsächlich verantwortlich waren, waren Anämie und Neutropenie, wobei innerhalb des PT „Neutropenie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rucaparib und Placebo zu erkennen war.

- Anämie trat mit Inzidenzen von 19,6% bzw. 0,5% auf (Rucaparib bzw. Placebo). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Placebo (HR 33,91; 95%-KI [4,71; 244,3]; $p = 0,0005$). Eine Bestimmung der medianen Zeiten konnte nicht erfolgen. Verglichen mit den Inzidenzen von „Anämie“, unabhängig vom Schweregrad, zeigten sich höhere Schweregrade mit deutlich verringerter Häufigkeit.

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,1929$). Auch die PT Abdominalschmerzen (Rucaparib: 3,0%; Placebo: 0,5%) und Übelkeit (Rucaparib: 3,8%; Placebo: 0,5) zeigten keinen statistisch signifikanten Nachteil für eine Behandlung mit Rucaparib ($p = 0,2183$ bzw. $0,0661$).

„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten mit einem Schweregrad von ≥ 3 auf, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch statistisch nicht signifikant. Fatigue trat bei 4,3% bzw. 2,1% der Patientinnen in den Behandlungsarmen (Rucaparib bzw. Placebo) auf, der vermeintliche Vorteil zugunsten der zVT war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,3193$).

Innerhalb der SOC **„Untersuchungen“** traten Nebenwirkungen bei 20,7% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 0,5% der Patientinnen unter Placebo auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Placebo (HR 37,63; 95%-KI [5,23; 270,90]; $p = 0,0003$). Die am häufigsten aufgetretenen UEs des Grades 3 oder höher nach PT waren innerhalb der Rucaparib-Gruppe erhöhte ALT-Werte (9,9%) und eine verringerte Plättchenzahl (2,2%). Beide Nebenwirkungen kamen im Placebo-Arm nicht vor, ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen unter Placebo konnte, in beiden Fällen, nicht erkannt werden.

Einzig im Bereich der **„hämatologischen Erkrankungen“** ist anzumerken, dass Patientinnen unter Rucaparib keinen Vorteil gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei Erkrankungen des CTCAE-Grades ≥ 3 zeigten. Insbesondere zeigte sich eine „Anämie“ häufiger bei Patientinnen unter Rucaparib als bei Placebo-behandelten Patientinnen. Alle weiteren Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von mehr als 2% auftraten, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit der Folge eines Studienabbruchs in der Sicherheitspopulation $\geq 2\%$ der Patientinnen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit der Folge eines Studienabbruchs in der **Sicherheitspopulation** (UE nach SOC und PT) bei $\geq 2\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
21	5,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Anämie</i>										
10	2,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Thrombozytopenie</i>										
8	2,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
14	3,8	N.E.	[N.E.; N.E.]	3	1,6	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,98	[0,56; 6,98]	0,2871
<i>Übelkeit</i>										
10	2,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	4,75	[0,61; 37,31]	0,1381
SOC: Untersuchungen										
10	2,7	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
8	2,2	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,77	[0,21; 15,02]	0,6017
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit einem UE; n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem UE; N.E. = nicht ermittelt; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term.										

Es werden im Folgenden unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt, die bei mehr als 2% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auftraten und einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte in keinem Fall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Rucaparib oder Placebo (Beobachtendes Abwarten). Verglichen mit der Einnahme von Placebo brachen insgesamt mehr Patientinnen unter Rucaparib die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Aufgrund der nicht vorhandenen Signifikanz zugunsten der zVT ist kein Nachteil für eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT erkennbar.

Die beiden häufigsten Gründe für einen Studienabbruch waren die PTs Übelkeit und Anämie. Wie zuvor festgestellt, traten diese beiden UEs im Rucaparib-Arm häufig auf (vgl. Tabelle 4-56), jedoch waren die Inzidenzen von schweren (vgl. Tab. Tabelle 4-57) unerwünschten Ereignissen dieser Art, bzw. vom CTCAE-Grad ≥ 3 (vgl. Tabelle 4-73) im Wesentlichen geringer. Zu keiner Zeit konnte im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Nachteil bezüglich der Erhaltungstherapie mit Rucaparib beobachtet werden (vgl. Tabelle 4-59).

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge in der **Sicherheitspopulation** (UE nach SOC und PT) in einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Hämatophagische Histozytose</i>										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Herzerkrankungen										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Herzinfarkt</i>										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
5	1,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	1,27	[0,14; 11,58]	0,8347
<i>Akute myeloische Leukämie</i>										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Hochgradiges B-Zellenlymphom (umklassifiziert)</i>										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Progression einer malignen Neoplasie</i>										
2	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.

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

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
<i>Meningeale Metastasen</i>										
0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>										
1	0,3	N.E.	[N.E.; N.E.]	0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
<i>Lungenembolie</i>										
0	0	N.E.	[N.E.; N.E.]	1	0,5	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.	[N.E.; N.E.]	N.E.
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit einem UE; n (%): Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem UE; N.E. = nicht ermittelt; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term.										

Es werden im Folgenden tödliche unerwünschte Ereignisse aufgezeigt, die bei Patientinnen in einem der Behandlungsarme auftraten und einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

Insgesamt verstarben 7 Patientinnen (1,9%) unter Rucaparib und zwei Patientinnen (1,1%) unter Placebo an den Folgen von unerwünschten Ereignissen. Für Patientinnen unter Rucaparib waren vor allem Erkrankungen aus der SOC „**Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**“ Auslöser für das Eintreten des Todes verantwortlich. Eine Patientin aus der Rucaparib-Gruppe verstarb an den Folgen einer akuten myeloischen Leukämie (AML), eine weitere Patientin an den Folgen eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). Eine Lungenembolie und vorhandene meningeale Metastasen waren in der Placebo-Gruppe für je einen der Todesfälle verantwortlich.

Zusammenfassung der Ergebnisse Endpunktkategorie „Sicherheit/ Verträglichkeit“:

Insgesamt zeigte sich in der Auswertung der ARIEL3 Studie, dass Rucaparib als Erhaltungstherapie in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet von den Patientinnen gut toleriert wurde, das Nebenwirkungsprofil überschaubar war und der Großteil der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse gut handzuhaben waren.

Die am häufigsten aufgetretenen, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei Patientinnen unter Rucaparib waren **Fatigue und Dysgeusie** sowie **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** (Übelkeit und Stuhlverstopfung). Die von G-BA in dieser Indikation als direkt patientenrelevant angesehenen Nebenwirkungen „Abdominalschmerzen“, „Übelkeit“ und „Fatigue“ traten oftmals häufiger auf als andere dokumentierte Nebenwirkungen, jedoch nicht in bedeutend hohen Schweregraden. Dominierend waren hier die Schweregrade 1 und 2 (nach CTCAE). Erkrankungen mit Schweregraden von größer 3 (nach CTCAE) traten mit deutlich verringerten Inzidenzen sowohl in der Rucaparib- als auch in der Placebo-Gruppe auf. **Hämatologische Erkrankungen**, wie z.B. Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patientinnen unter Rucaparib häufiger auf als bei Patientinnen, die Placebo als Studienmedikation erhielten. Dominierend waren auch hier die Schweregrade 1 und 2, Inzidenzen von höheren Schweregraden waren mitunter deutlich verringert. Auftretende Anämien konnten beispielsweise oftmals gut mittels Bluttransfusionen behandelt werden.

Im Bereich der SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen** wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rucaparib detektiert. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erkrankung aus dieser SOC war für mit Rucaparib behandelte Patientinnen um ca. sechs Monate verlängert (Rucaparib: 13,8 Monate, 95%-KI [8,8; 19,2]; Placebo: 7,3 Monate, 95%-KI [5,9; 10,9]). Die Erhöhung der Zeit bis zum Auftreten ging mit einer Risikoreduktion von ca. 25% einher (HR 0,74; 95%-KI [0,57; 0,96]; $p = 0,0259$). Rückenschmerzen, als ein PT aus dieser SOC, trat im Placebo-Arm häufiger auf (Rucaparib: 13,4%; Placebo: 14,8%), der Unterschied war auch hier statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib.

Ebenso konnte innerhalb der SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Rucaparib festgestellt werden. Weitere Nebenwirkungen wie z.B. Husten, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Juckreiz oder Gefäßerkrankungen zeigten in ihren Inzidenzen eine hohe Ähnlichkeit innerhalb beider

Behandlungsarme, es ergab sich kein statistisch signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Rucaparib.

Einige Nebenwirkungen sind u. U. auf die Studienmedikation zurückzuführen, jedoch müssen auch die Spätfolgen von mitunter mehreren toxischen Chemotherapien in Betracht gezogen werden, da Nebenwirkungen ebenfalls im Placebo-Arm auftraten, obwohl keine pharmakologisch aktive Medikation verabreicht wurde. Der Einfluss der vorausgegangenen Chemotherapien auf das hier dokumentierte Nebenwirkungsprofil ist daher in besonderem Maße zu berücksichtigen.

Der überwiegende Teil der Nebenwirkungen konnte als „nicht schwerwiegend“ klassifiziert werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten insgesamt mit geringen Inzidenzen auf. Fatale UE traten bei sieben Patientinnen aus dem Rucaparib-Arm auf, im Placebo-Arm waren zwei Todesfälle auf UEs zurückzuführen. AML und MDS als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten jeweils bei nur einer Patientin im Rucaparib-Arm auf. Therapieabbrüche wurden ebenfalls nur bei wenigen Patientinnen in beiden Studienarmen beobachtet. Anämie und Übelkeit stellten dabei in der Rucaparib-Gruppe die PT mit den höchsten Inzidenzen dar.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Rucaparib als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ vom überwiegenden Teil der Patientinnen gut vertragen wurde und das Nebenwirkungsprofil als überschaubar und klinisch beherrschbar bezeichnet werden kann. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse konnten im Wesentlichen durch eingeleitete Therapien wirksam behandelt werden. Bis auf wenige Ausnahmen konnte kein statistisch signifikanter Nachteil bei der Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und somit zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ erkannt werden. Zudem konnte bei der Betrachtung gewisser Erkrankungen (z.B. Erkrankungen der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen sowie Erkrankungen der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib bestimmt werden. Eine aktive Medikation nach einer Platin-basierter Chemotherapie führt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten zu einem, teils häufigeren, Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Jedoch zeigt ein Großteil der Wirksamkeitsendpunkte einen positiven Trend für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT. Ein vergleichbares Ergebnis liegt ebenfalls für die, bisher noch unreifen, Daten des Gesamtüberlebens vor. Unter Berücksichtigung des positiven Effektes der Erhaltungstherapie, der bei einem Großteil der Wirksamkeitsendpunkte festgestellt werden konnte, und aufgrund der präliminären Daten zum Gesamtüberleben, zeigte sich ein Trend zugunsten der Rucaparib-Erhaltungstherapie. Patientinnen profitieren trotz auftretender unerwünschter Ereignisse von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie.

4.3.1.4.2 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 0.

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 mit Hilfe 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.

Für die relevanten Endpunkte innerhalb der ARIEL3 Studie wurden zunächst Interaktionstests mit den verschiedenen vordefinierten Subgruppen durchgeführt und tabellarisch dargestellt. Wurde für eine Kombination aus Endpunkt und Subgruppe ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ festgestellt, so stellte dies eine potenzielle Effektmodifikation dar. In diesem Fall wurden die einzelnen Subpopulationen einer jeden betroffenen Subgruppe tabellarisch dargestellt und der vorliegende Effekt eingehend hinsichtlich einer Relevanz diskutiert. Die in die Untersuchungen eingegangenen Endpunkte sind das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (invPFS1, irrPFS1, invPFS2), Folgetherapien (TFST, TSST, CFI), der Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18-Gesamtergebnis und FOSI-18-DSR-P-Subskala, aus Transparenzgründen dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen) sowie die unerwünschten Ereignisse (UE, SUE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE mit Todesfolge).

Die hier analysierten Subgruppen der Studie ARIEL3 sind nachstehend noch einmal zusammenfassend genannt:

- Mutationsstatus: tBRCA, HRD (non-tBRCA, nbHRD) oder Biomarker-negative Gruppe durch CTA,
- Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/ Neuseeland und Israel),
- Alter (< 65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Rasse (weiß, nicht weiß, unbekannt),
- Krankheitsschwere:

- Bestes Ansprechen (partiell oder vollständig) nach RECIST [und/ oder GCIG-CA 125] auf die letzte vor Studienmedikation erhaltene Platin-basierte Chemotherapie,
- Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes einer Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder >12 Monate),
- Krankheitslast zur Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, schwere Läsionen ≥ 20 mm, keine schweren Läsionen < 20 mm),
- HRD-Definition (tBRCA, non-tBRCA LOH+, non-tBRCA LOH-, non-tBRCA LOH unbekannt),
- Genmutation und -typ:
 - BRCA Mutation (BRCA1, BRCA2),
 - Herkunft BRCA Mutation (Keimbahn, somatisch, unbekannt),
 - Kombination der somatischen tBRCA-Subgruppe mit der non-tBRCA LOH+-Subgruppe,
 - ITT (ohne keimbahnmutierte tBRCA).

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

Übersicht der Interaktionsterme für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte und definierten Subgruppen der ARIEL3

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstest der Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe Endpunkt	Mutationsstatus	Krankheitsschwere: Progressionsfreies Intervall	Krankheitsschwere: Bestes Ansprechen	Alter	Rasse	HRD-Definition	Geographische Region
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,3822	0,6075	0,1615	0,3477	0,5189	0,4288	0,2546
Morbidität							
invPFS	0,0055	0,4300	0,5546	0,5376	0,4167	0,0109	0,4404
irrPFS	0,0119	0,0655	0,7641	0,7637	0,1536	0,0160	0,9240
PFS2	0,0900	0,1617	0,7978	0,7400	0,5772	0,2803	0,5949
TFST	0,0022	0,3435	0,4826	0,3731	0,6309	0,0703	0,2563
TSST	0,0591	0,8555	0,9652	0,7810	0,8898	0,2435	0,5164
CFI	0,0053	0,1963	0,6042	0,1369	0,5220	0,0926	0,1164
EQ-5D-VAS (MCID von 7)	0,0850	0,0519	0,9288	0,9009	0,2155	0,4035	0,2212
Lebensqualität							
FOSI-18-Gesamtergebnis	0,0422	0,1692	0,7515	0,4835	0,7906	0,5593	0,1302
FOSI-18-DSR-P-Subskala	0,0792	0,2147	0,3677	0,9003	0,5110	0,1596	0,8572

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

Subgruppe	Mutationsstatus	Krankheitsschwere: Progressionsfreies Intervall	Krankheitsschwere: Bestes Ansprechen	Alter	Rasse	HRD-Definition	Geographische Region
Endpunkt							
Sicherheit/ Verträglichkeit							
UE	0,0200	0,4631	0,5497	0,2337	0,4327	0,0092	0,9878
SUE	0,1381	0,7354	0,1711	NA	0,5945	0,3217	0,5903
UE CTCAE \geq 3	0,6046	0,7629	0,8363	0,4327	0,8983	0,7751	0,8124
UE, die zum Tod führten	NA	0,6710	0,5799	NA	NA	NA	NA
Therapieabbrüche aufgrund von UE	NA	0,6351	0,9356	NA	NA	NA	NA
NA: nicht auswertbar.							

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstest (Angabe der p-Werte) der jeweiligen Subgruppenanalyse zur Krankheitsschwere (Krankheitsschwere zur Baseline) und Genmutation und -typ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Krankheitsschwere: Krankheitsschwere zur Baseline		Genmutation und -typ			
	Messbare Krankheit, keine Krankheit	Schwere/ keine schwere Erkrankung	BRCA-Mutation (BRCA1/2)	Herkunft d. Mutation (Keimbahn, somatisch, unbekannt)	Kombination tBRCA (somatisch) mit non- tBRCA-LOH+- Subgruppe	ITT-Population ohne tBRCA (Keimbahn)
Endpunkt						
Mortalität						
OS	0,1478	0,3583	0,3700	0,8704	0,6134	0,8337
Morbidität						
invPFS	0,4573	0,4494	0,0015	0,4988	0,1811	0,1484
irrPFS	0,3442	0,9345	0,0034	0,1931	0,0381	0,2967
PFS2	0,7513	0,3339	0,4830	0,7429	0,8621	0,3528
TFST	0,2767	0,2690	0,0072	0,5683	0,3008	0,1049
TSST	0,1695	0,6806	0,1403	0,2835	0,4076	0,5155
CFI	0,4340	0,1561	0,0070	0,3749	0,2566	0,0999
EQ-5D-VAS (MCID von 7)	0,2400	0,2834	0,2400	0,6691	0,0828	0,4962

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

Lebensqualität						
FOSI-18-Gesamtergebnis	0,8246	0,6393	0,4023	0,5387	0,1847	0,6676
FOSI-18-DSR-P-Subskala	0,8597	0,2022	0,0828	0,4537	0,1769	0,3038
Sicherheit/ Verträglichkeit						
UE	0,2139	0,8137	0,0302	0,4614	0,8814	0,0070
SUE	0,2919	0,3817	0,1659	0,2091	0,9219	0,1449
UE CTCAE \geq 3	0,8180	0,8804	0,6789	NA	0,4639	0,1235
UE, die zum Tod führten	NA	NA	NA	NA	NA	0,8863
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,8464	NA	0,1111	NA	NA	0,0343
NA: nicht auswertbar.						

Morbidität*Progressionsfreies Überleben (invPFS)*Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für progressionsfreies Überleben (invPFS) für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
Subgruppenkategorie	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: p = 0,0055)											
Biomarker negativ	217	150 (69,1)	8,1	[6,3; 9,2]	108	97 (89,8)	5,3	[4,2; 5,5]	0,4709	[0,3615; 0,6133]	< 0,0001
tBRCA	130	67 (51,5)	16,6	[13,4; 22,9]	66	56 (84,8)	5,4	[3,4; 6,7]	0,2308	[0,1557; 0,3421]	< 0,0001
nbHRD	28	17 (60,7)	11,1	[5,6; 16,6]	15	14 (93,3)	5,5	[3,9; 5,6]	0,2085	[0,0863; 0,5036]	0,0049
HRD-Definition (Interaktionstest: p = 0,0109)											
Non-tBRCA-LOH+	106	67 (63,2)	9,7	[7,9; 13,1]	52	45 (86,5)	5,4	[4,1; 5,7]	0,4400	[0,2944; 0,6573]	0,0001
Non-tBRCA-LOH-	107	81 (75,7)	6,7	[5,4; 9,1]	54	50 (92,6)	5,4	[5,3; 7,4]	0,5833	[0,4006; 0,8495]	0,0049
tBRCA	130	67 (51,5)	16,6	[13,4; 22,9]	66	56 (84,8)	5,4	[3,4; 6,7]	0,2308	[0,1557; 0,3421]	< 0,0001
Non-tBRCA-LOH-unbekannt	32	19 (59,3)	8,3	[5,6; 16,5]	17	16 (94,1)	4,0	[2,6; 5,3]	0,2445	[0,1067; 0,5603]	0,0009
Genmutation und -typ											
BRCA-Mutation (Interaktionstest: p = 0,0015)											
BRCA2	50	19 (38)	24,7	[13,8; NA]	29	27 (93,1)	5,4	[2,8; 6,7]	0,1229	[0,0592; 0,2552]	< 0,0001

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

Subgruppenkategorie	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
BRCA1	80	48 (60)	14,1	[8,6; 16,6]	37	29 (78,4)	5,4	[2,9; 8,1]	0,3160	[0,1899; 0,5259]	< 0,0001
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis; NA: nicht auswertbar.											

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0055$), „HRD-Definition“ ($p = 0,0109$) und „Genmutation und -typ“ ($p = 0,0015$) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben „invPFS“.

Mutationsstatus:

Alle drei Subpopulationen innerhalb der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigten konsistent einen statistisch signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Effekte sind durchgehend gleichgerichtet, demnach liegt keine Effektmodifikation vor.

HRD-Definition:

Innerhalb der Subgruppe „HRD-Definition“ zeigten alle Subpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil für mit Rucaparib behandelte Patientinnen gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Effekte sind in allen vier Gruppen gleichgerichtet, es liegt keine Effektmodifikation vor.

Genmutation und -typ (BRCA-Mutation):

Unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (BRCA1 oder BRCA2) zeigten die Subgruppenanalyse anhand der/ des „Genmutation und -typ: BRCA-Mutation“, dass in beiden Gruppen auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten ersichtlich ist. Der Effekt ist jeweils gleichgerichtet, sodass keine Effektmodifikation vorliegt.

Progressionsfreies Überleben (irrPFS)

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum progressionsfreien Überleben (irrPFS) für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
Subgruppenkategorie	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: p = 0,0119)											
Biomarker negativ	217	110 (50,7)	8,3	[7,6; 11,1]	108	78 (72,2)	5,3	[3,6; 5,5]	0,4568	[0,3394; 0,6149]	< 0,0001
tBRCA	130	42 (32,3)	26,8	[19,2; NA]	66	42 (63,6)	5,4	[4,9; 8,1]	0,2008	[0,1253; 0,3217]	< 0,0001
nbHRD	28	13 (46,4)	16,2	[8,2; NA]	15	13 (86,7)	5,4	[2,6; 5,7]	0,2655	[0,1077; 0,6545]	0,0040
HRD-Definition (Interaktionswert: p = 0,0160)											
Non-tBRCA-LOH+	106	48 (45,3)	11,1	[8,2; NA]	52	32 (61,55)	5,6	[2,9; 8,2]	0,5543	[0,3470; 0,8853]	0,0135
Non-tBRCA-LOH-	107	63 (58,9)	8,2	[5,6; 10,1]	54	46 (85,2)	5,3	[2,8; 5,5]	0,4700	[0,3109; 0,7103]	0,0003
tBRCA	130	42 (32,3)	26,8	[19,2; NA]	66	42 (63,6)	5,4	[4,9; 8,1]	0,2008	[0,1253; 0,3217]	< 0,0001
Non-tBRCA-LOH-unbekannt	32	12 (37,5)	16,5	[5,5; NA]	17	13 (76,5)	2,8	[2,6; 8,2]	0,1374	[0,0458; 0,4119]	0,0004

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

Subgruppenkategorie	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Genmutation und -typ											
BRCA-Mutation (Interaktionstest: $p = 0,0034$)											
BRCA2	50	16 (32)	26,8	[17,1; NA]	29	23 (79,3)	5,3	[2,7; 5,5]	0,1501	[0,0704; 0,3197]	< 0,0001
BRCA1	80	26 (32,5)	24,7	[16,7; NA]	37	19 (51,4)	8,1	[4,9; 13,5]	0,2819	[0,1473; 0,5389]	0,0001
Kombination tBRCA (somatisch) mit non-tBRCA-LOH+ (Interaktionstest: $p = 0,0381$)											
Non-tBRCA-LOH+	106	48 (45,2)	11,1	[8,2; NA]	52	32 (61,5)	5,6	[2,91; 8,2]	0,5542	[0,3471; 0,8853]	0,0135
tBRCA (somatisch)	40	9 (22,5)	NA	[NA; NA]	16	11 (68,8)	5,1	[2,6; 8,3]	0,1835	[0,0714; 0,4713]	0,0004
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: nicht auswertbar.											

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

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0119$), „HRD-Definition“ ($p = 0,0160$) und „Genmutation und -typ“ ($p = 0,0034$) und „Kombination der somatischen tBRCA- und non-tBRCA-LOH+-Subpopulation“ ($p = 0,0381$) ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben „irrPFS“.

Mutationsstatus:

Alle drei Subpopulationen innerhalb der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigten konsistent einen statistisch signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Effekte sind durchgehend gleichgerichtet, es liegt keine Effektmodifikation vor.

HRD-Definition:

Innerhalb der Subgruppe „HRD-Definition“ zeigten alle Subpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil für mit Rucaparib behandelte Patientinnen gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Effekte sind in allen vier Gruppen gleichgerichtet, es liegt keine Effektmodifikation vor.

Genmutation und -typ (BRCA-Mutation):

Beide Subpopulationen der Subgruppe „Genmutation und -typ: BRCA-Mutation“ (BRCA1 und BRCA2) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten, zugunsten von Rucaparib. Aus der Gleichrichtung der Effekte ergibt sich keine Effektmodifikation

Genmutation und -typ (Kombination der somatischen tBRCA- und der non-tBRCA-LOH+-Subpopulation):

Innerhalb der definierten Subgruppe „Genmutation und -typ: Kombination der somatischen tBRCA- und der non-tBRCA-LOH+-Subpopulation“ zeigten beide Subpopulationen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. Da die Effekte gleichgerichtet sind, ergibt sich keine Effektmodifikation.

*Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST)*Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST) der **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
Subgruppenkategorie	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: p = 0,0022)											
Biomarker negativ	217	146 (67,3)	10,2	[8,8; 12,0]	108	96 (88,9)	7,6	[6,5; 9,2]	0,5607	[0,4316; 0,7285]	< 0,0001
tBRCA	130	65 (50)	19,0	[15,9; 26,8]	66	55 (83,3)	7,2	[5,6; 9,1]	0,2883	[0,1967; 0,4226]	< 0,0001
nbHRD	28	16 (57,1)	17,1	[9,4; NA]	15	13 (86,7)	6,3	[4,5; 9,0]	0,1674	[0,0655; 0,4280]	0,0002
Genmutation und -typ											
BRCA-Mutation (Interaktionstest: p = 0,0072)											
BRCA2	50	19 (38)	26,8	[15,9; NA]	29	25 (86,2)	7,2	[5,4; 9,1]	0,1704	[0,0878; 0,3308]	< 0,0001
BRCA1	80	46 (57,5)	16,8	[11,8; 20,3]	37	30 (81,1)	8,1	[5,1; 10,2]	0,3820	[0,2332; 0,6257]	0,0001
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: Nicht auswertbar.											

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

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0022$) und „BRCA-Mutation“ ($p = 0,072$) ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie „TFST“.

Mutationsstatus:

Alle drei Subpopulationen innerhalb der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigten konsistent einen statistisch signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Effekte sind durchgehend gleichgerichtet, demnach gibt es keine Effektmodifikation

Genmutation und -typ (BRCA-Mutation):

Beide Subpopulationen (BRCA1 und BRCA2) zeigten in der Subgruppenanalyse „Genmutation und -typ: BRCA-Mutation“ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten, zugunsten von Rucaparib. Aufgrund der Gleichrichtung der Effekte liegt keine Effektmodifikation vor.

*Chemotherapiefreies Intervall (CFI)*Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum chemotherapiefreien Intervall (CFI) für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenkategorie	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: $p < 0,0053$)											
Biomarker negativ	217	139 (64,1)	11,7	[10,5; 13,8]	108	91 (84,3)	9,7	[8,1; 10,8]	0,5709	[0,4367; 0,7465]	< 0,0001
tBRCA	130	60 (46,2)	20,8	[17,7; NA]	66	53 (80,3)	9,1	[7,2; 10,9]	0,2907	[0,1967; 0,4295]	< 0,0001
nbHRD	28	16 (57,1)	18,2	[10,8; NA]	15	12 (80)	7,7	[6,7; 10,9]	0,2071	[0,0802; 0,5347]	0,0011
Genmutation und -typ											
BRCA-Mutation (Interaktionstest: $p = 0,0070$)											
BRCA2	50	16 (32)	NA	[17,4; NA]	29	23 (79,3)	9,1	[6,8; 11,0]	0,1763	[0,0887; 0,3503]	< 0,0001
BRCA1	80	44 (55)	18,9	[13,6; 22,6]	37	30 (81,1)	9,4	[6,6; 11,8]	0,3602	[0,2181; 0,5951]	0,0001
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: Nicht auswertbar.											

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

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0053$), und „Genmutation“ ($p = 0,0070$) ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt „Chemotherapiefreies Intervall (CFI)“.

Mutationsstatus:

Alle drei Subpopulationen innerhalb der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigten konsistent einen statistisch signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Effekte sind durchgehend gleichgerichtet, es gibt demnach keine Effektmodifikation.

Genmutation und -typ (BRCA-Mutation):

Beide Subpopulationen (BRCA1 und BRCA2) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten, zugunsten von Rucaparib. Aufgrund der Gleichrichtung der Effekte ist keine Effektmodifikation festzustellen.

*FOSI-18-Gesamtergebnis*Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum FOSI-18-Gesamtergebnis für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
Subgruppenkategorie	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: p = 0,0422)											
Biomarker negativ	217	120 (55)	3,0	[2,7; 4,4]	108	26 (24,1)	17,5	[11,8; NA]	3,1924	[2,0769; 4,9070]	< 0,0001
tBRCA	130	71 (55)	2,8	[1,9; 3,7]	66	25 (37,9)	9,2	[4,6; 10,2]	1,8088	[1,1398; 2,8707]	0,0119
nbHRD	28	8 (29)	NA	[1,0; NA]	15	7 (46,7)	6,4	[2,6; NA]	0,8880	[0,3066; 2,5720]	0,8267
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: Nicht auswertbar.											

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0422$), ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt „FOSI-18-Gesamtergebnis“.

Mutationsstatus:

Es ergibt sich eine Effektmodifikation durch die Variable „Biomarker negativ“ und „tBRCA-Mutation“. Für diese beiden Subpopulationen innerhalb der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten, zugunsten von der zVT „Beobachtendem Abwarten“. Für beide Subpopulationen ist der Effekt gleichgerichtet.

Die Subpopulation „nbHRD“ zeigte einen Vorteil für mit Rucaparib behandelte Patientinnen, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Fallzahlen (Patientinnen der nbHRD-Population) wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Sicherheit/ Verträglichkeit*Unerwünschte Ereignisse (UE)*Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenkategorie	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mutationsstatus (Interaktionstest: p = 0,0200)											
Biomarker negativ	216	216 (100)	0,1	[0,1; 0,1]	108	102 (94,4)	0,4	[0,2; 0,5]	2,5260	[1,9323; 3,3021]	< 0,0001
tBRCA	129	129 (100)	0,1	[0,1; 0,1]	66	65 (98,5)	0,2	[0,1; 0,5]	1,4264	[1,0442; 1,9485]	0,0256
nbHRD	27	27 (100)	0,1	[0,1; 0,2]	15	15 (100)	0,3	[0,1; 0,4]	1,5117	[0,7487; 3,0522]	0,2491
Genmutation und -typ											
BRCA-Mutation (Interaktionstest: p = 0,0302)											
BRCA2	50	50 (100)	0,1	[0,1; 0,2]	29	28 (96,6)	0,3	[0,1; 0,5]	1,6939	[1,0054; 2,8538]	0,0477
BRCA1	79	79 (100)	0,1	[0,1; 0,1]	37	37 (100)	0,1	[0,1; 0,5]	1,2989	[0,8636; 1,9536]	0,2092
ITT-Population ohne tBRCA (Keimbahn) (Interaktionstest: p = 0,0070)											
alle anderen	290	290 (100)	0,1	[0,1; 0,1]	141	134 (95,0)	0,4	[0,2; 0,5]	2,3618	[1,8695; 2,9837]	< 0,0001
Keimbahn tBRCA	82	82 (100)	0,1	[0,1; 0,1]	48	48 (100)	0,2	[0,1; 0,4]	1,2655	[0,8691; 1,8429]	0,2194
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: Nicht auswertbar.											

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

Durch die positiven Interaktionstests innerhalb der Subgruppen „Mutationsstatus“ ($p = 0,0200$), „Genmutation und -typ: BRCA-Mutation“ ($p = 0,0302$) und „Genmutation und -typ: ITT-Population ohne tBRCA (Keimbahn)“ ($p = 0,0070$) ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt „Sicherheit/ Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse“.

Mutationsstatus:

In der Subgruppe „Mutationsstatus“ zeigte sich bei Patientinnen der Subpopulationen „Biomarker negativ“ und „tBRCA“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von beobachtendem Abwarten. Die „nbHRD“-Gruppe zeigte einen Effekt zugunsten Placebos, jedoch ohne statistische Signifikanz des Ergebnisses.

Genmutation und -typ (BRCA-Mutation):

Ein selbiger Effekt ist bei Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation zu beobachten (Subgruppe „Genmutation und -typ“). Eine statistische Signifikanz konnte für BRCA1-mutierte Patientinnen nicht erreicht werden.

Genmutation und -typ (Kombination der somatischen tBRCA- und der non-tBRCA-LOH+-Subpopulation):

Für Patientinnen aus der ITT-Population unter Ausschluss von Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation (Keimbahn) ergibt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von beobachtendem Abwarten. Die Ergebnisse für keimbahnmutierte tBRCA-Patientinnen erreichten keine statistische Signifikanz.

Zusammengefasst ergibt sich für die betrachteten Subgruppen und ihrer Subpopulationen keine Effektmodifikation.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, für die **ITT-Population** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenkategorie	Rucaparib				Placebo (Beobachtendes Abwarten)				Behandlungseffekt		
	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Genmutation und -typ											
<i>ITT-Population ohne tBRCA (Keimbahn) (Interaktionstest: $p = 0,0343$)</i>											
alle anderen	290	46 (15,9)	38,1	[38,1; NA]	141	1(0,7)	NA	[NA; NA]	17,6997	[2,4282; 129,0148]	0,0046
Keimbahn tBRCA	82	15 (18,3)	NA	[NA; NA]	48	3(6,3)	NA	[NA; NA]	1,6964	[0,4745; 6,0653]	0,4162
N: Anzahl der Patientinnen in der Subgruppe; n: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis. NA: Nicht auswertbar.											

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

Durch den positiven Interaktionstest innerhalb der Subgruppe „Genmutation und -typ: ITT-Population ohne tBRCA (Keimbahn)“ ($p = 0,0343$) ergibt sich eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt „Sicherheit/ Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“.

Genmutation und -typ (Kombination der somatischen tBRCA- und der non-tBRCA-LOH+-Subpopulation):

Der Ausschluss von Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation (Keimbahn) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von beobachtendem Abwarten „in allen anderen Patientinnen“. Der Unterschied zwischen Rucaparib und beobachtendem Abwarten innerhalb der keimbahnmutierten tBRCA-Subpopulation ist statistisch nicht signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahlen innerhalb der keimbahnmutierten tBRCA-Subpopulation wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant angesehen.

Zusammenfassung der Subgruppenanalyse

Innerhalb der Studie ARIEL3 wurden, aufgrund positiver Interaktionstests, 16 Kombinationen aus Endpunkten und Subgruppen eingehender auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht.

Für den Endpunkt **invPFS1** konnten in den Subgruppen „Mutationsstatus“, „HRD-Definition“ und „Genmutation und -typ“ aufgrund positiver Interaktionstests potenzielle Effektmodifikatoren angenommen werden. Die Analyse der resultierenden neun Subpopulationen ergab einen gleichgerichteten Effekt, sodass keine Effektmodifikation für diesen Endpunkt erkenntlich ist.

Für den Endpunkt **irrPFS** konnten, wie auch bei dem Endpunkt invPFS, in den Subgruppen „Mutationsstatus“, „HRD-Definition“ und „Genmutation und -typ“ aufgrund positiver Interaktionstests potenzielle Effektmodifikatoren vorhanden sein. Die Analyse der elf Subpopulationen ergab einen gleichgerichteten Effekt, sodass abschließend keine Effektmodifikation für diesen Endpunkt festgestellt werden konnte.

Für den Endpunkt **TFST** konnten in den Subgruppen „Mutationsstatus“ sowie „Genmutation und -typ“ aufgrund positiver Interaktionstests potenzielle Effektmodifikatoren vorliegen. Die Analyse der fünf Subpopulationen ergab jedoch einen durchgängig gleichgerichteten Effekt, sodass keine Effektmodifikation für diesen Endpunkt vorliegt.

Für den Endpunkt **CFI** konnten in den Subgruppen „Mutationsstatus“ sowie „Genmutation und -typ“ aufgrund positiver Interaktionstests potenzielle Effektmodifikatoren vorhanden sein. Die Analyse der fünf Subpopulationen ergab einen gleichgerichteten Effekt, sodass auch hier keine Effektmodifikation für diesen Endpunkt vorhanden ist.

Für den Endpunkt **FOSI-18-Gesamtergebnis** konnte in der Subgruppe „Mutationsstatus“ aufgrund eines positiven Interaktionstests ein potenzieller Effektmodifikator vorhanden sein. Die Subpopulation „nbHRD“ zeigte einen statistisch nicht signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, während die übrigen zwei Subpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil für Patientinnen unter Placebo zeigten. Da der Endpunkt nur aus Transparenzgründen dargestellt ist und nicht für die Herleitung des Zusatznutzens

herangezogen wird, ergibt sich für diesen Endpunkt ebenfalls keine zu berücksichtigende Effektmodifikation.

Für den Endpunkt „**unerwünschte Ereignisse**“ konnte in den Subgruppen „Mutationsstatus“ sowie „Genmutation und-typ“ aufgrund positiver Interaktionstests ein potenzieller Effektmodifikator vorhanden sein. Die Analyse der sieben Subpopulationen zeigten konsistent einen Vorteil zugunsten von Placebo. Es ergibt sich entsprechend keine Effektmodifikation. Auch für die unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, konnte keine Effektmodifikation beobachtet werden.

Zusammenfassend konnte durch die Untersuchung und Beurteilung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei keinem der Endpunkte eine klinisch relevante Effektmodifikation vorgefunden werden.

4.3.1.4.3 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.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Bestimmung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens war in der **ITT-Population** aufgrund der präliminären Daten und einer Mehrheit an zensierten Patientinnen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht möglich. Die mediane Zeit des (vorläufigen) Gesamtüberlebens für Patientinnen unter Rucaparib wurde mittels der Kaplan-Meier Methode evaluiert und betrug 29,6 Monate (95%-KI [28,6; NA]), das mediane Gesamtüberleben in der Placebo-Gruppe konnte nicht bestimmt werden. Eine Auswertung über einen stratifizierten Log-Rank Test ($p = 0,5031$) und über das stratifizierte Cox Proportional Hazard Model (HR 0,880; 95%-KI [0,604; 1,281]; $p = 0,5038$) zeigte, dass zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts noch keine abschließende Aussage über Vor- bzw. Nachteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ getroffen werden konnte. Die Daten aus dem jüngsten Datenschnitt zeigen einen positiven Trend zugunsten von Rucaparib als Erhaltungstherapie, welcher jedoch aufgrund der unreifen Daten noch keine statistische Signifikanz zeigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (invPFS1)

Unter der Erhaltungstherapie mit Rucaparib zeigte sich für die Patientinnen eine mediane Zeit bis zu einem ersten Krankheitsprogress, festgestellt durch den Prüfarzt, von 10,8 Monaten (95%-KI [8,3; 11,4 Monate]) und war dabei gegenüber der progressionsfreien Zeit für Patientinnen unter Placebo von 5,4 Monaten (95%-KI [5,3; 5,5]) deutlich verlängert. Die Primäranalyse mittels des stratifizierten Log-Rank Tests ($p < 0,0001$), unterstützt durch das Cox Proportional Hazard Model (HR 0,365; 95%-KI [0,295; 0,451]; $p < 0,0001$), zeigte einen statistisch höchst signifikanten Vorteil für Rucaparib als Erhaltungstherapie gegenüber der Placebo-Kontrolle, als die für dieses Nutzendossier definierte zVT „Beobachtendes Abwarten“. Rucaparib reduzierte das Risiko für einen frühzeitigen Krankheitsprogress um 63% im Vergleich zum „Beobachtendem Abwarten“.

Durchgeführte Sensitivitätsanalysen bestätigten, dass Einflussfaktoren wie eine zensierte Verteilung und Stratifizierung sowie eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem HRD-Status keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Progressionsfreies Überleben (irrPFS1)

Die Beurteilung der Tumorscans durch ein unabhängiges radiologisches Komitee diene als zusätzlicher Nachweis für die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls für Patientinnen unter Rucaparib und diene zusätzlich als eine Art Sensitivitätsanalyse. Wie bereits durch den Prüfarzt festgestellt, zeigte die unabhängige radiologische Begutachtung eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zum ersten Krankheitsprogress (stratifizierte Log-Rank Analyse, $p < 0,0001$) unter Erhaltungstherapie mit Rucaparib. Eine unterstützende Analyse mittels des stratifizierten Cox Proportional Hazard Models (HR 0,354; 95%-KI [0,278; 0,467]; $p < 0,0001$) zeigte eine Risikoreduktion um 64% bei Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo als definierte zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Zeit bis zu einem zweiten Progress (invPFS2)

Wie bereits beim primären Endpunkt PFS1 zeigte auch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib gegenüber Placebo und damit der zVT „Beobachtendes Abwarten“ einen statistisch signifikanten Vorteil bei der medianen Zeit bis zu einem zweiten Krankheitsprogress oder Tod. Mit 21,0 Monaten (95%-KI [18,9; 23,6]) war die mediane Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Krankheitsprogresses oder Tod bei Patientinnen unter Rucaparib gegenüber Placebo (zVT „Beobachtendes Abwarten“) um 21% verlängert (Log-Rank Test: $p = 0,0001$). Unterstützend mit dem Cox Proportional Hazard Model konnte eine statistisch signifikante Risikoreduktion von ca. 34% zugunsten von Rucaparib als Erhaltungstherapie gezeigt werden (HR 0,656; 95%-KI [0,528; 0,816]; $p = 0,0002$).

Es konnte neben der verlängerten medianen Zeit auch das Risiko eines Rezidivs oder Todes durch die Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo signifikant verringert werden. Mit besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Unheilbarkeit der Krankheit, lebenslang wiederkehrende Rezidive, fortlaufend verkürzte Zeit bis zu einer Folgetherapie) ist eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit, auch über Folgetherapien hinweg, ein für die betroffenen Patientinnen in hohem Maße bedeutsamer Vorteil. Mit dem Auftreten eines Rezidivs ist gleichzeitig der Beginn einer Anti-Krebs-Behandlung, meist in Form Platin-haltiger Chemotherapien, assoziiert, womit sehr häufig eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergehen kann. Diesen Folgen kann, durch Verlängerung der progressionsfreien Zeit, entgegengewirkt werden.

Folgetherapien*Zeit bis zur Initiierung einer ersten Folgetherapie (TFST)*

Für den Endpunkt TFST zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Einfluss der Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und damit im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ (Log-Rank Test: $p < 0,0001$). Rucaparib verringerte dabei das Risiko einer vorzeitigen Initiierung einer notwendigen ersten Folgetherapie um mehr als 50% im Vergleich zu Placebo (HR 0,432; 95%-KI [0,350; 0,533]; $p < 0,0001$). Dies ist insbesondere in der Indikation Ovarialkarzinom, in der die Patientinnen unter den immer kürzer werdenden chemotherapiefreien Intervallen leiden, ein wichtiger und patientenrelevanter Aspekt, der für den Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib spricht.

Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgetherapie (TSST)

Eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib konnte die Zeit bis zur Initiierung einer zweiten Folgebehandlung im Vergleich zu Placebo und damit der zVT signifikant verlängern. Rucaparib verringerte das entsprechende Risiko um mehr als 20% (Cox Proportional Hazard Model: HR 0,701; 95%-KI [0,543; 0,905]; $p = 0,0064$). Dieses Ergebnis macht deutlich, dass auch Patientinnen im weitführenden Verlauf der Behandlung von der Erhaltungstherapie mit Rucaparib profitieren und eine Erhaltungstherapie auch in den höheren Therapielinien zu einem längeren behandlungsfreien Intervall führt.

Chemotherapiefreies Intervall (CFI)

Für das chemotherapiefreie Intervall konnte Rucaparib als Medikation zur Erhaltungstherapie, wie auch bei TFST und TSST, die betreffende mediane Zeit im Vergleich zu Placebo statistisch höchst signifikant verlängern (Rucaparib: 15,0 Monate; 95%-KI [13,2; 17,5], Placebo: 9,2 Monate; 95%-KI [8,1; 10,5]). Das CFI war für Patientinnen unter Rucaparib um etwa 38% gegenüber der Einnahme von Placebo und somit der zVT „Beobachtendes Abwarten“ statistisch signifikant verlängert (HR 0,443; 95%-KI [0,357; 0,548]; $p < 0,0001$).

Gesundheitszustand

EQ-5D-VAS

Trotz eines nicht signifikanten Unterschiedes bezüglich des patientenberichteten Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS zwischen den beiden Studienmedikationen zeigten die Analysen, dass die Einnahme von Rucaparib als Erhaltungstherapie gegenüber Placebo als Studienmedikation keinen Nachteil für Patientinnen unter Rucaparib darstellte. Unter Berücksichtigung statistisch signifikanter Ergebnisse weiterer Wirksamkeitsendpunkte und einem positiven Trend im Gesamtüberleben (vorläufige Daten) zeigt sich, dass eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib einen positiven Effekt auf die Erhaltung des Gesundheitszustands zeigt. Dies kann in der besonderen Situation, in der sich die Patientinnen befinden, als vorteilhaft gewertet werden, da sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patientinnen trotz der Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur Situation des „Beobachtenden Abwartens“, also der Placebo-Behandlung, nicht verschlechtert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mediane Zeit für eine Reduktion der Punktzahl um vier innerhalb der FOSI-18 DSR-P-Subskala betrug für Patientinnen unter Rucaparib 1,9 Monate (95%-KI [1,8; 2,8]), in der Placebo-Gruppe waren es 6,4 Monate (95%-KI [4,6; 9,2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Placebo (HR 1,818; 95%-KI [1,409; 2,345]; $p < 0,0001$). Ein ähnliches Ergebnis wurde für die Betrachtung einer 8-Punkte-Reduktion innerhalb des FOSI-18-Gesamtergebnisses gefunden. Es ist jedoch zu beachten, dass durch die Behandlung mit einer aktiven Medikation mit einer erheblichen Überschneidung von unerwünschten Ereignissen und krankheitsbedingten Symptomen zu rechnen ist, wobei unerwünschte Ereignisse besonders häufig in der frühen Behandlungsphase auftreten, was bei von UEs betroffenen Patientinnen bereits zu Beginn zu deutlich verringerten Werten in der DSR-P-Subskala, aber auch im Gesamtergebnis, führt. Durch die Überschneidung

krankheitsbedingter Symptome und unerwünschter Ereignisse ist davon auszugehen, dass die Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den FOSI-18 hauptsächlich das Nebenwirkungsprofil abbildet und keine genaue Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome erlaubt. Zudem liegt keine vollständige Validierung dieses Fragebogens für die untersuchte Population vor. Daher wird dieser Endpunkt aus Transparenzgründen vollumfänglich dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Bei der Auswertung der beiden Studienarme der ARIEL3 zeigte sich, dass Rucaparib als Erhaltungstherapie von den teilnehmenden Patientinnen gut toleriert wurde. Das Nebenwirkungsprofil war überschaubar und zeigte sich gut handhabbar.

Zu den häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (nach SOC) zählten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (92,5% Rucaparib, 77,2% Placebo) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (79,6% Rucaparib, 57,1% Placebo). Für beide SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

Die vom G-BA als direkt patientenrelevant angesehenen Nebenwirkungen (Übelkeit, Fatigue und Abdominalschmerzen) traten in beiden Behandlungsarmen verhältnismäßig häufig auf, jedoch überwiegend mit niedrigen Schweregraden.

Die PTs Übelkeit und Fatigue traten mit Häufigkeiten zwischen 30% und 75% auf (Übelkeit: 75,8% Rucaparib, 36,5% Placebo; Fatigue: 50,8% Rucaparib, 34,4% Placebo), Abdominalschmerzen wurden bei 30,1% der Patientinnen unter Rucaparib und bei 25,9% der Patientinnen unter Placebo festgestellt. Diese Nebenwirkungen traten sowohl im Rucaparib-Arm als auch im Kontroll-Arm auf, obwohl Patientinnen mit Placebo keine klinisch wirksame Studienmedikation erhielten. Aufgrund der Inzidenzen der Nebenwirkungen muss davon ausgegangen werden, dass auch die Spätfolgen von mindestens zwei vorausgegangenen Platinbasierten Chemotherapien einen wesentlichen Beitrag zum Nebenwirkungsprofil leisteten und die Nebenwirkungen nicht ausschließlich durch die Medikation bedingt waren.

Hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47,6% Rucaparib, 8,5% Placebo) traten mit höheren Inzidenzen im Rucaparib-Arm auf, z. B. Anämie (36,3% Rucaparib, 5,3% Placebo). Anämie war die am häufigsten aufgetretene hämatologische Nebenwirkung im Rucaparib-Arm (36,3%). Trotz des Erhalts einer nicht-klinisch wirksamen Medikation wurden hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Anämie, auch bei Patientinnen unter Placebo beobachtet (5,3%). Wie auch bei den genannten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind die Einflüsse der vorausgegangenen Chemotherapielinien bei der Bewertung des Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen.

Der überwiegende Teil aufgetretener Nebenwirkungen konnten als nicht-schwerwiegend kategorisiert werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 23,4% (Rucaparib) und 10,6% (Placebo) der Patientinnen auf. Im Rucaparib-Arm waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,2% Rucaparib, 0,5% Placebo) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,5% Rucaparib, 4,8% Placebo) die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Der Unterschied in den Inzidenzen von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen beiden Behandlungsarmen lag bei weniger als 2%.

Fatale Nebenwirkungen wurden bei 7 Patientinnen (1,9%) aus dem Interventions-Arm und bei zwei Patientinnen (1,1%) aus dem Kontroll-Arm festgestellt. Für Patientinnen unter Rucaparib

waren UE aus der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ hauptsächlich für die letztlich geringe Anzahl an Todesfällen verantwortlich. Eine Patientin aus dem Placebo-Arm verstarb an den Folgen meningealer Metastasen, die zweite Patientin verstarb an einer Lungenembolie.

Das Auftreten von Nebenwirkungen mit im Wesentlichen geringen Schweregraden (Grad 1 und 2 nach CTCAE) zeigt, dass Rucaparib vom Großteil der Patientinnen im Interventions-Arm gut toleriert wurde. Etwaige Nebenwirkungen ließen sich durch eingeleitete Therapien gut behandeln. Der Einfluss der Spätfolgen vorausgegangener Chemotherapielinien ist nicht zu unterschätzen, da auch Patientinnen aus der Placebo-Gruppe eine Vielzahl an Nebenwirkungen erfahren haben, obwohl keine pharmakologisch wirksame Medikation verabreicht wurde.

Neben den Spätfolgen der Chemotherapie ist ebenfalls die zum Teil bereits lang andauernde Grunderkrankung mit allen psychischen und physischen Folgen direkt mit auftretenden Nebenwirkungen und unterschiedlichen Schweregraden assoziiert. Ein Großteil der Wirksamkeitsendpunkte, wie beispielsweise PFS, TFST und CFI, zeigen einen positiven Trend für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT. Ein vergleichbarer Trend wird ebenfalls für das Gesamtüberleben, auf Basis der unreifen Daten des jüngsten Datenschnitts, erkannt. Die Berücksichtigung der positiven Effekte im überwiegenden Teil der Wirksamkeitsendpunkte und dem Trend eines Vorteils zugunsten Rucaparibs im Gesamtüberleben (vorläufige Daten) zeigt, dass die Patientinnen trotz auftretender unerwünschter Ereignisse von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie profitieren.

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

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität aus der ARIEL3 Studie, die zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden

	Rucaparib			Placebo (Beobachtendes Abwarten)			Behandlungseffekt Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Mortalität									
Gesamtüberleben	81	21,6	29,6 [28,6; NA]	42	22,2	NA [27,2; NA]	0,880	[0,604; 1,281]	0,5038
Morbidität									
invPFS1	234	62,4	10,8 [8,3; 11,4]	167	88,4	5,4 [5,3; 5,5]	0,365	[0,296; 0,451]	< 0,0001
irrPFS1	165	44,0	13,7 [11,0; 19,1]	133	70,4	5,4 [5,1; 5,5]	0,355	[0,278; 0,450]	< 0,0001
invPFS2	223	59,5	21,0 [18,9; 23,6]	134	70,9	16,5 [15,2; 18,4]	0,657	[0,528; 0,816]	0,0002
TFST	227	60,5	12,5 [11,5; 15,5]	164	86,8	7,4 [6,5; 8,7]	0,432	[0,350; 0,533]	< 0,0001
TSST	158	42,1	22,2 [19,1; 24,5]	98	51,9	18,6 [15,7; 21,0]	0,701	[0,543; 0,905]	0,0064
CFI	215	57,3	15,0 [13,2; 17,5]	156	82,5	9,2 [8,1; 10,5]	0,443	[0,357; 0,548]	< 0,0001
EQ-5D-VAS (MCID 7)	224	59,7	2,3 [1,9; 2,8]	105	55,6	3,7 [2,8; 4,6]	1,260	[0,994; 1,560]	0,0560
Lebensqualität (keine bewertbaren Daten verfügbar)									
N: Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis, n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem Ereignis; NA: nicht auswertbar.									

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit/ Verträglichkeit aus der ARIEL3 Studie

Rucaparib (N = 372)				Placebo (Beobachtendes Abwarten) (N = 189)				Behandlungseffekt		
N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)	[95%-KI]	HR	[95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse										
372	100	0,1	[0,07; 0,10]	182	96,3	0,3	[0,16; 0,46]	1,97	[1,62; 2,39]	< 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
83	22,3	N.E	[26,5; N.E]	20	10,6	N.E	[N.E; N.E]	1,45	[0,88; 2,40]	0,1433
Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3										
222	59,7	5,1	[3,7; 7,8]	30	15,9	42,0	[21,9; N.E]	4,33	[2,93; 6,40]	< 0,0001
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge										
7	1,9	N.E	[N.E; N.E]	2	1,1	N.E	[N.E; N.E]	0,83	[0,16; 4,26]	0,8213
Unerwünschte Ereignisse mit Folge eines Therapieabbruchs										
61	16,4	N.E	[38,1; NA]	4	2,1	N.E	[N.E; N.E]	5,55	[2,00; 15,40]	0,0010
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse										
AML										
1	0,3	N.E	[N.E; N.E]	0	0	N.E	[N.E; N.E]	N.E	[N.E; N.E]	N.E
MDS										
1	0,3	N.E	[N.E; N.E]	0	0	N.E	[N.E; N.E]	N.E	[N.E; N.E]	N.E
Abkürzungen: N: Anzahl an Patientinnen mit mind. einem Ereignis; n (%): Prozentualer Anteil an Patientinnen mit mind. einem Ereignis. N.E: nicht ermittelt.										

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 4.3.2.1 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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den indirekten Vergleich

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

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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-73: 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 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mit Hilfe 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 4-75: 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 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<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 4.3.1.4.2.

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 4.3.2.1 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mit Hilfe 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 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mit Hilfe 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 4-79: 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 4.3.1.4.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“ Dieses Dossier dient in seiner Gesamtheit zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der genannten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ (1).

Evidenzstufe

Die ARIEL3 Studie ist eine fortlaufende, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie von Rucaparib und entspricht damit der Evidenzstufe Ib. Da zur Bewertung des Zusatznutzen eine RCT mit statistisch signifikanten Ergebnissen vorliegt, kann sich die Qualität der Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) laut IQWiG Methodenpapier (37) mit einem „Hinweis“ ableiten lassen.

Qualität und Relevanz der Studien und Studiendaten

Die Qualität der Studienplanung, -durchführung und -auswertung der Zulassungsstudie ARIEL3 wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den Vorgaben und Methoden des G-BA (Anhang 4-F), um eine Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Studie machen zu können. Die adäquate und verdeckte Randomisierung der Patientinnen in die beiden Studienarme (im Verhältnis 2:1), Rucaparib- oder Placebo-Gruppe, wurde durch die Verwendung eines Interactive Voice/ Web Response Systems (IVRS/ IWRS) gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte damit anhand eines für klinische Studien anerkannten Systems. Aufgrund des doppelt-verblindeten Studiendesigns waren die Rucaparib- und Placebo-Tabletten sowie die Behälter der Tabletten in ihrem Aussehen identisch. Die identische Medikamentenkennzeichnung stellte zudem sicher, dass weder Sponsor, Mitarbeiter noch Patientinnen erkennen konnten, ob die jeweiligen Tabletten den aktiven oder inaktiven Wirkstoff enthielten. Die Patientinnen nahmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- bzw. Placebo-Tabletten entsprechend ihrer Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis ein. Aufgrund der genannten Maßnahmen war sichergestellt, dass alle Beteiligten, sowohl Patientinnen und behandelndes Personal, zu jeder Zeit entsprechend verblindet waren. Durch die vorgenommene Verblindung ergibt sich demnach kein Hinweis auf eine mögliche Verzerrung. Der Abgleich vom Studienbericht und den Analyseergebnissen gibt keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, zudem sind keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, ersichtlich.

Die ARIEL3 Studie ist eine fortlaufende Studie, was bedeutet, dass die jeweiligen Ergebnisse und Analysen auf einer Interimsanalyse der klinischen Daten beruhen (klinischen Studienbericht), dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan. Auf Studienebene wurden keine Verzerrungspotenziale identifiziert, weshalb das Gesamt-Verzerrungspotenzial der ARIEL3 Studie insgesamt als niedrig eingeschätzt wird.

Neben dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls für alle erhobenen Endpunkte auf Endpunktebene beurteilt.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in der **ITT-Population** erhoben und es erfolgte der Einsatz adäquater statistischer Methoden zur Evaluierung der Ergebnisse. Da die Beurteilung des Gesamtüberlebens der Patientinnen unabhängig von externen Einflüssen ist und keine subjektiven Einschätzungen die Evaluierung dieses Endpunktes verfälschen können, kann das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft werden. Das Gesamtüberleben drückt Mortalität adäquat aus und stellt einen validen Endpunkt in der beschriebenen Indikation dar. Dabei stellt eine Verlängerung der Zeit bis zum Tod grundsätzlich einen hoch patientenrelevanten Endpunkt dar, der auch in Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln als dieser festgelegt ist. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Daten aus dem jüngsten Datenschnitt, eine finale Analyse wird mit Studienende erfolgen.

Auch das „Progressionsfreie Überleben“, erhoben über die Endpunkte PFS1 und PFS2, ist mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial einzustufen. Die Evaluierung des Tumorprogresses erfolgte über bildgebende Verfahren und die Beurteilung unterlag einer zweifachen Überprüfung. Dabei wurden die radiologischen Tumorbeurteilungen durch einen Prüfarzt sowie durch ein unabhängiges radiologisches Komitee vorgenommen. Es wurden adäquate statistische Methoden angewandt und die Berichterstattung wird als ergebnisunabhängig eingestuft. In der Erhaltungstherapie steht die Verzögerung bzw. Vermeidung einer erneuten Krankheitsprogression, den damit verbundenen Symptomaten und der Einleitung einer erneuten Chemotherapie als therapeutisches Ziel im Vordergrund. Für die Patientinnen ist eine Progression meist mit einer Verschlechterung ihres physischen und psychischen Gesundheitszustands und der Tumorsymptomatik verbunden. Eine Verlängerung des PFS hingegen ist gleichbedeutend mit dem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts, der damit verbundenen Symptomatik und folgenden Therapieentscheidungen und damit unmittelbar patientenrelevant.

Die Analyse der Endpunkte TFST, TSST und CFI in der Endpunktgruppe „Folgetherapie“ fand unter Verwendung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips sowie geeigneter statistischer Verfahren statt. Dabei gab es keine Hinweise auf Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussten. Daher wird auch für diese Endpunktkategorie das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt und kann ebenfalls für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da speziell im Indikationsgebiet des rezidierten Ovarialkarzinoms eine Verlängerung chemotherapiefreier Intervalle und eine Verzögerung der Folgetherapien

unmittelbar relevant für das (Über-)Leben der Patientinnen sind, werden alle Endpunkte der Gruppe „Folgetherapien“ als patientenrelevante Parameter angesehen. Die Patientenrelevanz des Endpunktes TFST wurde bereits offiziell vom G-BA in der Nutzenbewertung von Olaparib bestätigt.

Der „Gesundheitszustand“ der Patientinnen wurde anhand des validierten EQ-5D-VAS beurteilt. Die Bearbeitung des direkt von den Patientinnen berichteten Gesundheitszustandes erfolgte jederzeit vor der Durchführung und Mitteilung von studienrelevanten Untersuchungen und Ergebnissen, sodass die Bearbeitung durch die Patientinnen ohne einen direkten Einfluss äußerer Faktoren erfolgen konnte. Die anschließende Auswertung des EQ-5D-VAS erfolgte entsprechend der Vorgaben des Fragebogens. Das Verzerrungspotenzial wird demnach Studienebene als niedrig bewertet. Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 95%) ist die Umsetzung des ITT-Prinzips innerhalb dieses Endpunktes nicht gegeben, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzustufen ist. Die Beurteilung der patientenberichteten Morbidität anhand des EQ-5D-VAS ist eine validierte und anerkannte Methode für den Einsatz in onkologischen Anwendungsgebieten (31). Die Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, sowie der VAS von 7 bzw. 10 Punkten wird indikationsübergreifend als geringster klinisch relevanter Unterschied (MID, minimally important difference) betrachtet (30). Im Speziellen wird die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS vom IQWiG als patientenrelevant angesehen (32).

Grundlage für die Bewertung der „Lebensqualität“ war die **ITT-Population**. Als anerkanntes Instrument ist bei der Anwendung des FOSI-18-Instruments kein Anhaltspunkt für eine Verzerrung erkenntlich, jedoch sind zu geringe Rücklaufquoten (< 95%) vorhanden. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial bei diesem Endpunkt als hoch eingestuft. Der Einschluss von Therapiebeurteilungen aus Patientensicht (einschließlich deren krankheitsbezogener Lebensqualität) ist generell als patientenrelevant anzusehen. Für die Betrachtung und Beurteilung der patientenberichteten Lebensqualität ist es für das vorliegende Anwendungsgebiet notwendig zu beachten, dass die aktive Rucaparib-Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen mit einer passiven zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ verglichen werden.

Durch die Behandlung mit einer aktiven Medikation ist mit einer erheblichen Überschneidung von unerwünschten Ereignissen und krankheitsbedingten Symptomen zu rechnen. Unerwünschte Ereignisse (v.a. Fatigue und gastrointestinale Erkrankungen) treten bei Gabe einer aktiven Medikation besonders häufig in der frühen Behandlungsphase auf. Aufgrund dessen können Patientinnen, die diese frühen unerwünschten Ereignisse erfuhren, bereits zu Beginn deutlich verringerte Werte innerhalb der DSR-P-Subskala, aber auch im Gesamtergebnis, aufweisen. Durch die deutliche Überschneidung krankheitsbedingter Symptome und unerwünschter Ereignisse ist davon auszugehen, dass die Erhebung der Lebensqualität mittels des FOSI-18-Instruments hauptsächlich das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib abbildet und keine genaue Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome erlaubt.

Generell handelt es sich bei dem FOSI-18-Instrument um einen Teil des für Patientinnen mit Ovarialkarzinom validierten FACT-O. Für die vorliegende Patientinnengruppe ist das FOSI-

18-Instrument als ein eigenständiger Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bisher nicht vollständig validiert. Gleiches gilt auch für den FOSI-8, welcher in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren für eine jeweilig spezifische Patientinnengruppe vom G-BA und IQWiG als nicht ausreichend validiert angesehen wurde. Entsprechendes ist folglich auch für eine Punktereduktion (time to worsening) um 8 (Gesamtergebnis) bzw. 4 Punkte (DSR-P-Subskala) anzunehmen. Eine deskriptive und vergleichende Darstellung der Ergebnisse des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für mit Rucaparib bzw. mit Placebo (zVT „Beobachtendes Abwarten“) behandelte Patientinnen erfolgt in dem hier vorliegenden Dossier auf vollumfängliche Weise. Auf Basis der genannten Gründe wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben durch den FOSI-18, aus Transparenzgründen im Dossier dargestellt, aber für die Ableitung des Zusatznutzens für Rucaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie in dem vorliegenden Dossier nicht herangezogen.

Die Auswertung der Studienergebnisse und die Beurteilung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Sicherheit/ Verträglichkeit“ wurde basierend auf den unerwünschten Ereignissen der Studie ARIEL3 vorgenommen. Generell ist trotz des doppelt-verblindeten Studiendesigns der ARIEL3 nicht auszuschließen, dass durch das Auftreten von spezifischen unerwünschten Ereignissen Rückschlüsse auf die Studienmedikation gezogen werden können. Die Ergebnisse haben jedoch aufzeigen können, dass die in der Rucaparib-Gruppe aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, oftmals ebenfalls in der Placebo-Gruppe auftraten, ungeachtet eines möglichen Bezugs zur Studienmedikation. Somit kann ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ausgeschlossen werden. Die Sicherheit der Therapie und die Evaluation unerwünschter Nebenwirkungen gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten und werden als patientenrelevant eingestuft. Ebenso werden unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate, als auch jeweils differenziert nach Krankheitskonzept/ Organsystem sowie nach Schweregrad dargestellt, da es sich dabei ebenfalls laut G-BA um patientenrelevante Nebenwirkungen handelt.

Die im Dossier dargestellten Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie ihrer Validität nochmals ausführlich im Kapitel 4.2.5.2 beschrieben und bewertet.

Abschließend ist das Verzerrungspotenzial des Großteils der Endpunkte, wie auch schon auf Studienebene, als niedrig eingeschätzt, da die Verblindung der Endpunkterheber, der Patientinnen und des übrigen Studienpersonals auch auf Endpunktebene durchgehend aufrechterhalten wurde. Im Falle einer Entblindung, betraf dies nur den Prüfarzt, die Patientin blieb weiterhin in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Der Einfluss von verzerrenden Faktoren war zudem bei keinem der Endpunkte erkennbar. Das Verzerrungspotenzial kann somit auf Studien- und Endpunktebene als gering eingestuft werden.

Um die Abhängigkeit der Studienergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen für die relevanten Studien durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die zur Ableitung des Zusatznutzens von Rucaparib herangezogene Studie ARIEL3 wurde in unterschiedlichen geographischen Standorten bzw. Studienzentren durchgeführt. Neben den europäischen Zentren rekrutierten auch Studienzentren in Nordamerika, Australien/Neuseeland und Israel Patientinnen im Rahmen der Studie. Patientinnen, die in westeuropäischen Studienzentren behandelt wurden, machten circa 50% der eingeschlossenen Patientinnen weltweit aus, eine weitere Mehrheit mit knapp 35% wurde in nordamerikanischen Zentren eingeschlossen. Die europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen für die in diesem Dossier untersuchte Patientenpopulation mit Ovarial-, Eileiter- oder peritonealem Karzinom eine ähnliche Versorgung wie in Deutschland. Eine Ähnlichkeit der in der deutschen Leitlinie empfohlenen Therapieansätze im Falle eines Rezidivs (2, 50) und den in der Studie dokumentierten Vorbehandlungen ließ sich zudem erkennen. Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmerinnen war von ihrer Herkunft her weiß, dies lässt demnach ebenfalls eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu. Da sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab erfolgten Therapien mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind, werden die Studienergebnisse der ARIEL3 Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Des Weiteren konnten keine weiteren Einflussfaktoren entdeckt werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend basiert die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) auf der bestmöglichen Evidenz unter Zuhilfenahme validierter und patientenrelevanter Endpunkte. Da das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene wie auch beim überwiegenden Teil der Endpunkte als niedrig beurteilt wird und es sich bei der ARIEL3 Studie um eine randomisierte und kontrollierte Studie handelt, wird von einer hohen Qualität der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass die Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie „Hinweis für einen Zusatznutzen“ möglich ist. 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 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“ Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib in dem hier dargestellten Anwendungsgebiet basiert auf der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie ARIEL3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib- und Placebo-behandelten Patientinnen evaluiert. 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 „Beobachtendes Abwarten“, welche durch den Placebo-Arm der ARIEL3 Studie abgedeckt wird.

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. Etwa 75% der Patientinnen erleiden ein bis zwei Jahre nach Abschluss einer initialen Therapie ein Tumorrezidiv (6). Von da an ist die Krankheit per Definition unheilbar, weshalb das Ovarialkarzinom zu den gynäkologischen Krebsarten zählt, die bei Patientinnen häufig tödlich verlaufen (2). Zirka 5,6 % der deutschen Frauen versterben aufgrund der Erkrankung (7). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dabei lediglich bei einem Prozentsatz von etwa 30-40% (2, 7) (7). Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu bedenken, dass Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinome zu den hoch malignen, seltenen Erkrankungen zählen.

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom werden nach Erstdiagnose zunächst einer operativen Tumoresektion unterzogen. Das Ziel der Primäroperation ist eine mikroskopisch 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 (8-10). Erfährt die Patientin ein Rezidiv, erfolgt eine Rezidivtherapie. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Entwicklung und Anpassung therapeutischer Möglichkeiten, bleibt das Ovarialkarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Folglich besteht in der Erhaltungstherapie zur Behandlung in dieser Indikation noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit geringerer Toxizität und tolerierbaren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit. In der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms sind derzeit die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib für Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation, die mindestens zwei vorherige Chemotherapie-Regime erhalten haben, zugelassen. Rucaparib stellt dabei eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der deutschen Versorgungslandschaft von Ovarialkarzinomen dar.

Bestimmung des Zusatznutzens

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rucaparib (Rubraca®) in der genannten Indikation im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“, welche durch den Placebo-Arm der ARIEL3 Studie abgedeckt wird, erfolgt auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie ARIEL3. Der Zusatznutzen wird dabei auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte mit den genannten Datenschnitten, zugeordnet in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit, beurteilt:

- **Mortalitätseendpunkt**
 - Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15. April 2017)
- **Morbiditätseendpunkte**
 - Progressionsfreies Überleben

- PFS1 (Datenschnitt vom 15. April 2017)
- PFS2 (Datenschnitt vom 31. Dezember 2017)
- Folgetherapie
 - TFST (Datenschnitt vom 15. April 2017)
 - TSST (Datenschnitt vom 15. April 2017)
 - CFI (Datenschnitt vom 15. April 2017)
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D-VAS (Datenschnitt vom 15. April 2017)
- **Lebensqualität**
 - Es liegen keine bewertbaren Daten vor (die Ergebnisse des in der Studie erhobenen Fragebogens FOSI-18 werden nur ergänzend deskriptiv dargestellt)
- **Sicherheit-/ Verträglichkeitsendpunkte:**
 - Unerwünschte Ereignisse (**Sicherheitspopulation**, Datenschnitt vom 31. Dezember 2017)

In Tabelle 4-81 sind die patientenrelevanten Endpunkte noch einmal mit Bezug zur Evidenzgrundlage der ARIEL3 Studie zusammenfassend dargestellt. Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzen für Rucaparib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ für die Zielpopulation je Endpunktkategorie auf Basis der verfügbaren Evidenz (siehe Abschnitt 4.3.1) beurteilt.

Tabelle 4-81: Matrix der für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der ARIEL3 Studie mit Rucaparib

Endpunkt-kategorie	Operationali-sierung	Mortalität	Lebensqualität	Morbidität	Sicherheit
ARIEL3					
Gesamtüberleben	OS	(X)			
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	-		Es liegen keine verwertbaren Daten vor.		
Progressionsfreies Überleben	invPFS1			X	
	irrPFS1			X	
	PFS2			X	

Folgetherapie	TFST			X	
	TSST			X	
	CFI			X	
Gesundheitszustand	EQ-5D-VAS			X	
Sicherheit/ Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse				X
(38)					

Der anhand der vorliegenden Ergebnisse zu den drei Endpunktkategorien ermittelte Zusatznutzen wird für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte der ARIEL3 Studie in Tabelle 4-82 dargestellt. Der Zusatznutzen bezieht sich dabei vollständig auf die zugelassene Patientenpopulation von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 erläutert, kann die hier beschriebene Patientenpopulation als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen werden. Die Beurteilung des Zusatznutzens stützt sich dabei auf die signifikanten Unterschiede, die zwischen der Behandlung mit Rucaparib oder beobachtendem Abwarten (Verwendung von Placebo) festgestellt werden konnten.

Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens pro patientenrelevanten Endpunkt der Studie ARIEL3 für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet

Endpunktkategorie	Rucaparib vs. beobachtendes Abwarten (Placebo)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Behandlungseffekt HR [95% KI], p-Wert	
Mortalität (ITT-Population)		
Gesamtüberleben (Interimsdaten)	Mediane Überlebenszeit: 29,6 vs. NA Monate HR= 0,880 [0,604; 1,281] p = 0,5038	Zusatznutzen noch nicht belegt (auf Basis der vorläufigen Ergebnisse)
Morbidität (ITT-Population)		

Progressionsfreies Überleben (invPFS1, Bewertung durch Prüfarzt)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 10,8 vs. 5,4 Monate HR= 0,365 [0,295; 0,451] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Progressionsfreies Überleben (irrPFS1, Bewertung durch einen unabhängigen radiologischen Review)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 13,7 vs. 5,4 Monate HR: 0,354 [0,278; 0,467] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Progressionsfreies Überleben 2 (invPFS2, Bewertung durch Prüfarzt)	Mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 21,0 vs. 16,5 Monate HR: 0,656 [0,528; 0,816] p = 0,0002	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,90
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 12,5 vs. 7,4 Monate HR: 0,432 [0,350; 0,533] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 22,2 vs. 18,1 Monate HR: 0,701 [0,543; 0,905] p = 0,0064	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,90
Chemotherapiefreies Intervall (CFI)	Mediane Zeit bis zur Folgetherapie: 15,0 vs. 9,2 Monate HR: 0,443 [0,357; 0,548] p < 0,0001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) HR KI ₀ < 0,75
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (absolute Veränderung zur Baseline)	Veränderung: -9,0 vs. -6,1 LS (MW) = -2,9 (2,52) 95%-KI [-7,9; 2,1] p = 0,2529	Zusatznutzen nicht belegt

Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (prozentuale Veränderung zur Baseline)	Veränderung: -10,9 (3,07) vs. -6,5 (3,31) LS (MW) = -4,4 (3,55) 95%-KI [-11,4; 2,5] p = 0,2113	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS (Reduktion um 7 MCID)	Mediane Zeit bis zur Veränderung: 2,3 vs. 3,7 Monate HR: 1,2598 [0,9941; 1,5965] p = 0,0560	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität (ITT-Population, es liegen keine verwertbaren Daten vor)		
Sicherheit/ Verträglichkeit (Sicherheitspopulation)		
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 0,1 vs. 0,3 Monate HR= 1,97 [1,62; 2,39] p < 0,0001	Kein Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 1,45 [0,88; 2,40] p = 0,1433	
UEs, die zum Tod führten	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 0,83 [0,16; 4,26] p = 0,8213	
UEs der CTCAE-Grade ≥3	Mediane Zeit bis zum Auftreten: 5,1 vs. 42,0 Monate HR= 4,33 [2,93; 6,40] p < 0,0001	
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR= 5,55 [2,00; 15,40] p = 0,0010	
UE von speziellem Interesse (AML, MSD)	Mediane Zeit bis zum Auftreten: NA vs. NA HR: NA [NA; NA] p = NA	

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI_o, oberes Konfidenzintervall; CFI, Chemotherapiefreies Intervall; CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FOSI-18, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptoms Index 18; inv, erhoben durch den Prüfarzt; irr, erhoben durch ein unabhängiges radiologisches Komitee; LS (MW), Least Square Mittelwert; NA, Nicht auswertbar; PFS/PFS2, Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress oder Tod; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; TSST, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod; UE, Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt sobald alle Patientinnen die Behandlung abgeschlossen bzw. beendet haben und eine ausreichende Gesamtüberlebensbeobachtung stattgefunden hat. Diese wird demnach in der finalen Studienanalyse ausgewertet und im finalen CSR dokumentiert sein. Aufgrund der Unreife der zum jüngsten Datenschnitt zur Verfügung stehenden Daten, die im vorliegenden Dossier betrachtet werden und zur Beurteilung des Gesamtüberlebens herangezogen werden, konnte bisher keine statistische Signifikanz der Ergebnisse erreicht werden. Die Daten aus dem jüngsten Datenschnitt (vorläufige Daten) zeigen, trotz fehlender statistischer Signifikanz, einen positiven Trend zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR 0,880; 95%-KI [0,604; 1,281]; $p = 0,5038$) im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“. Auf Basis der momentanen Daten ist für das Gesamtüberleben noch keine abschließende Aussage möglich, der **Zusatznutzen ist noch nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (PFS1, PFS2)

In der ARIEL3 konnte für das progressionsfreie Überleben, sowohl durch den Prüfarzt und durch eine unabhängige radiologische Begutachtung erhoben, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Rucaparib und der Placebo-Gruppe (zVT „Beobachtendes Abwarten“) erreicht werden. Dabei fallen die Ergebnisse mit einem Hazard Ratio von 0,365 [0,295; 0,451] für invPFS1 und 0,354 [0,278; 0,467] für irrPFS1 zugunsten der Behandlung mit Rucaparib aus. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 5,4 bzw. 8,3 Monate. Die vorliegenden Daten ergeben einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt PFS1.

Für PFS2 liegt ebenfalls ein signifikanter Behandlungseffekt vor (HR= 0,656 [0,528; 0,816], $p = 0,0002$). Die Ergebnisse zeigen einen positiven Effekt der Rucaparib-Behandlung. Patientinnen besaßen ein um 4,5 Monate verlängertes PFS2 im Vergleich zu der Situation des beobachtenden Abwartens. Es sei hier ebenfalls zu erwähnen, dass für PFS2 bereits auf Basis des vorherigen Datenschnitts vom 15. April 2017 ein Hazard Ratio [95%-KI] von 0,617 [0,483; 0,788] ermittelt werden konnte. Die vorliegenden Daten ergeben einen **Hinweis für einen**

beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt PFS2 und somit für eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auch über eine erste Folgetherapie hinaus.

Die statistische Signifikanz verdeutlicht den Effekt der Erhaltungstherapie mit Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), und weist auf eine erhebliche Verbesserung der Zeit ohne ein Rezidiv hin, welches für die Patientinnen ansonsten mit meist schwerwiegender Morbidität und Nebenwirkungen verbunden ist, nicht zuletzt verursacht durch die notwendig werdenden Folgetherapien.

Das progressionsfreie Überleben wird als ein valider, patientenrelevanter Endpunkt angesehen und deshalb zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der Daten ist ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie „progressionsfreies Überleben“ für Rucaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten gegeben.

Folgetherapien

Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie (TFST, TSST, CFI)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie weist einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten Rucaparib auf (HR= 0,432 [0,350; 0,533], $p < 0,0001$). Dabei zeigten Patientinnen unter Rucaparib im Gegensatz zum beobachtenden Abwarten eine um mehr als fünf Monate verlängerte Zeit bis die erste Folgetherapie initiiert wurde. Ein ebenfalls signifikanter Effekt konnte für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie erzielt werden (HR= 0,701 [0,543; 0,905], $p = 0,0064$). Hier konnte Rucaparib eine um mehr als vier Monate verlängerte Zeit bewirken. In der ARIEL3 Studie liegt zudem ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib für die Zeit ohne die Einleitung einer erneuten Chemotherapie vor (HR= 0,443 [0,357; 0,548], $p < 0,0001$). Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, profitierten von einer Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit von fast 6 Monaten im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Damit konnte durch die ARIEL3 Studie gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Rucaparib, Patientinnen eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verzögerung bis zur Einleitung einer weiteren Folgetherapie ermöglicht wird. Die Patientinnen können so, die mit einer erneuten Chemotherapie verbundenen schwerwiegenden und belastenden Nebenwirkungen, hinauszögern. Dabei besitzt psychische Belastung während der therapiefreien Zeit und der Angst, die nächste Therapie nicht zu überleben, einen besonders hohen Stellenwert für die betroffenen Frauen.

Die Endpunkte dieser Endpunktkategorie werden als valide und patientenrelevant betrachtet und für die Ableitung des Zusatznutzens für Rucaparib als Erhaltungstherapie herangezogen. Aufgrund der Daten ist für Rucaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie „Folgetherapie“ gegeben.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

Hinsichtlich des patientenberichteten Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D-VAS konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden (absolute Veränderung: $p = 0,2529$; prozentuale Veränderung: $p = 0,2113$). Die Studiendaten lassen jedoch erkennen, dass sich der Gesundheitszustand während der Behandlung mit Rucaparib und Placebo auf einem gleichbleibenden Level befand.

Dies kann in der besonderen Situation, in der sich die Patientinnen nach Abschluss der vorangegangenen Chemo-(Kombinations-)therapie befinden, als ein positiver Effekt gewertet werden. Die Erhaltung des Gesundheitszustands unter der zielgerichteten und wirksamen Therapie mit Rucaparib ist insbesondere im Vergleich zu dem ähnlichen Level des Gesundheitszustandes der zVT „Beobachtendes Abwarten“ ohne dauerhafte medikamentöse Behandlung und den damit verbundenen unerwünschten Ereignisse bemerkenswert und stellt einen Vorteil für die Patientinnen dar. Weiterhin kann in Anbetracht der positiven Effekte und Trends, die sich in den weiteren Morbiditätsendpunkten und bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigten, von einem positiven Effekt auf den Gesundheitszustand und dessen Erhalt durch die Erhaltungstherapie ausgegangen werden.

Aufgrund der Daten und einer fehlenden statistischen Signifikanz für Rucaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten ist der Zusatznutzen der Endpunktkategorie „Gesundheitszustand“ **nicht belegt**.

Lebensqualität

Für den Bereich **Lebensqualität** liegen keine verwertbaren Daten vor.

Sicherheit/ Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt zeigte sich in der Auswertung der Studie, dass Rucaparib als Erhaltungstherapie in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet von den Patientinnen gut toleriert wurde, das Nebenwirkungsprofil überschaubar war und der Großteil der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse gut handzuhaben waren.

Bei einer detaillierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl positive als auch negative Effekte (siehe Abschnitt 4.3.1.4.1.6) in der Erhaltungstherapie mit Rucaparib feststellen, die in der Gesamtbetrachtung jedoch keine definierte Bewertung des Zusatznutzens zulassen.

Die am häufigsten aufgetretenen, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei Patientinnen unter Rucaparib waren Fatigue und Dysgeusie sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Die von G-BA in dieser Indikation als direkt patientenrelevant angesehenen Nebenwirkungen „Abdominalschmerzen“, „Übelkeit“ und „Fatigue“ traten oftmals häufiger auf als andere dokumentierte Nebenwirkungen, jedoch nicht in bedeutend hohen Schweregraden.

Hämatologische Erkrankungen, wie z.B. Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patientinnen unter Rucaparib häufiger auf als bei Patientinnen, die Placebo als Studienmedikation erhielten, jedoch meist mit einem Schweregrad von 1 und 2. Anämie und Übelkeit stellten dabei in der Rucaparib-Gruppe diejenigen PT mit den höchsten Inzidenzen dar.

Im Bereich der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rucaparib detektiert und die Verlängerung der medianen Zeit bis zum Auftreten der UE ging dabei mit einer Risikoreduktion von ca. 25% einher. Ebenso konnte innerhalb der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Rucaparib ermittelt werden. Weitere Nebenwirkungen wie z.B. Husten, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Juckreiz oder Gefäßerkrankungen zeigten in ihren Inzidenzen eine hohe Ähnlichkeit innerhalb beider Behandlungsarme, es ergab sich kein statistisch signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Rucaparib. Der überwiegende Teil der Nebenwirkungen konnte als „nicht schwerwiegend“ eingestuft werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten insgesamt mit geringen Inzidenzen auf. Bis zum Datenschnitt am 31.12.2017 (Evaluation der Sicherheit/ Verträglichkeit) traten im Rucaparib-Arm sieben Todesfälle auf, im Placebo-Arm verstarben insgesamt zwei Patientinnen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

AML und MDS als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in dieser Indikation traten jeweils bei nur einer Patientin unter Rucaparib auf. Therapieabbrüche wurden ebenfalls nur bei wenigen Patientinnen in beiden Studienarmen beobachtet.

In Anbetracht der vorliegenden Therapiesituation und dem Vergleich der aktiven Behandlung von Patientinnen mit Rucaparib gegenüber einer passiven Therapiesituation des beobachtenden Abwartens (Placebo), ist davon auszugehen, dass das Auftreten von Nebenwirkungen, wie durch die Studienergebnisse aufgezeigt, unter Rucaparib mit einer erhöhten Inzidenz geschieht. Einige Nebenwirkungen sind dabei unter Umständen auf die Studienmedikation zurückzuführen, jedoch müssen auch die Spätfolgen von mitunter mehreren vorherigen toxischen Chemotherapien in Betracht gezogen werden, da bei Patientinnen, die in den Kontroll-Arm randomisiert waren, ebenfalls Nebenwirkungen auftraten obwohl kein pharmakologisch aktiver Wirkstoff verabreicht wurde. Der Einfluss der vorausgegangenen Chemotherapien auf das hier dokumentierte Nebenwirkungsprofil ist daher in besonderem Maße zu berücksichtigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Rucaparib als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, epitheliale *high-grade* Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“ vom überwiegenden Teil der Patientinnen gut vertragen wurde und das Nebenwirkungsprofil als überschaubar zu bezeichnen ist. Auftretende unerwünschte Ereignisse konnten in wesentlichen durch eingeleitete Therapien wirksam behandelt werden. Bis auf wenig Ausnahmen konnte kein statistisch signifikanter Nachteil bei der Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Placebo und somit zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ erkannt werden.

Die Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Rucaparib und der zVT „Beobachtendes Abwarten“ zeigt, dass ein Großteil der aufgetretenen Ereignisse keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Die Anzahl von statistisch signifikanten Vorteilen auf Seiten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib ist jedoch gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ in der jeweiligen Häufigkeit vermindert. Eine aktive Medikation nach einer Platin-basierten Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT („Beobachtendes Abwarten“) zu einem, teils häufigeren, Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Jedoch zeigt ein Großteil der Wirksamkeitsendpunkte einen positiven Trend für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib im Vergleich zur zVT. Ein vergleichbares Ergebnis wird ebenfalls für die, bisher noch unreifen, Daten des Gesamtüberlebens gefunden. Die Berücksichtigung der positiven Effekte im überwiegenden Teil der Wirksamkeitsendpunkte und dem Trend eines Vorteils zugunsten Rucaparibs im Gesamtüberleben (vorläufige Daten) zeigt, dass die Patientinnen trotz auftretender unerwünschter Ereignisse von einer aktiven Medikation mit Rucaparib als Erhaltungstherapie profitieren.

Die Gesamtschau zeigt, dass bei der Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Rucaparib und beobachtendem Abwarten in dieser Indikation für die Endpunktkategorie „Sicherheit/ Verträglichkeit“ **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

Subgruppenanalysen

Der für Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelte Zusatznutzen bezieht sich auf die vollständige Patientenpopulation in der hier beschriebenen Indikation. Jedoch wurden Subgruppenanalysen für insgesamt 13 Subgruppen und den dazugehörigen Subpopulationen durchgeführt, um eventuelle Effekte für einzelne Subgruppen ermitteln zu können. Die in die Untersuchungen eingegangenen Endpunkte schließen das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (invPFS1, irrPFS1, invPFS2), die Zeit bis zur Initiierung einer Folgetherapie (TFST, TSST, CFI), den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18-Gesamtergebnis und FOSI-18-DSR-P-Subskala, nur ergänzend dargestellt) sowie die unerwünschten Ereignisse (UE, SUE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE mit Todesfolge) ein. Dabei wurden insgesamt 16 statistisch signifikante Interaktionsterme für unterschiedliche Subgruppen und Endpunkte identifiziert.

Stellte sich eine potenzielle Effektmodifikation dar, so wurden die jeweiligen Subgruppen mit den individuellen Subpopulationen genauer untersucht. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2), den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und die Lebensqualität (FOSI-18 -DSR-P, nur ergänzend dargestellt) wurden keine signifikanten Interaktionsterme identifiziert.

Für alle weiteren Endpunkte konnten anfänglich potenzielle Effektmodifikationen ermittelt werden. Allerdings stellte sich bei genauer Betrachtung der jeweiligen Subpopulationen bei keiner der Endpunkte und Subgruppen eine signifikante Effektmodifikation heraus.

Zusammenfassung

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ ist aufgrund der Unreife der Daten zum Zeitpunkt des jüngsten Datenschnitts ein **Zusatznutzen** für die Monotherapie als Erhaltungstherapie mit Rucaparib **noch nicht belegt**.

Die überwiegende Mehrheit der Morbiditätsendpunkte weist bei der Beurteilung einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Rucaparib im Vergleich zu beobachtenden Abwarten auf. Bei der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) kann ein **geringer Zusatznutzen** für Rucaparib abgeleitet werden, für den Endpunkt PFS2 wird auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** erkannt. Aufgrund der mangelnden numerischen Signifikanz konnte, trotz des Trends eines Vorteils für den Erhalt des Gesundheitszustandes von Patientinnen unter Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten, das Ausmaß des Zusatznutzens für den patientenberichteten Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D-VAS, **nicht belegt** werden. Für den Bereich Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Damit ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Sicherheit/ Verträglichkeit wird, mit Bezug auf die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten der Kategorie „Morbidität“ sowie auf Basis des positiven Trends im Gesamtüberleben (vorläufige Daten), **kein Zusatznutzen** erkannt. Wie bereits ausgeführt, ist in Anbetracht der vorliegenden Therapiesituation der Patientinnen in der Erhaltungstherapie und der Gegenüberstellung der aktiven Behandlung mit Rucaparib gegenüber der passiven Therapiesituation des beobachtenden Abwartens (Placebo) davon auszugehen, dass die Patientinnen unter der aktiven Therapie Nebenwirkungen erfahren, die ansonsten wahrscheinlich nicht auftreten würden. Aufgrund dieses unvermeidlichen Effektes wird der erhebliche Zusatznutzen, der in den weiteren Endpunktkategorien für Rucaparib im Vergleich zur zVT gezeigt werden konnte, für die Gesamtbeurteilung in dem vorliegenden Dossier abgeschwächt und es wird von einem **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ausgegangen.

Zusammenfassend ergibt sich daraus für die Beurteilung des Zusatznutzens für Rucaparib indiziert als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“, insgesamt ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der Zusatznutzen basiert dabei auf der Bewertung der Endpunkte der Kategorie Mortalität (vorläufige Daten), der Kategorie Morbidität, operationalisiert anhand des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zur Folgetherapie, dem patientenberichteten Gesundheitszustand sowie der Kategorie Sicherheit/ Verträglichkeit, operationalisiert anhand der unerwünschten Ereignisse.

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 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rucaparib basiert auf der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie ARIEL3 und schließt alle Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) in die Beurteilung mit ein. Demnach besteht für die gesamte hier genannte Population ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da für die Darstellung des Zusatznutzens von Rucaparib valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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).

Studien von Clovis Oncology:

ARIEL3 (CO-338-014) – Rucaparib

- Studienbericht - (38)
- Studienregistereinträge - (44-46)
- Publikationen – (13)
- Registereinträge - (44-46)
- 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-137. 2018.
2. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
3. 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.
4. 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.
5. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):276-92.
6. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519-29.
7. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
8. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist.* 2002;7 Suppl 5:11-9.
9. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl.* 2014;12(2):13-6.
10. 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.
11. Khalique S, Hook JM, Ledermann JA. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(5):521-8.
12. European Medicines Agency. EPAR_Rucaparib, EMA/199068/2018, EMEA/H/C/004272 (Stand 31.05.2018). 2018.
13. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
14. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels_kombiniert. 2019.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2018.
16. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA.* 2006;94(4):451-5.
17. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision), In: Higgins JPT, Green S (editors).

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. 2011.

18. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2629-36.
19. 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.
20. 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.
21. Schwartz LH, Litiere 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.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib 2015. .
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):284-91.
27. 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.
28. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
29. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
30. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
31. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997;36(5):551-9.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Zulassungserweiterung/Ablauf Befristung). Dossierbewertung.Auftrag: A18-36, Version 1.0, Stand: 13.09.2018. 2018.
33. Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, et al. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(4):359-66.
34. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):573-8.

35. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):396-405.
36. Pokrzywinski R, Secord AA, Havrilesky LJ, Puls LE, Holloway RW, Lewandowski GS, et al. Health-related quality of life outcomes of docetaxel/carboplatin combination therapy vs. sequential therapy with docetaxel then carboplatin in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer: results from a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):505-10.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
38. Clovis Oncology I. Clinical Study Report CO-338-014 (ARIEL3). 2016.
39. 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.
40. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(9):753-67.
41. 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.
42. 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.
43. 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). *ClinicalTrials.gov.*
44. 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. WHO ICTRP.
45. EudraCT2013-000518-39, 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. EU Clinical Trials Register.
46. 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 (ARIEL3). *PharmNetBund.*
47. Clovis Oncology, Inc. Clinical Study Protocol CO-338-014 (ARIEL3). 2013.
48. 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.
49. Ledermann J.A. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013.
50. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Kurzversion 2.1. 2017.
51. mmpcup.se/wp-content/uploads/2017/02/9_10_German-EQ-5D-5L-Deutsche.pdf (abgerufen am 21.12.2018).

52. Clovis Oncology, Inc. Clinical Study Protocol Amendment 3 CO-338-014 (ARIEL3). 2017.
53. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol Amendment 1. 2014.
54. Clovis Oncology I. Clinical Study Protocol Amendment 2. 2015.
55. Clovis Oncology I. Statistical Analysis Plan (ARIEL3). 2017.

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 ¹⁷] – 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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	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 or #19	23417
20	#9 and #19	41

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006**	
Suchfilter	Englisch / Deutsch	
#	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	9 and 19	97
21	randomized controlled trial.pt.	474867
22	controlled clinical trial.pt.	92879
23	randomized.ab.	432160
24	placebo.ab.	194750
25	clinical trials as topic.sh.	185775
26	randomly.ab.	303829
27	trial.ti.	192953
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1193200
29	exp animals/ not humans.sh.	4537961
30	28 not 29	1097532
31	randomized controlled trial.pt.	474867
32	randomized.mp.	770247
33	placebo*.mp.	215260
34	31 or 32 or 33	841050
35	20 and 30	13
36	20 and 34	2
37	35 or 36	13
38	limit 37 to (english or german)	13

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	10 and 18	515
20	random*.tw.	1334236
21	placebo*.mp.	419198
22	double-blind*.tw.	190857
23	20 or 21 or 22	1576568
24	19 and 23	104
25	24 not Medline.cr.	104
26	limit 25 to (english or german)	104

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	10 and 18	570
20	random*.tw.	1368244
21	placebo*.mp.	425438
22	double-blind*.tw.	194071
23	20 or 21 or 22	1612956
24	19 and 23	119

25	24 not Medline.cr.	118
26	limit 25 to (english or german)	118
27	limit 26 to (dd=20181015-20190117 or rd=20181015-20190117)	18 (Seit 15.10.2018 hinzu- gekommen)

Legende für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

.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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](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**Suche nach RCT mit Rucaparib**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.12.2018
Suchstrategie	Rucaparib OR Rubraca Interventional Studies ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR tube cancer OR primary peritoneal ovarian cancer OR peritoneal cancer Phase 1, 2, 3, 4
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.12.2018
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 (Advanced Search) Phase One OR Phase Two OR Phase Three OR Phase Four (Select Trial Phase)
Treffer	2

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	17.12.2018
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 (Title AND Condition AND Intervention), Phase 1, 2, 3, 4 (Phases), ALL (Recruitment Status)
Treffer	22 records for 9 trials

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	17.12.2018
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 (Titel, Active substance, Therapeutic area), Phase 1, 2 3, 4.
Treffer	15

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rucaparib als Erhaltungstherapie

Tabelle 4-84: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschluss-grund	Codierung
Cochrane, Medline, Embase			
1	Khan, A. et al. Ariel3: A phase 3, randomized, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 14th Annual Meeting for the Hematology/Oncology Pharmacy Association. United States.	Keine Primärdaten in Volltextformat vorhanden.	A8
2	O'Malley, D. M. et al. 2018. Results from the phase 3 study ARIEL3: Mutations in non-BRCA homologous recombination repair genes confer sensitivity to maintenance treatment with the PARP inhibitor rucaparib in patients with recurrent platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma. In: Molecular Cancer Therapeutics. AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017. United States. http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-17-LB-A12	Keine Primärdaten in Volltextformat vorhanden.	A8
3	Ledermann, J. A. et al. Ariel3: Phase 3, randomised, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma (OC). In: International Journal of Gynecological Cancer. 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Austria. http://dx.doi.org/10.1097/01.IGC.0000527296.86225.87	Keine Primärdaten in Volltextformat vorhanden.	A8

4	PR ARIEL3: A phase 3, randomised, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma (OC). In: Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440. 42nd ESMO Congress, ESMO 2017. Spain. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx440.034	Keine Primärdaten in Volltextformat vorhanden.	A8
---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	----

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Liste der ausgeschlossenen RCT 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), NCT 03462212. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462212 .	Abweichende Intervention	A2
2	ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients, NCT 02855944. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855944 .	Abweichende Vergleichstherapie	A3
3	A Study of Oral Rucaparib in Patients With a Solid Tumor (Phase I) or With gBRCA Mutation Ovarian Cancer (Phase II), NCT01482715. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482715 .	Keine RCT. Kein Vergleichs-Arm.	A5
4	A Study of Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARIEL2)NCT01891344. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522246 .	Keine RCT. Kein Vergleichs-Arm.	A5
5	A Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy (ATHENA), NCT03522246. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522246 .	Abweichende Patientenpopulation	A1

6	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
7	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
8	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			
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, EudraCT 2017-004557-17.	Abweichende Patientenpopulation	A1
PharmNet.Bund			
10	A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab, EudraCT 2015-005471-24.	Abweichende Intervention	A2
11	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, EudraCT 2016-005029-36.	Abweichende Intervention	A2
12	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB VERSUS PLACEBO ADMINISTERED IN COMBINATION WITH PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND BEVACIZUMAB TO PATIENTS WITH NEWLY-DIAGNOSED STAGE III OR STAGE IV OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, OR PRIMARY PERITONEAL CANCER, EudraCT 2016-003472-52.	Abweichende Intervention	A2

13	FOCUS: A Multicenter, Multinational, Double-blind, 2-Arm, Randomized, Phase 2/3, Study of Physician's Choice Chemotherapy (PCC) (Weekly Paclitaxel or Pegylated Liposomal Doxorubicin [PLD]) Plus Bevacizumab and CA4P Versus PCC Plus Bevacizumab and Placebo for Subjects with Platinum-Resistant, Recurrent, Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer, EudraCT 2016-001755-45.	Abweichende Intervention	A2
14	A two-part, multicentre, international phase I and II trial assessing the safety and efficacy of the Hsp90 inhibitor ganetespib in combination with paclitaxel weekly in women with high-grade serous, high-grade endometrioid, or undifferentiated, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, EudraCT 2013-003868-31.	Abweichende Patientenpopulation	A1
15	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, EudraCT 2011-004250-26.	Abweichende Intervention	A1
16	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of AMG 386 With Paclitaxel and Carboplatin as First-line Treatment of Subjects With FIGO Stage III-IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancers, EudraCT 2011-001112-53.	Abweichende Intervention	A2
17	A prospective randomised Phase III trial to evaluate optimal treatment duration of first-line bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer, EudraCT 2011-001015-32.	Abweichende Intervention	A2
18	A Double-Blind, Randomized Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Ovarian Epithelial Cancer or Primary Peritoneal Cancer Patients who have achieved a Complete Clinical Response after Standard Platinum/Taxane Containing Chemotherapy, EudraCT 2008-004429-41	Abweichende Intervention	A2
19	A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Two Doses of Pemetrexed in the Treatment of Platinum-	Abweichende Patientenpopulation	A1

	Resistant, Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer, EudraCT 2004-002784-24.		
20	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, EudraCT	Abweichende Intervention	A2
21	A Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib Monotherapy Versus Placebo in Women Who Have not Progressed after First Line Chemotherapy for Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, EudraCT 2008-004672-50.	Abweichende Intervention	A2
22	A multi-centre, open-label, randomise, two-arm Phase III trial of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with platinum resistant, epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, EudraCT 2009-011400-33.	Abweichende Patientenpopulation	A1
23	Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB - IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance, EudraCT 2014-004027-52.	Abweichende Intervention	A2
ICTRP WHO			
24	Mirvetuximab Soravtansine and Rucaparib Camsylate in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer, NCT03552471.	Abweichende Intervention (auch Dublette)	A2
25	Study in Ovarian Cancer Patients Evaluating Rucaparib and Nivolumab as Maintenance Treatment Following Response to Front-Line Platinum-Based Chemotherapy ATHENA, NCT03522246.	Abweichende Patientenpopulation	A1
26	An investigation of whether rucaparib is safe and more effective when combined with either one or two immunotherapy drugs (nivolumab and ipilimumab),	Abweichende Vergleichstherapie	A3

	when compared to rucaparib on its own, ISRCTN10490346.		
27	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.	Abweichende Intervention (auch Dublette)	A2
28	ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients, NCT02855944.	Abweichende Vergleichstherapie (auch Dublette)	A3
29	A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, EUCTR2013-000517-20-GB.	Abweichende Intervention	A2
30	CORAL: Cancer of the OvaRy Abiraterone trial, ISRCTN63407050.	Abweichende Intervention	A2
31	A Study of Oral Rucaparib in Patients With a Solid Tumor (Phase I) or With gBRCA Mutation Ovarian Cancer (Phase II), NCT01482715.	Abweichende Intervention	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studiendesign und -methodik der RCT-Studie ARIEL3

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARIEL3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib als Erhaltungstherapie gegen Placebo bei platinresistenten Patientinnen mit rezidivierendem, <i>high-grade</i> epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, welche auf Platin-basierte Chemotherapie (vollständig oder partiell) ansprechen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Fortlaufende, multizentrische, randomisierte, doppel-blindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Zuteilungsverhältnis 2:1 (Rucaparib: Placebo). <u>Prüfintervention:</u> Rucaparib, Startdosis 600 mg, 2x täglich im Abstand von ca. 12h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme in 28-tägigen Zyklen. <u>Vergleichsintervention:</u> Placebo, 2x täglich im Abstand von ca. 12h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme in 28-tägigen Zyklen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll ist auf den 09. September 2013 datiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. April 2012 wurde das Protokoll bereits dreimal verändert. Amendment 1 ist auf den 04. November 2014, Amendment 2 ist auf den 09. März 2015 und Amendment 3 ist auf den 07. Juli 2016 datiert. Relevante Änderungen zu Amendment 1: Änderungen des Studiendesigns:

		<p>Die Überprüfungsperiode wurde von 90 auf 120 Tage erweitert, um mehr Zeit für die Archivierung von entnommenem Gewebe zu erhalten.</p> <p>Um eine konsistente Messung des PFS zu garantieren, sollen Krankheitsbewertungsscans alle 12 Kalenderwochen (bis zu eine Woche vorher erlaubt) erfolgen.</p> <p><u>Änderungen der Ziele und Endpunkte der Studie:</u></p> <p>Der IRR wurde von einem sekundären Endpunkt in eine unterstützende Analyse abgeändert.</p> <p><u>Einschluss- und Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium 3: Hochgradige Symptomatik schließt Grad 2 oder Grad 3 ein, gemessen mit einem 3-tier System, sofern die Grad 2-Tumore durch lokale Pathologie erneut überprüft werden und als <i>high-grade</i> unter dem 2-tier System eingestuft werden. - Einschlusskriterium 4: i) Eine vorherige Hormontherapie zählt nicht als eine Nicht-Platinbehandlung. ii) Erhaltung als Teil der neusten Platinbehandlung wurde verboten. - Einschlusskriterium 5: Die zuletzt verabreichte Therapie muss ein Platin-haltiges Doublet gewesen sein.; Zusätzliche Behandlungszyklen, die nach Abschluss der Therapie für den spezifischen Zweck der Patientenzulassung und Randomisierung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platindosis verabreicht wurden, waren nicht erlaubt.; R0-Operation (kein makroskopisch erkennbarer Tumor) oder R1-Operation (Residualtumor <1 cm) als Bestandteil der letzten Platin-basierten Behandlung war nicht zulässig, und das Vorhandensein von messbarer Erkrankung oder CA125 > 2 x ULN muss unmittelbar vor der Chemotherapie vorhanden sein.; CA-125 unabhängig von der Art der RECIST- und/ oder GCIG CA-125-Reaktion musste für alle Patientinnen innerhalb der normalen Werte liegen - Einschlusskriterium 9: Bilirubin < 2 x ULN war erlaubt, wenn Hyperbilirubinämie auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen war. - Ausschlusskriterium 5: Ausschluss bei jeglichen gastrointestinalen Erkrankungen, die gemäß des Prüfarztes die Absorption von Rucaparib stören würden; Patientinnen mit Zwölffingerdarm-Stents
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>wurden aufgrund ihres möglichen Einflusses auf die Absorption ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium 8: Hormontherapie ist kein Ausschlusskriterium mehr.; Nicht-hämatologische Toxizität (Grad 2) wie Alopezie, periphere Neuropathie und im Zusammenhang stehende Auswirkungen vorangegangener Chemotherapie, die wahrscheinlich nicht durch die Studienmedikation verstärkt werden, waren erlaubt; Eine fortlaufende hormonelle Behandlung von vorbehandeltem Brustkrebs ist erlaubt. <p><u>Änderung der vorherigen und Begleitmedikation:</u> Im Zeitraum zwischen dem Abschluss der letzten Platin-basierten Chemotherapie und dem Beginn der Erhaltungstherapie in dieser Studie war keine Antitumorthherapie als Erhaltungsbehandlung erlaubt.</p> <p><u>Änderungen bezüglich Sicherheit:</u> Die einzigen UE/ SUE, die gemeldet werden mussten, waren Studienprozeduren, die nach der Unterzeichnung der Einwilligung, aber vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels durchgeführt wurden. Darüber hinaus wurde der SUE-Berichterstattungsprozess an die aktuellen Standardverfahren des Sponsors angepasst.</p> <p><u>Änderungen statistischer Analysen:</u> IRR wurde von einer „step-down Analyse“ zu einer unterstützenden Analyse geändert.</p> <p>Relevante Änderungen zu Amendment 2: <u>Veränderungen der Studienendpunkte und der statistischen Analysen:</u> Der Endpunkt irrPFS wurde als sekundärer Endpunkt aufgenommen (zur galt dieser Endpunkt als ergänzende Analyse). Die explorativen Endpunkte ORR and DOR sollen nun durch einen Prüfarzt und ein unabhängiges Komitee bewertet werden (inv und irr).</p> <p><u>Weitere Änderungen:</u> UEs, verursacht durch Screening-Prozeduren, sollten aufgezeichnet werden. Frühere/ gleichzeitige Arzneimittel/ Prozeduren sollten bei der 28-tägigen Nachbeobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung aufgezeichnet werden. Die Verfolgung des Tumormarkers CA-125 während der Nachbeobachtungszeit war nicht erforderlich. Dies war in allen Abschnitten des Protokolls mit Ausnahme</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>von Abschnitt 5.1.5 konform, wo es korrigiert wurde, um mit dem Rest des Protokolls übereinzustimmen.</p> <p>Relevante Änderungen zu Amendment 3:</p> <p>Wesentliche Änderungen, die in Amendment 3 enthalten sind, waren die Anpassungen des Protokolls an die jüngste Aktualisierung der Rucaparib IB (Version 7).</p> <p>Veränderungen der Sprache bezüglich Schwangerschaft und Geburtskontrolle wurden vorgenommen.</p> <p>Eine Aktualisierung der CYP Inhibitoren, Induktion und Herunterregulierungsdaten wurde vorgenommen.</p> <p>Zusätzliche Richtlinien bezüglich des Umgangs mit der Studienmedikation mit behandlungsbezogenen ALT/AST Untersuchungen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden hinzugefügt: Akute Myeloische Leukämie (AML) und Myelodysplastisches Syndrom (MDS).</p> <p>Festlegung von Parametern, die das Ende der Studie definieren, inklusive der Beschreibungen des IDMC und dass das Überlebens-Follow-up nach der Analyse des PFS weitergeführt wird, um den OS- Endpunkt zu analysieren.</p> <p>Festlegung der Nutzung von Rucaparib mit Digoxin oder sonstiger Statine.</p>
4	Probanden / Patienten	564 Patientinnen (375 Patientinnen Rucaparib vs. 189 Patientinnen Placebo)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schriftliche Einwilligung - ≥18 Jahre - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 bis 1 - Histologisch bestätigtes, <i>high-grade</i> seröses oder Grad 2/ 3 endometrisches, epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom - Probanden mit Platin-basierter letzter Behandlung und nachgewiesener Platinsensitivität - Nachweis des vollständigen oder partiellen Ansprechens auf eine kürzlich erhaltene Platin-basierte Behandlung - Nachweis des Tumormarkers CA-125 unterhalb des Maximalwerts im Normbereich - Randomisierung in die Rucaparib-Gruppe innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Behandlung - Mindestens zwei vorherige Chemotherapie-Regime mit nachgewiesenem progressionsfreiem Intervall von mehr als 6 Monaten nach dem ersten Chemotherapie-Regime - Ausreichende Organfunktion (Knochenmark, Leber, Nieren)

		<ul style="list-style-type: none"> - Ausreichend Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe zur Analyse <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Erhalt einer Chemotherapie, Bestrahlung, Antikörpertherapie oder Immuntherapie, Gentherapie, Impfung, Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren oder experimentellen Medikamenten \leq 14 Tage vor Behandlungsbeginn - Erhalt von starken CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren \leq 7 Tage vor der ersten Dosis Rucaparib - Erhalt von PARP-Inhibitoren (inkl. Rucaparib, excl. Iniparib) - Symptomatische und/ oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem - Gastrointestinale Erkrankungen oder Vorhandensein eines duodenalen Stents, die/ das mit der Behandlung interferieren könnten - Bekannte Infektionen: HIV oder AIDS, Hepatitis B oder C - Schwangere und stillende Frauen - Studienunabhängige kleinere operative Eingriffe \leq 5 Tage vor Behandlungsbeginn bzw. schwere operative Eingriffe \leq 21 Tage
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Clovis Oncology, Inc. 5500 Flatiron Parkway, Suite 100 Boulder, CO 80301 United States</p> <p>Es waren insgesamt 87 Studienzentren in Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Neuseeland, Spanien, UK und USA beteiligt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Prüfintervention:</u> Rucaparib, Startdosis 600 mg, 2x täglich im Abstand von ca. 12h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen, Einnahme in 28-tägigen Zyklen. <u>Vergleichsintervention:</u> Placebo, 2x täglich im Abstand von ca. 12h und bestmöglich zur gleichen Zeit, Einnahme als unzerkaute Tablette mit Wasser auf nüchternen oder vollen Magen, Einnahme in 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen erhielten Rucaparib bzw. Placebo bis zum Auftreten von Progression, Toxizität, Tod, Schwangerschaft oder weiteren Abbruchgründen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) innerhalb der definierten HRD Subgruppe entsprechend RECIST v1.1, erhoben durch den Prüfarzt (invPFS)

	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluierung des PFS innerhalb der definierten HRD Subgruppe gemäß RECIST v.1.1 durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (IRR) - Evaluierung der Patientenangaben (PROs) mittels der Disease-related Symptoms Physical (DRS-P) Subskala des FOSI-18 - Evaluierung der PROs mittels des kompletten FOSI-18 - Evaluierung des Gesamtüberlebens (OS) - Evaluierung der Sicherheit (UE) - Ermittlung der Populations-Pharmakokinetik von Rucaparib <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluierung der Beziehung zwischen dem CA-125 Level und PFS - Evaluierung der Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2) - Evaluierung der PRO mittels EQ-5D-VAS - Untersuchung der Beziehung zwischen der Aufnahme von Rucaparib und dessen Wirksamkeit und Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS), welches durch ein unabhängiges radiologisches Komitee überprüft (irrPFS) wird, wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt (Amendment 2). In Amendment 1 war dies als supportive Analyse gekennzeichnet. - Der IRR wurde von einem sekundären Zielkriterium in einen ergänzenden abgeändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 540 Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, <i>high-grade</i> serösem oder endometrischem epithelalem Ovarial-, FTC- oder PPC-Karzinom sollten an etwa 90 bis 100 Studienorten registriert werden. Ein Minimum von 180 und ein Maximum von 200 Patientinnen mit einer pathogenen tBRCA-Mutation sollten aufgenommen werden. Der Einschluss von Patientinnen mit einer bekannten gBRCA-Mutation, die in ihrer medizinischen Krankheitsgeschichte dokumentiert ist, sollte die Anzahl von 150 nicht überschreiten. Es gab keine Mindestanzahl von Patientinnen, die für jede der non-BRCA HRD- und Biomarker-negativen Untergruppen erforderlich waren; jedoch wurden nicht mehr als 360 Patientinnen insgesamt für die Stratifizierung in diese Untergruppen kombiniert.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine formelle Interimsanalyse zur Wirksamkeit oder Nutzlosigkeit durchgeführt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rucaparib wurde alle 4-6 Monate in einem IDMC Treffen im Vergleich zu Placebo verglichen, um den Vorteil der Studienpatientinnen und eine hohe Studienqualität sicherzustellen. Zudem wurde die Größe der tBRCA-Subgruppe und die bekannte gBRCA-Gruppe überwacht. Zu jedem Zeitpunkt der IDMC Treffen wurde eine Weiterführung der Studie befürwortet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales Randomisierungsverfahren unter Verwendung von IVRS/ IWRS in das Verhältnis 2:1 (Rucaparib: Placebo), innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie; die Studienbehandlung erfolgte innerhalb von 3 Tagen nach erfolgter Randomisierung. Jede Patientenummer bestand aus einer eindeutigen 10-stelligen Nummer 14-XXXXX-YYY, wobei die ersten 2 Ziffern die Studie darstellten, die nächsten 5 Ziffern (XXXXX) die Standortnummer und die letzten 3 Ziffern (YYY) eine spezifische Patientenummer bei einem Zentrum.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Als Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren wurden bei Studieneintritt folgende Faktoren einbezogen, um sicherzustellen, dass die Behandlungsgruppen ausgewogen sind: <ul style="list-style-type: none"> - HDR Klassifizierung (tBRCA, nbHRD, oder Biomarker-negativ) - Intervall zwischen Beendigung des vorletzten Platin-basierten Regimes und einer Progression der Erkrankung (6 bis 12 oder > 12 Monate) - Bestes Ansprechen (vollständig oder partiell) auf das letzte Platin-basierte Regime vor Beginn der Erhaltungstherapie (CA-125 < ULN)
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 Randomisierung erfolgte durch ein zentrales Randomisierungsverfahren unter Verwendung von IVRS/ IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Stratifizierung der Patientinnen erfolgte durch das clinical trial assay (CTA), welches von der Foundation Medicine, Inc. entwickelt wurde.

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 doppelt-verblindete Studie. Die Studienmedikation (Rucaparib, Placebo), das Personal, die Patientinnen und der Prüfarzt waren verblindet. Die Verblindung wurde im Falle eines medizinischen Notfalls (exkl. Nebenwirkungen) aufgehoben. Rucaparib und Placebo sahen identisch aus und wurden in identischen Behältern verabreicht. Die Etikettierung der Medikation versicherte, dass weder das Personal, noch die Patientin dazu in der Lage war das Medikament zu identifizieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rucaparib und Placebo sahen identisch aus und wurden in identischen Behältern verabreicht. Die Etikettierung der Medikation versicherte, dass weder das Personal, noch die Patientin dazu in der Lage war das Medikament zu identifizieren. Die Applikation von Rucaparib und Placebo erfolgte unter identischen Vorgaben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die ITT-Population oder Untergruppen der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population bestand aus allen randomisierten Patientinnen. Die 3 primären Analysepopulationen für die Wirksamkeit basierten auf dem HRD-Status des Tumors durch die CTA. Das CTA bewertete den Mutationsstatus und auch den Prozentsatz des Tumorgenoms mit Verlust der Heterozygotie (LOH), um Patientinnen in HRD-Kategorien einzuteilen, wobei eine LOH von $\geq 16\%$ der vorgegebene Grenzwert für die Aufnahme in die tBRCA LOH + Untergruppe war. Die 3 primären verschachtelten Analysepopulationen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>tBRCA</u>: Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation per CTA - <u>HRD (tBRCA oder non-tBRCA LOH+)</u>: Patientinnen mit einer BRCA-Mutation per CTA und/ oder mit einem Verlust der Heterozygotie ($\geq 16\%$). - <u>ITT-Population</u>: Alle randomisierten Patientinnen. <p>Zusätzlich wurden folgende nicht-verschachtelte Subgruppen für die Wirksamkeit analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Non-tBRCA LOH+</u>: Patientinnen ohne tBRCA-Mutation und mit einem Anteil von Tumorgenom LOH $\geq 16\%$; - <u>Non-tBRCA LOH-</u>: Patientinnen ohne tBRCA-Mutation und einem Anteil von Tumorgenom LOH $< 16\%$; - <u>Non-tBRCA LOH unbekannt</u>: Patientinnen ohne eine tBRCA-Mutation und einem unbekanntem Anteil von Tumorgenom LOH. <p>Die primären und sekundären Endpunkte wurden unter den Untergruppen tBRCA, HRD und ITT mit einem</p>

		<p>geordneten Step-down-Verfahren für mehrere Vergleiche getestet. Das von den Prüfarzten bewertete PFS in der tBRCA-Untergruppe wurde zuerst mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist das vom Prüfarzt bewertete PFS (invPFS). Die Zeit bis zum invPFS wird in Monaten als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsverlauf +1 Tag, wie durch RECIST v1.1 Kriterien bestimmt, oder Tod aufgrund irgendeiner Ursache bestimmt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Quantitative Variablen wurden typischerweise unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen für geeignete Kategorisierungen zusammengefasst und möglicherweise auch unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Für Variablen, die mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst wurden, wurden die folgenden Werte dargestellt: N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Kategorische Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Die Kaplan-Meier Methode wurde verwendet, um Zeit-zu-Ereignis-(time-to-event)-Variablen zusammenzufassen.</p> <p>Das stratifizierte Log-Rank Test wurde verwendet, um die PFS-Verteilungen zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen zu vergleichen. Zusätzlich wurde das Cox Proportional Hazard Model verwendet, um das Hazard-Ratio zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen zu schätzen. Monate wurden als Anzahl der Tage dividiert durch 30,4375 berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Präspezifiziert waren in der ARIEL3 die folgenden Subgruppen für den primären Endpunkt invPFS (38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationsstatus: tBRCA, HRD (non-tBRCA, nbHRD) oder Biomarker-negative Gruppe durch CTA • Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes einer Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder >12 Monate) • Bestes Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen nach RECIST [und/oder GCIG-CA 125]) auf die letzte vor Studienmedikation erhaltene Platin-basierte Chemotherapie • Alter (<65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre) • Rasse (weiß, nicht weiß, unbekannt), • Krankheitsschwere zur Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, schwere Läsionen ≥20mm, keine schweren Läsionen <20mm).

		<ul style="list-style-type: none"> • HRD-Definition (tBRCA, non-tBRCA LOH+, non-tBRCA LOH-, non-tBRCA LOH unbekannt) • Genmutation und -typ: <ul style="list-style-type: none"> ○ BRCA Mutation (BRCA1, BRCA2) ○ Herkunft BRCA Mutation (Keimbahn, somatisch, unbekannt) ○ Kombination der somatischen tBRCA-Subgruppe mit der non-tBRCA LOH+-Subgruppe ○ ITT (ohne keimbahnmutierte tBRCA) <p>Insgesamt ergeben sich damit für die Nutzenbewertung die folgenden relevanten Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/ Neuseeland und Israel) • Alter (< 65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) • Krankheitsschwere: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestes Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen nach RECIST) auf die erhaltene Platin-basierte Chemotherapie vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Rucaparib ○ Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes einer Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6 bis 12 Monate oder >12 Monate) ○ Krankheitsschwere zu Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, keine schweren Läsionen) <p>Prädefinierte Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutationsstatus: tBRCA, HRD (non-BRCA, nbHRD) oder Biomarker-negative Gruppe durch CTA - Progressionsfreies Intervall zwischen der Beendigung des vorletzten Regimes eines Platin-basierten Chemotherapie und der Feststellung einer Krankheitsprogression (6-12 oder > 12 Monate). - Bestes Ansprechen (partiell oder vollständig nach RECIST [und/ oder GCIG-CA 125] auf die letzte vor Studienmedikation erhaltenen Platin-basierten Chemotherapie. - Alter (< 65, 65-75, ≥ 75 Jahre) - Rasse (weiß, nicht weiß, unbekannt)
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> - HRD-Definition (tBRCA, non-BRCA-LOH+, non-BRCA-LOH-, non-BRCA-LOH unbekannt) - Schwere der Erkrankung zur Baseline (messbare Krankheit, keine Krankheit, schwere Läsionen \geq 20 mm, keine schweren Läsionen $<$ 20 mm). - Genmutation und Typ (BRCA1, BRCA2, sBRCA, gBRCA, unbekannt BRCA, Kombination sBRCA und non-BRCA-LOH+, ITT-Population ohne keimbahnmutierte tBRCA).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart 1 stellt die Untergruppen der ITT-Population dar, Flow-Chart 2 die Untergruppen innerhalb der Sicherheitspopulation .
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	<p>a) Die Patientinnen wurden auf zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. In die Rucaparib-Gruppe wurden 375 Patientinnen randomisiert. In die Placebo-Gruppe wurden 189 Patientinnen randomisiert.</p> <p>b) 561 Patientinnen haben die geplante Behandlung erhalten (372 Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe, 189 Patientinnen in der Placebo-Gruppe)</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden 196 tBRCA und 354 HRD Patientinnen untersucht.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Rucaparib:</u> Insgesamt haben 285 (76%) Patientinnen die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Gründe dafür sind Krankheitsprogression (204 Patienten) und klinische Progression (11 Patienten). Weitere Gründe, die zum Abbruch geführt haben, waren UE (46 Patienten), Protokollverletzung (1 Patientin), Entscheidung des Prüfarztes (3 Patientinnen), Rücknahme der Einwilligung durch die Patientinnen (11 Patienten), Rücknahme der Einwilligung für die Behandlung (6 Patientinnen) und sonstige Gründe (3 Patientinnen).</p> <p><u>Placebo:</u> Insgesamt haben 180 (95,2 %) Patientinnen die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Gründe dafür waren Krankheitsprogression (164 Patientinnen), klinische Progression (9 Patientinnen), UE (1 Patientin), Rücknahme der Einwilligung durch die Patientin (2 Patientinnen), Rücknahme der Einwilligung für die Behandlung (4 Patientinnen).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschluss der 1. Patientin erfolgte am 07. April 2014. Der Einschluss der letzten Patientin erfolgte am 19. Juli 2016. Die Studie ist fortlaufend seit April 2014. Am 15. April 2017 erfolgte ein Datenschnitt, ein weiterer am 31. Dezember 2017 für die Darstellung von unerwünschten Ereignissen und der Zeit bis zu einem zweiten Krankheitsprogress (PFS2). Die Nachbeobachtung zur Erhebung der Sicherheit erfolgt bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation. Die Nachverfolgung zur Erhebung des Überlebens, der Folgetherapien und Sekundärerkrankungen erfolgt alle 12 Wochen (\pm 14 Tage) bis zum Tod, dem Verlust der Nachverfolgung, dem Rückzug der Einwilligung oder dem Studienende.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Fortlaufende Studie.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotranferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitätsgen, CYP: Cytochrom P450, CTA: clinical trial assay, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: generisches Messinstrument für die Beschreibung und Untersuchung der Lebensqualität, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, HRD: homologe Rekombination Defizit, inv: investigator assessed, irr: independent radiologic review, OS: overall survival, Gesamtüberleben, PARP: Poly(adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase, PFS: progression free survival, PRO: patient reported outcome, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, ULN: oberer Normwert</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

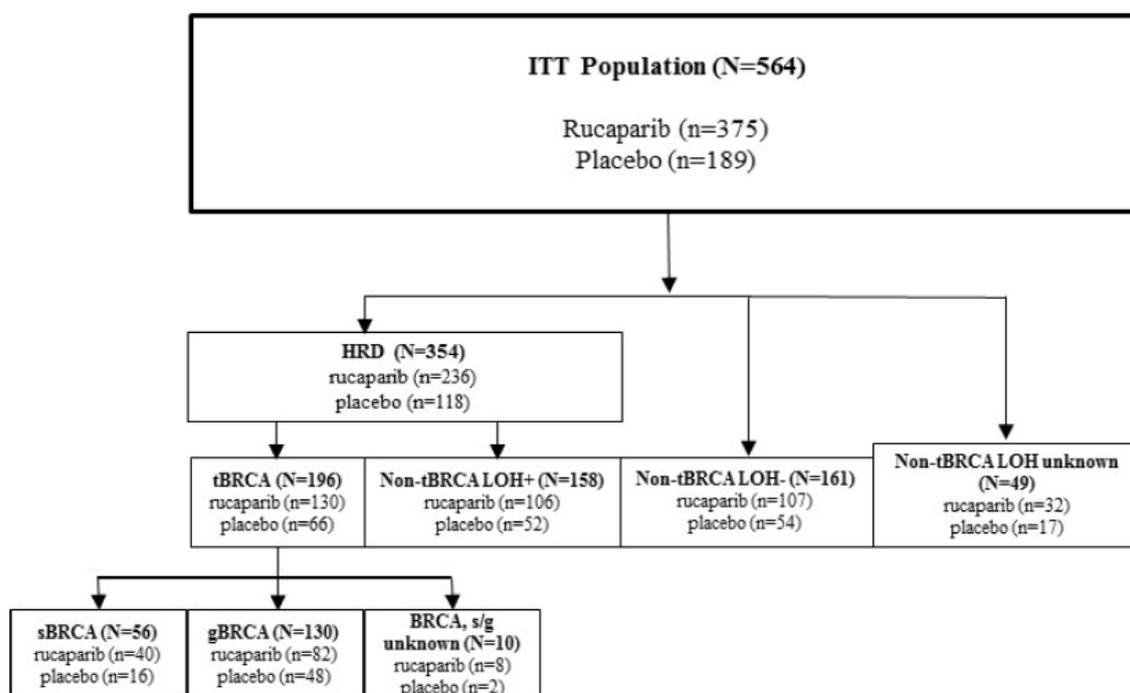


Abbildung 4-27: Flow-Chart für die **ITT-Population** innerhalb der Studie ARIEL3

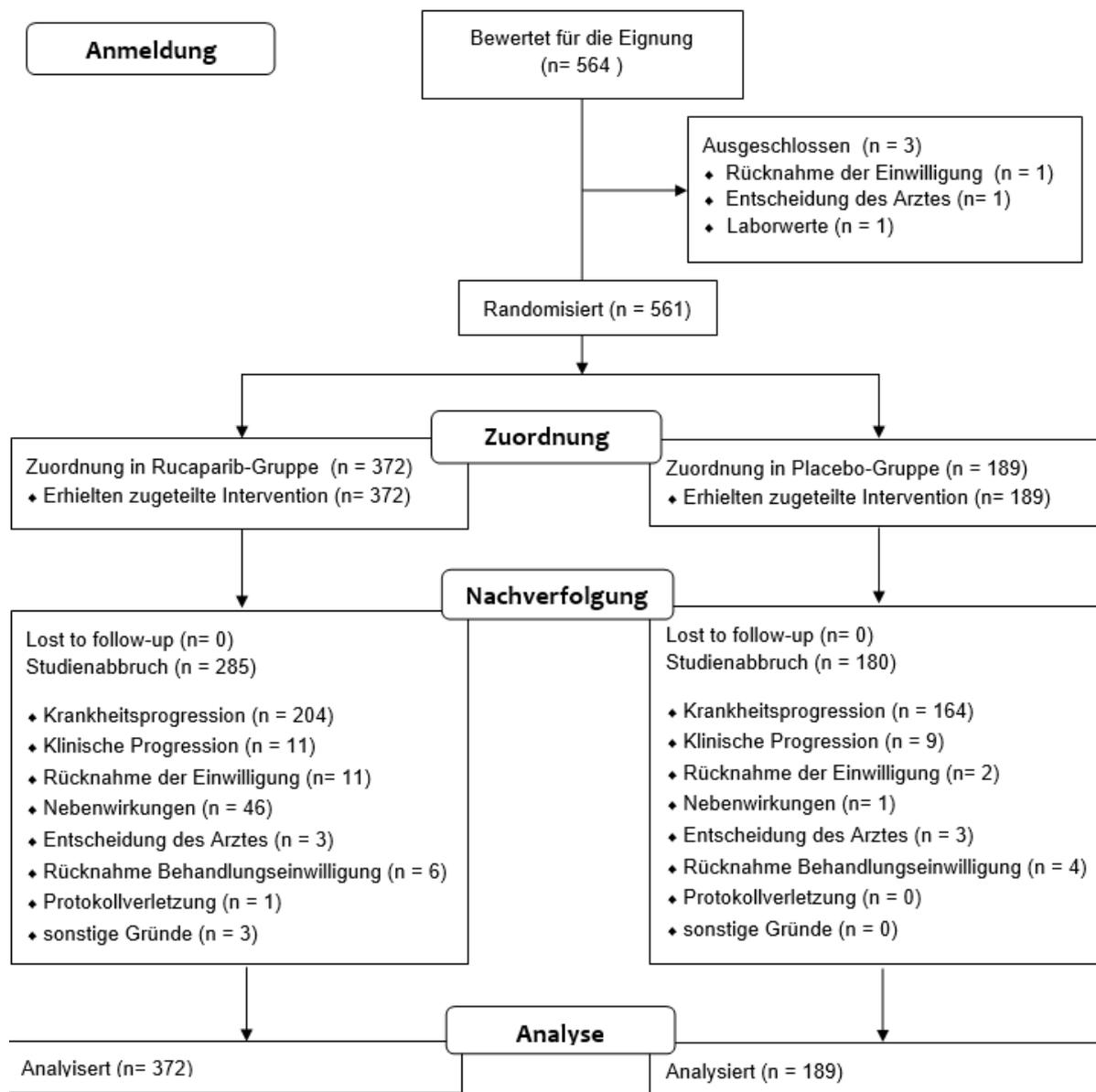


Abbildung 4-28: Flow-Chart für die ITT-Population - ARIEL3

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARIEL3

Studie: ARIEL3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (CSR). CO-338-014. v 1.0. AMULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 3 STUDY OF RUCAPARIB AS SWITCH MAINTENANCE FOLLOWING PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH	A (38)

PLATINUM-SENSITIVE, HIGH-GRADE SEROUS OR ENDOMETRIOID EPITHELIAL OVARIAN, PRIMARY PERITONEAL OR FALLOPIAN TUBE CANCER. September 14, 2017.	
Clinical Study Protocol. CO-338-014. 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. September 9, 2013	B (47)
Clinical Study Protocol. CO-338-014. 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. Amendment 3. July 7, 2016	C (52)
Clinical Study Protocol. CO-338-014. 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. Amendment 1. November 4, 2014	D (53)
Clinical Study Protocol. CO-338-014. 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. Amendment 2. March 9, 2016	E (54)
Statistical Analysis Plan (SAP). CO-338-014. 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. April 21, 2017	F (55)

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 ARIEL3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie. Die Verteilung erfolgte 2:1 auf die beiden Studienarme Rucaparib oder Placebo.

A, B, C, D, E, F

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS. Die Zuordnung erfolgte 2:1 in die Rucaparib- oder Placebo-Gruppe. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 8 Wochen nach Beendigung einer Platin-haltigen Chemotherapie. Die Studienbehandlung mit Rucaparib oder Placebo erfolgte innerhalb von 3 Tagen nach Zuweisung in eine der Randomisierungsgruppen. Jede der Patientennummern bestand aus einer individuellen 10-stelligen Nummer, wobei die ersten zwei Zahlen die Studie repräsentierten, die nächsten 5 Zahlen den Studienort und die letzten 3 stellen eine Patientin innerhalb dieses Studienortes.

A, B, D, E

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS. ARIEL3 ist eine doppelt-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch waren und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgte. Die Medikamentenkennzeichnung stellte sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen konnten, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthielten. Die Patientinnen nahmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis.

A, B, D, E

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:

ARIEL3 ist eine doppelt-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch waren und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgte. Die Medikamentenkennzeichnung stellte sicher, dass Sponsor, Mitarbeiter oder Patientinnen nicht feststellen konnten, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthielten. Die Patienten nahmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis. Patientinnen und behandelndes Personal waren entsprechend verblindet.

A, B, C, D, E, F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ARIEL3 ist eine doppelt-verblindete Studie, bei der Rucaparib- und Placebo-Tabletten in ihrem Aussehen identisch waren und deren Lieferung in identischen Behältern erfolgte. Die Medikamentenkennzeichnung stellte sicher, dass keine Mitarbeiter oder Patientin feststellen konnten, ob die Tabletten Placebo oder Rucaparib enthielten. Die Patient nahmen die gleiche Anzahl von Rucaparib- oder Placebo-Tabletten entsprechend der Behandlungszuordnung und der geplanten Dosis ein. Alle behandelnden Personen waren verblindet.

A, B, C, D, E, F

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 neinAngaben 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:

Bei der ARIEL3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie, bei der die Randomisierungssequenz adäquat mittels IVRS/TWRS erzeugt wurde. Die Gruppenzuteilung in Rucaparib oder Placebo erfolgte verdeckt und sowohl Patientinnen wie auch die behandelnden Prüfarzte waren verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

A, B, C, D, E, F

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 1 (invPFS und irrPFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen, als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie). Der Prüfarzt (invPFS) und das unabhängige radiologische Komitee (irrPFS) waren verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patientinnen aufgetreten, der Anteil an Protokollverletzungen war gering (< 5%).
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zum ersten Krankheitsprogress (PFS) erfolgte durch Analyse innerhalb der **ITT-Population** durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges radiologisches Komitee. Die

statistischen Methoden sind als adäquat zu bezeichnen. Hinweise auf Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, können nicht erkannt werden. Es wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS1 als gering eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 (PFS 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen, als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).
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-Patientinnen aufgetreten. Trotz einer hohen Anzahl an zensierten Patientinnen innerhalb der **ITT-Population** zeigten stratifizierte Log-Rank Tests ($p < 0,0001$) eine Verlängerung der medianen Zeit bis zu einem zweiten Progress, wenn Rucaparib eingenommen wurde. Eine Reduzierung des Risikos eines zweiten Progresses konnte mit Hilfe des stratifizierten Cox Proportional Hazard Model ($p = 0,0001$) gezeigt werden.
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 Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zu einer zweiten Progression wurde durch den Prüfarzt erhoben. Die Ergebnisse wurden für alle Patientinnen mit einem bestätigten zweiten Progress in der **ITT-Population** dargestellt. Die Anwendung von etablierten statistischen Verfahren führt zur Einstufung des Verzerrungspotenzials als „gering“ .

A, B

Endpunkt: Folgetherapien (Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie – Time to Start First Subsequent anti-cancer Therapy)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen, als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patientinnen aufgetreten.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte in der **ITT-Population**. Der Vergleich zwischen Rucaparib und Placebo erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Es sind weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorhanden noch weitere Punkte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Als Ergebnis wird der Endpunkt TFST als ein Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft.

A, B, F

Endpunkt: Folgetherapien (Zeit bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie – Time to Start Second Subsequent anti-cancer Treatment)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patientinnen aufgetreten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte in der **ITT-Population**. Adäquate statistische Verfahren zur Beurteilung der Wirksamkeit gegenüber Placebo wurden angewandt. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen. Eine Auflistung der verwendeten Folgetherapien liegt vor. Das Verzerrungspotenzial wird für TSST als niedrig eingestuft.

A, B, F

Endpunkt: Folgetherapien (Chemotherapiefreies Intervall – Chemotherapy Free Interval CFI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

A, B, F

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-Patientinnen aufgetreten.

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 Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte in der **ITT-Population**. Adäquate statistische Verfahren zur Beurteilung der Wirksamkeit gegenüber Placebo wurden angewandt. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig bewertet.

A

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).
A, B, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind innerhalb der Studie keine lost to Follow-up-Patientinnen aufgetreten. Die Rücklaufquote zur Baseline war in beiden Behandlungsarmen < 95%. Aufgrund dessen wird die Umsetzung des ITT-Prinzips als nicht adäquat eingestuft.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte für jede Population ausführlich und vollständig. Der Vergleich zu Placebo wurde mit adäquaten statistischen Methoden durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen. Aufgrund der zu geringen Rücklaufquoten zur Baseline und der damit verbundenen nicht adäquaten

Umsetzung des ITT-Prinzips ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ einzustufen.

A

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FOSI-18)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

A, B, F

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-Patientinnen aufgetreten. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte nicht, da weniger als 95% der Patientinnen einen Baseline-Wert aufwiesen und weniger als 95% der Patientinnen in die Analyse eingegangen sind.

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 Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte ausführlich. Der Vergleich zu Placebo wurde mit adäquaten statistischen Methoden durchgeführt. Da weniger als 95% der Patientinnen in die Analyse eingegangen sind und weniger als 95% der Patientinnen einen Baseline-Wert hatten wird das Verzerrungspotenzial, auf Basis eines nicht adäquat umgesetzten ITT-Prinzips, für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A

Endpunkt: Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)

Die Operationalisierung der einzelnen, auf UE bezogene, Punkte ist gleich. Das Verzerrungspotenzial wird hier somit für alle betrachteten UE gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) waren hinsichtlich der Behandlung verblindet (doppelt-verblindete Studie).

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-Patientinnen aufgetreten.

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 Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes erfolgte in der Sicherheitspopulation. Auftretende UE wurde vollständig dokumentiert und ein Vergleich zu Placebo als Studienmedikation mit absoluten Werten und prozentualen Angaben präsentiert. Es gibt keine Hinweise auf Faktoren, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen. Das Verzerrungspotenzial wird entsprechend als „niedrig“ bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten

Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
